Türk Hematoloji Derneği

54.Yıl

www.thd.org.tr

47. Ulusal HEMATOLOJİ Kongresi

HİBRİT KONGRE

4-7 Kasım 2021

Susesi Otel ANTALYA

1967

BİLDİRİ VE KONUŞMA METİNLERİ KİTABI

BİLİMSEL SEKRETERYA

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

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

KONGRE SEKRETERYASI

Serenas Uluslararası Turizm Kongre Organizasyon A.Ş.
Hilal Mahallesi, Cezayir Caddesi No:13 06550 Yıldız, Çankaya / Ankara
Tel: 0 (312) 440 50 11
Faks: 0 (312) 441 45 62
E-posta: info@ulusalhematoloji2021.org
Web: www.serenas.com.tr

İÇİNDEKİLER

TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ YÖNETİM KURULU ve KONGRE DÜZENLEME KURULU 4

TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ BİLİMSEL ALT KOMİTELERİ 5

ÖNSÖZ 6

BİLİMSEL PROGRAM

- 4 Kasım 2021, Perşembe 7
- 5 Kasım 2021, Cuma 14
- 6 Kasım 2021, Cumartesi 19
- 7 Kasım 2021, Pazar 23

BİLDİRİ ÖZETLERİ KONULARI 24

BİLDİRİ LİSTESİ 27

KONUŞMA METİNLERİ 55

BİLDİRİ ÖZETLERİ 151

BİLDİRİ ÖZETLERİ

- BAŞKANIN SEÇTİKLERİ 151
- SÖZEL BİLDİRİLER 160
- TARTIŞMALI POSTER BİLDİRİLER 230
- E-POSTER BİLDİRİLER 257
- YAZAR DİZİNİ 380

TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ YÖNETİM KURULU ve KONGRE DÜZENLEME 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

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* *Asu 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* *Yıldız İpek*
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* *Utku Iltar*
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,

47. Ulusal Hematoloji Kongremize hoş geldiniz.

Kongremizin bilimsel programı her yıl olduğu gibi bu sene de özenle hazırlandı. Kongremiz kapsamında yirmi iki bilimsel oturum, on iki uydu sempozyumu, on iki sözlü sunu oturumu ve beş tartışmalı poster oturumu yer alacaktır. Bu sene kongremize 279 adet bildiri gönderildi ve değerlendirmeler sonucu, 6'sını başkanın seçtiği oturumunda 74'ü sözlü sunu oturumlarında, 33 tanesi ise tartışılacak posterler oturumunda olanağı imkanı bulacağız. Tüm bildirilerimizin bu sene de ilgi göreceğine inanıyorum.

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

Sizler ile tekrar yüz yüze kongrede olmanın heyecanı ve mutluluğu ile çok güzel bir kongre diliyorum.

Prof. Dr. Güner Hayri Özsan

Türk Hematoloji Derneği Başkanı-Kongre Başkanı

BİLİMSEL PROGRAM

4 Kasım 2021, Perşembe

SAAT	MELİH AKTAN SALONU	GÜNDÜZ GEDİKOĞLU SALONU	UZMANINA DANIŞ SALONU
08:30-09:30	**T HÜCRELİ LENFOMA OTURUMU** **Oturum Başkanları: Ali Ünal (Erciyes Üniversitesi, Kayseri), Mustafa Nuri Yenerel (İstanbul Üniversitesi, İstanbul)** Mikozis Fungoides Yönetimi: **Hatice Erdi Şanlı (Ankara Üniversitesi, Ankara)** Anaplastik Büyük Hücreli Lenfoma Birinci Basamak Tedavi: **Tayfur Toptaş (Marmara Üniversitesi, İstanbul)**	**TROMBOZ OTURUMU** **Oturum Başkanları: Özcan Bör (Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Eskişehir), Hale Ören (Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir)** Periferik Arterial Tromboz: **İbrahim Eker (Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Afyon)** Pediatride DOAK Sonuçları: **Gül Nihal Özdemir (İstinye Üniversitesi, İstanbul)**	
09:30-09:45	KAHVE ARASI		
09:45-11:15	**B HÜCRELİ LENFOMA OTURUMU** **Oturum Başkanları: Osman İlhan (Ankara Üniversitesi, Ankara), Nilgün Sayınalp (Hacettepe Üniversitesi, Ankara)** Nüks Refrakter Diffüz Büyük B Hücreli Lenfomada Güncel Yaklaşım: **Burhan Ferhanoğlu (Koç Üniversitesi, İstanbul)** Double-Triple Hit Lenfomada Güncel Yaklaşım: **Elif Birtaş Ateşoğlu (Koç Üniversitesi, İstanbul)** Mantle Hücreli Lenfomada Güncel Yaklaşım: **Ozan Salim (Akdeniz Üniversitesi, Antalya)**	**KEMİK İLİĞİ YETMEZLİKLERİ OTURUMU** **Oturum Başkanları: Mehmet Ertem (Ankara Üniversitesi, Ankara), Tülin Tiraje Celkan (İstinye Üniversitesi, İstanbul)** Kemik İliği Yetmezliklerinde Lösemiye Yatkınlık: **Şebnem Yılmaz (Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir)** Dyskeratosis Congenita and Related Haematological Diseases: **Inderjeet Dokal (Queen Mary University of London, UK**) TP53 ve Hematopoez: **Fatma Visal Okur (Hacettepe Üniversitesi, Ankara)**	
11:15-11:45	KAHVE ARASI		
11:45-12:30	Janssen UYDU SEMPOZYUMU **CLL and Ibrutinib Positioning In Clinical Practice** Oturum Başkanı: **Tülin Tuğlular (Marmara Üniversitesi, İstanbul)** CLL and Ibrutinib Positioning in Clinical Practice: **Paolo Ghia (Vita-Salute San Raffaele University, Italy)**		

BİLİMSEL PROGRAM

4 Kasım 2021, Perşembe

SAAT	MELİH AKTAN SALONU	GÜNDÜZ GEDİKOĞLU SALONU	UZMANINA DANIŞ SALONU
12:30-13:30	ÖĞLE YEMEĞİ		Janssen UYDU SEMPOZYUMU 12:45-13:30 **Relaps/Refrakter Mantle Hücreli Lenfomada İbrutinibin Yeri** Oturum Başkanı: **Mehmet Yılmaz (Gaziantep Sanko Üniversitesi, Gaziantep)** Konuşmacı: **Yahya Büyükaşık (Hacettepe Üniversitesi, Ankara)**
13:30-14:15	AMGEN UYDU SEMPOZYUMU **Relaps/Refrakter Multipl Miyelomda Karfilzomib Tedavisi** Oturum Başkanı: **Meral Beksaç (Ankara Üniversitesi, Ankara)** Konuşmacı: **Mehmet Sönmez (Karadeniz Teknik Üniversitesi, Trabzon)**		
14:15-14:30	KAHVE ARASI		
14:30-16:00	**HODGKIN LENFOMADA GÜNCEL TEDAVİLER OTURUMU** **Oturum Başkanları: Muhit Özcan (Ankara Üniversitesi, Ankara), Olga Meltem Akay (Koç Üniversitesi, İstanbul)** Nodüler Lenfosit Predominant Hodgkin Lenfoma: **Mesut Ayer (Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, İstanbul)** Genç Yeni Tanı İleri Evre Klasik Hodgkin Lenfoma: **Deniz Gören Şahin (Florence Nightingale Hastanesi, İstanbul)** Geç Nüks Klasik Hodgkin Lenfoma: **Özgür Mehtap (Kocaeli Üniversitesi, Kocaeli)**	**ERİTROSİT HASTALIKLARI OTURUMU** **Oturum Başkanları: Yurdanur Kılınç (Sanko Üniversitesi, Gaziantep), Mehmet Akif Yeşilipek (Medical Park Hastanesi, Antalya)** Ülkemizde T2*MR'lar ve THD-TRD Projesi: **Yeşim Aydınok (Ege Üniversitesi, İzmir)** Hemoglobinopatilerde Gen Tedavisinde Son Durum Nedir?: **Zeynep Karakaş (İstanbul Üniversitesi, İstanbul)** Olgularla Nadir Kalıtsal Anemiler: **Şule Ünal Cangül (Hacettepe Üniversitesi, Ankara)**	
16:00-16:30	KAHVE ARASI		

BİLİMSEL PROGRAM

4 Kasım 2021, Perşembe

SAAT	MELİH AKTAN SALONU	GÜNDÜZ GEDİKOĞLU SALONU	UZMANINA DANIŞ SALONU
16:30-18:00	**AKUT LÖSEMİLER OTURUMU** **Oturum Başkanları: Fahir Özkalemkaş (Bursa Uludağ Üniversitesi, Bursa), Mustafa Çetiner (Acıbadem Maslak Hastanesi, İstanbul)** Primer Refrakter AML Yönetimi: **İnci Alacacıoğlu (Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir)** AML'de İdamenin Yeri: **Meltem Kurt Yüksel (Ankara Üniversitesi, Ankara)** MDS'de Yeni Tedavi Yaklaşımları: **Mustafa Çetiner (Acıbadem Maslak Hastanesi, İstanbul)**	**TROMBOSİT OTURUMU** **Oturum Başkanları: Hilmi Apak (İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, İstanbul), Lale Olcay (Başkent Üniversitesi, Ankara)** Pediatrik Kronik ITP: **Göksel Leblebisatan (Çukurova Üniversitesi, Adana)** Trombosit Hastalıklarında Kullanılan Tanısal Testler: **Turan Bayhan (Ankara Şehir Hastanesi, Ankara)** Çocuklarda Anti-Agregan Tedavi: **Hüseyin Gülen (Celal Bayar Üniversitesi, Manisa)**	
18:00-18:15	KAHVE ARASI		
18:15-19:15	SÖZLÜ SUNU OTURUMLARI-1		

KOAGÜLASYON

İsmet Aydoğdu (Celal Bayar Üniversitesi, Manisa), Can Balkan (Ege Üniversitesi, İzmir)

Sözlü Sunu A Salonu

Başlık	Konuşmacı	Kurumu
İleri Yaşlı İmmün Trombositopeni Hastalarınsa Dismegakaryopoez ve Klinik Sonuçların Değerlendirilmesi	Ufuk Demirci	Trakya Üniversitesi, Edirne
Kalıtsal Faktör VII Eksikliği Olan Hastalara Uygulanan İnvaziv İşlemlerin Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi	Işık Odaman Al	S.B.Ü. Dr Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi EAH, İzmir
Kalıtsal Plazminojen Eksikliği Vakalarımız; 11 Vaka	Canan Albayrak	Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Samsun
Yaşlılarda İmmün Trombositopeni	Selma Akdoğan	İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, İstanbul
Kazanılmış Faktör 8 Ve 9 İnhibitörü Olan Hastalarda İmmunsupresif Tedavi Etkinlik Ve Güvenilirliği	Derya Koyun	Ankara Üniversitesi, Ankara
Sistemik Rekombinan Doku Plazminogen Aktivatörü ile Çocuklarda Trombolitik Tedavi: Çok Merkezli Geriye Dönük Çalışma	Emine Zengin	Kocaeli Üniversitesi, Kocaeli

DENEYSEL		
Nejat Akar (TOBB ETÜ Hastanesi, Ankara)		
Sözlü Sunu B Salonu		
Başlık	**Konuşmacı**	**Kurumu**
Ailesel Hematolojik Kanserlerde Yeni Nesil Dizileme Tabanlı Biyoinformatik Yaklaşım	Gizem Şentürk	Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi, İstanbul
Lösemilerdeki Füzyon Genlerinin Taranmasına Yönelik Yeni Nesil Dizileme Panellerinin Geliştirilmesi	Sadık Çiğdem	Ankara Üniversitesi, Ankara
Yeni Tanı Akut Myeloblastik Lösemide Yeni Nesil Dizileme ve Akım Sitometri Sonuçlarının İlişkisinin Belirlenmesi	Ayşe Hilal Eroğlu Küçükdiler	Adnan Menderes Üniversitesi, Aydın
UCP-2 Ve NR3C1 Genlerinin Multipl Miyelomlu Hastalarda Tedavi Etkinliği Ve Sağkalım Üzerindeki Etkisi	İstemi Serin	İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul
Multipl Miyelom İçin Yeni Bir Saat Çalışıyor: Sirkadiyen Saat Proteini-Perıod 3 (Per3) Polimorfizmi	İstemi Serin	İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul
Ülkemiz Ailesel Miyelom Olgularında Saptanan Varyantlar: RAG2, CBL, APC Ve PTCH1 Genleri	Erman Akkus	Ankara Üniversitesi, Ankara
TREC/KREC Kopya Sayılarının Otoimmün Hastalıklarda Araştırılması: İTP ve Hashimoto Tiroiditi Örnekleri	Özge Şahin Kimyon	İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, İstanbul
İNDOLENT NON HODGKİN LENFOMA		
Vahap Aslan (Özel Ümit Hastanesi, Eskişehir), Mine Miskioğlu (Celal Bayar Üniversitesi, Manisa)		
Sözlü Sunu C Salonu		
Başlık	**Konuşmacı**	**Kurumu**
Tedavi Naif Ve Nüks/Refrakter KLL Hastalarında Obinituzumab Deneyimi: Türkiye Çok Merkezli Gerçek Yaşam Verisi	Asu Fergün Yılmaz	Marmara Üniversitesi, İstanbul
Relaps/Refrakter Marjinal Zon Lenfoma'da İbrutinib Tedavisi: Tek Merkez Deneyimi	Burak Karakaya	Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir
Splenik Marjinal Zon Lenfomalı Hastalarda Uygulanan Tedavi Modalitelerinin Prognoza Etkisi	Erkam Kocaaslan	Marmara Üniversitesi, İstanbul
Koç Sağlık Merkezleri (VKV Amerikan Hastanesi Ve Koç Üniversitesi) Foliküler Lenfoma Verileri	Ebru Pekgüç	VKV Amerikan Hastanesi, İstanbul
KLL Hastalarında Hipogamaglobulinemi Sıklığı ve Hipogamaglobulineminin Klinik Özellikler İle Sağkalım Üzerine Etkileri	Demet Evran	İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, İstanbul
İbrutinib Tedavisi Alan Kronik Lenfositik Lösemili Hastalarda Gelişen Sekonder Hipogamaglobulineminin Değerlendirilmesi	Serhat Çelik	Erciyes Üniversitesi, Kayseri
Splenik Marginal Zon Lenfoma Hastalarında Performans Durumu, Prognostik Skorlama, Sağkalım İlişkisi: Tek Merkez Deneyimi	Esra Turan Erkek	Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi, İstanbul
HODGKİN LENFOMA		
Cafer Adıgüzel (Medicalpark Hastanesi, İstanbul), Hüseyin Saffet Beköz (Medipol Üniversitesi, İstanbul)		
Sözlü Sunu D Salonu		
Başlık	**Konuşmacı**	**Kurumu**
Hodgkin Lenfoma Hastalarının Epidemiyolojik ve Sağkalım Verileri: 10 Yıllık Tek Merkez Deneyimi	Vildan Gürsoy	Bursa Uludağ Üniversitesi, Bursa
Hodgkin Lenfomada Mikroçevre Profilinin Değerlendirilmesi	Merve Kakcı	Çukurova Üniversitesi, Adana
Toksisite Nedeniyle Bleomisin Tedavisi Kesilen Hodgkin Lenfoma Hastalarında İndüksiyon Yanıtlarının İncelenmesi	Guldana Zulfaliyeva	İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, İstanbul
Erken Evre Hodgkin Lenfomada Erken Pozitron Emisyon Tomografisi Değerlendirmesinin Prognostik Önemi	Mehmet Umut Çapar	Düziçi Devlet Hastanesi, Osmaniye
İleri Yaş Hodgkin Lenfoma Hastalarının Özellikleri ve Tedavi Sonuçlarının Retrospektif Analizi: Tek Merkez Deneyimi	Elçin Erdoğan Yücel	Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir
50 Yaş Ve Üzeri Klasik Hodgkin Lenfoma Hastalarında Tedavi Yanıtları, Toksisiteler ve Sağkalım	Simay Çokgezer	İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, İstanbul

KMPH /SİTOPENİ KEMİK İLİĞİ YETMEZLİĞİ		
İmdat Dilek (Ankara Şehir Hastanesi, Ankara), Ahmet Emre Eşkazan (İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, İstanbul)		
Sözlü Sunu E Salonu		
Başlık	**Konuşmacı**	**Kurumu**
Kronik Miyeloid Lösemi Hastalarında Progresyon ve Sağkalımı Öngörmede Yeni Bir Prognostik Skor	Mert Bektaş	İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, İstanbul
ELTS Skorunun Kronik Miyeloid Lösemi Hastalarında Progresyon Ve Genel Sağkalımı Öngörmedeki Etkisi	Mert Bektaş	İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, İstanbul
Second-Line Bosutinib For Patients With Chronic Phase Chronic Myeloid Leukemia: Final 10-Y Results Of A Phase 1/2 Study	Carlo Gambacorti-Passerini	University of Milano-Bicocca, Monza, Italy
Hematolojik Hastalıklarda Rituksimab Kullanımının Uzun Dönemde Kan Parametreleri Üzerine Etkisi	Buğse Güleç Zengin	Ankara Üniversitesi, Ankara
MDS'de Nadir Anomaliler ve Klinik İle İlişkisi	Beyhan Durak Aras	Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Eskişehir
Aplastik Anemi Hastalarında Eltrombopag Deneyimi: Türkiye Çok Merkezli Gerçek Yaşam Verisi	Asu Fergün Yılmaz	Marmara Üniversitesi, İstanbul
KOMPLİKASYON/PSİKOSOSYAL		
Hatice İlgen Şaşmaz (Çukurova Üniversitesi, Adana), Hasan Atilla Özkan (Yeditepe Üniversitesi, İstanbul)		
Sözlü Sunu F Salonu		
Başlık	**Konuşmacı**	**Kurumu**
Otolog Ve Allojenik Kök Hücre Nakli Yapılan Hastalarda Görülen İlaç-İlaç Etkileşimlerinin Değerlendirilmesi	Ayşe Günay	Erciyes Üniversitesi, Kayseri
Akut Lösemilerin Tanısında Yapay Zekâ Destekli Karar Destek Sistemi: Mantiscope	Olgu Erkin Çınar	Hacettepe Üniversitesi, Ankara
Biz Sadece Kendileriyle İlgilenmeye Odaklanmışken, Kanserli Çocukların Kardeşlerinin Yaşam Kalitesi Nasıl Etkileniyor?	İbrahim Eker	Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Afyonkarahisar
Hematoloji Uzmanlarının Öğrenme Stillerinin Belirlenmesi ve Eğitim Başarısı Üzerine Etkisinin Değerlendirilmesi	Funda Tayfun Küpesiz	Akdeniz Üniversitesi, Antalya
Prof. Dr. Muzaffer Aksoy'un Hemoglobin Bozukluklarındaki Çalışmaları, Ödülleri ve Yaşamı 18 Mart 1915-19 Aralık 2001	Duru Malyalı	TADAD Genel Merkez, İstanbul
19:15-19:30	KAHVE ARASI	
19:30-20:30	TARTIŞILACAK POSTERLER OTURUMU	
KANAMA BOZUKLUKLARI		
Cengiz Ceylan (İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastensi, İzmir), Ersin Töret (Osmangazi Üniversitesi, Eskişehir)		
Ekran 1		
Başlık	**Konuşmacı**	**Kurumu**
Homozigot Antitrombin Eksikliğinde Rivaroksaban Tedavisi: Bir Olgu Sunumu ve Literatür Taraması	Adnan Nuri Güzel	İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, İstanbul
Gri Platelet Sendromunun Otoimmüniteye Bakan Yüzü: Çok Nadir Bir Hastalıkta Üç Olgu Deneyimi	Eren Müngen	Hacettepe Üniversitesi, Ankara
Edinsel Hemofili A Olgularının Retrospektif Değerlendirilmesi: 9 Hasta, Tek Merkez	Duygu Seyhan	İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, İstanbul
Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma Hastalarında Ferritin Düzeyi Ve Tromboz İlişkisi	Buğra Sağlam	Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara
İmmün Trombositopenili Hastalarda Dalak Sekestrasyon Çalışmasının Yeri	Alev Çınar	Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara
Çocukluk Çağında Kalıtsal Antitrombin Eksikliği: Çok Merkezli Bir Anket Çalışması	Ayşegül Ünüvar	İstanbul Üniversitesi, İstanbul
Glanzmann Trombastenili Hastalarda Klinik Özellikler Ve Genetik Varyantların Gösterilmesi	Nezihe Köker	Erciyes Üniversitesi, Kayseri

LENFOMA/MYELOM		
Pelin Aytan (Mersin Üniversitesi, Mersin), Demet Çekdemir (İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastensi, İzmir)		
Ekran 2		
Başlık	**Konuşmacı**	**Kurumu**
Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma Hastalarında Tedavi Öncesi Geriatrik Beslenme Risk İndeksinin Prognostik Etkisi	Ünal Ataş	Akdeniz Üniveristesi, Antalya
B-Hücreli Nhl Tanılı Hastalarda Subkutan Rituksimab Tedavi Sonuçlarının Değerlendirilmesi: Tek Merkez Deneyimi	Hava Üsküdar Teke	Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Eskişehir
R-ICEKurtarma Tedavisinin Farklı Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma Alt Gruplarında Etkinliği	Selin Küçükyurt	İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, İstanbul
Yeni Tanı Multipl Myelom Hastalarında Kemik Tutulumunun B-2 Mikroglobulin-Wbc İndeksi İle İlişkisi Ve Sağkalıma Etkisi	Merve Ergin	Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi, İstanbul
Noduler Lenfosit Predominant Hodgkin Lenfoma Tedavisinde R-Chop ve ABVD Rejimlerinin Karşılaştırılması	Fatma Keklik Karadağ	Ege Üniveristesi, İzmir
Primer Merkezi Sinir Sistemi Lenfomalı Hastaların Prognostik Parametreler ve Tedavi Sonuçları İle Değerlendirilmesi	Tuba Ersal	Bursa Uludağ Üniversitesi, Bursa
Double Ve Triple Hit Lenfoma: Tek Merkez Deneyimi	Merve Apaydın	Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Eskişehir
Relaps/Refrakter Primer Santral Sinir Sistemi Lenfomada İbrutinib Monoterapisi: Beş Vakada Tek Merkez Deneyimi	Serkan Güven	Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir
LÖSEMİ/KMPN		
Ayla Gökmen (Medicana Hastanesi, Ankara), Volkan Karakuş (SBÜ Antalya EAH, Antalya)		
Ekran 3		
Başlık	**Konuşmacı**	**Kurumu**
Hematolojik Maligniteli Nötropenik Dönemdeki Hastaların Perianal Patolojilerinin Retrospektif İncelenmesi	Bedrettin Orhan	Bursa Uludağ Üniversitesi, Bursa
Akut Lenfoblastik Lösemi Tanısıyla Tedavi Edilen Çocuklarda Kemik Sağlığının Değerlendirilmesi	Rabia Çoban	Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul
Polisitemia Vera'da (PV) Ruxolitinib Deneyimi: Türkiye Verisi	İstemi Serin	Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul
Langerhans Hücreli Histiositozlu Hasta Verilerinin Retrospektif İncelenmesi, Tek Merkez Deneyimi	Aydan Akdeniz	Mersin Üniversitesi, Mersin
Lösemi Kök Hücrelerinde MEIS1 İfade Profilinin Belirlenmesi ve MEIS1 İnhibitörlerin Etkisinin İncelenmesi	Neslihan Meriç	Yeditepe Üniversitesi, İstanbul
Ciltaltı Kladribin Saçlı Hücreli Lösemide İntravenöz Kladribin Kadar Etkili Midir?	Ekin Kırcalı	Ankara Üniversitesi, Ankara
ANEMİ/TRANSFÜZYON		
Sibel Kabukçu Hacıoğlu (Pamukkale Üniversitesi, Denizli), Hatice Terzi (Cumhuriyet Üniversitesi, Sivas)		
Ekran 4		
Başlık	**Konuşmacı**	**Kurumu**
Trigliserit Aferezinde Farklı Replasman Sıvılarının Karşılaştırılması : Tek Merkez Deneyimi	Gözde Kurtuluş	İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, İstanbul
Aplastik Anemi Hastalarında İmmunsupresif Tedavi Deneyimi: Türkiye Çok Merkezli Gerçek Yaşam Verisi	Asu Fergün Yılmaz	Marmara Üniversitesi, İstanbul
Otolog Kök İliği Nakli Uygulanan Miyelom Hastalarında Tanı Anında Kemik İliği Fibrozisi Varlığının Önemi	Senem Maral	Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara
Hematopoietik Kök Hücre Nakli Olan Hastalarda İlaç Etkileşim Modüllerinin Uyumunun Fleiss Kappa Formülü İle Hesaplanması	Ayşe Günay	Erciyes Üniversitesi, Kayseri
Hematopoietik Kök Hücre Nakli Hastalarında İlaç Etkileşim Modüllerinin Uyumunun Cohen's Kappa Formülü İle Hesaplanması	Ayşe Günay	Erciyes Üniversitesi, Kayseri
Eritrositlere Karşı Alloimmunizasyonun Etyopatogenezinde Hastalık, Transfüzyon ve Diğer Nedenlerin Değerlendirilmesi	Akın Hizmetçi	Mersin Üniversitesi, Mersin

ENFEKSİYON		
Nur Akad Soyer (Ege Üniversitesi, İzmir), Itır Şirinoğlu Demiriz (Medicalpark Hastanesi, İstanbul)		
Ekran 5		
Başlık	**Konuşmacı**	**Kurumu**
Covid -19 İle İlişkili Dirençli ITP Olgusu ve Tedavisi	Gizem Çilsaat	Hacettepe Üniversitesi, Ankara
Covid-19 Pandemisinde Kronik Miyeloid Lösemili Hastaların Takip ve Tedavi Uyumlarının İncelenmesi	Umut Yılmaz	İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, İstanbul
Hipometile Edici Ajan Kullanan AML Ve MDS Hastalarının Enfektif Süreçler Açısından Değerlendirilmesi	Tugay Avcı	Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Eskişehir
Kök Hücre Nakli Yapılan Hematolojik Maligniteli Çocuklarda Nakil Sonrası İlk 100 Günde Görülen Kan Akımı Enfeksiyonları	Funda Tayfun Küpesiz	Akdeniz Üniversitesi, Antalya
Erişkin Yeni Tanı Akut Lösemi Hastalarında Primer Antifungal Profilaksinin İnvazif Fungal İnfeksiyonlar Üzerine Etkisi	Esra Hanedar	Ankara Üniversitesi, Ankara
Çocuk Hematolojide Tedavi Gören Hastaların Katater Komplikasyonlarının Retrospektif İncelenmesi	Gülce Yörük	Bursa Uludağ Üniversitesi, Bursa

21:00-22:30	**YETERLİLİK SINAVI**

BİLİMSEL PROGRAM

5 Kasım 2021, Cuma

SAAT	MELİH AKTAN SALONU	GÜNDÜZ GEDİKOĞLU SALONU	UZMANINA DANIŞ SALONU
08:30-10:00	**ALL OTURUMU** **Oturum Başkanları: Önder Arslan (Ankara Üniversitesi, Ankara), Filiz Vural (Ege Üniversitesi, İzmir)** Genç Hastada Tedavi: **Bahriye Payzın (Katip Çelebi Üniversitesi EAH, İzmir)** Erişkin Hastada Tedavi: **İrfan Yavaşoğlu (Adnan Menderes Üniversitesi, Aydın)** Yaşlı Hastada Tedavi: **Elif Gülsüm Ümit (Trakya Üniversitesi, Edirne)**	**LÖSEMİ TEDAVİ OTURUMU** **Oturum Başkanları: Volkan Hazar (Medstar Hastanesi, Antalya), Serap Aksoylar (Ege Üniversitesi, İzmir)** Dünyada ve Türkiye'de MRD: **Günnur Deniz (İstanbul Üniversitesi, İstanbul)** ALL'de Düşük Steroid Cevabı: **Özlem Tüfekçi (Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir)** AML-M3 Yeni Ne Var?: **Sinan Akbayram (Gaziantep Üniversitesi, Gaziantep)**	
10:00-10:15	KAHVE ARASI		
10:15-11:45	**SELİM HEMATOLOJİ OTURUMU** **Oturum Başkanları: Ahmet Muzaffer Demir (Trakya Üniversitesi, Edirne), Ayşegül Ünüvar (İstanbul Üniversitesi, İstanbul)** Netozis: **Muhlis Cem Ar (İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, İstanbul)** Kompleman ve Koagülasyon Sistemlerinin Etkileşimi: **Cengiz Beyan (Ankara)** Endotel ve Tromboinflamasyon: **Reyhan Küçükkaya (İstanbul)**	**MİNİMAL KALINTI HASTALIK OTURUMU** **Oturum Başkanları: Selami Koçak Toprak (Ankara Üniversitesi, Ankara), Güray Saydam (Ege Üniversitesi, İzmir)** Klinisyen Gözüyle MRD: **Leylagül Kaynar (Medipol Üniversitesi, İstanbul)** **– Minimal Rezidual Hastalık Değerlendirmesi** Moleküler Değerlendirme: **Müge Sayitoğlu (İstanbul Üniversitesi, İstanbul)** Flow Sitometrik Değerlendirme: **İlknur Kozanoğlu (Başkent Üniversitesi, Adana)**	
11:45-12:00	KAHVE ARASI		
12:00-12:45	abbvie UYDU SEMPOZYUMU **Relaps Refrakter KLL Tedavisinde Venetoklaks'ın Yeri** Oturum Başkanı: **Önder Arslan (Ankara Üniversitesi, Ankara)** Konuşmacılar: **Nilgün Sayınalp (Hacettepe Üniversitesi, Ankara), Fatih Demirkan (Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir)**		

BİLİMSEL PROGRAM

■ 5 Kasım 2021, Cuma

SAAT	MELİH AKTAN SALONU	GÜNDÜZ GEDİKOĞLU SALONU	UZMANINA DANIŞ SALONU
12:45-13:45	ÖĞLE YEMEĞİ		Bristol Myers Squibb UYDU SEMPOZYUMU 13:00-13:45 **Kronik Myeloid Lösemi Tedavisinde Uzun Dönem Tedavi Başarısını Nasıl Sağlıyoruz?** Moderatör: **Tülin Tuğlular (Marmara Üniversitesi, İstanbul)** Konusmacı: **Tayfur Toptaş (Marmara Üniversitesi, İstanbul)**
13:45-14:30	Janssen UYDU SEMPOZYUMU **Etkinlikte Yeni Boyut: Olgular ile Darzalex** Konuşmacılar: **Sevgi Beşışık (İstanbul Üniversitesi, İstanbul), Ömür Gökmen Sevindik (Medipol Üniversitesi, İstanbul), Ayşe Salihoğlu (İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, İstanbul), Hakkı Onur Kırkızlar (Trakya Üniversitesi, Edirne)**	Roche UYDU SEMPOZYUMU **HEMOFİLİ TEDAVİSİNİN KUZEY YILDIZI: Ulusal Hemofili Tanı ve Tedavi Kılavuzunda Hemlibra** Moderatör: **Ayşegül Ünüvar (İstanbul Üniversitesi, İstanbul)** Konuşmacılar: **Fatma Burcu Belen Apak (Başkent Üniversitesi, Ankara), Aydan Akdeniz (Mersin Üniversitesi, Mersin), Melike Sezgin Evim (Bursa Uludağ Üniversitesi, Bursa), Elif Gülsüm Ümit (Trakya Üniversitesi, Edirne)**	
14:30-14:45	KAHVE ARASI		
14:45-16:15	**MYELOM VE PLAZMA HÜCRE HASTALIKLARI OTURUMU** **Oturum Başkanları: Meral Beksaç (Ankara Üniversitesi, Ankara), Ali Zahit Bolaman (Adnan Menderes Üniversitesi, Aydın)** İlaç Antikor Kompleksleri ve Bispesifik Antikorlar: **Ömür Gökmen Sevindik (Medipol Üniversitesi, İstanbul)** Primer AL Amiloidozda Otolog Nakil Ne Zaman, Kime?: **Ayşe Salihoğlu (İstanbul Üniversitesi- Cerrahpaşa, İstanbul)** R/R Waldenström Makroglobulinemisinde Tedavi Seçenekleri: **Hakkı Onur Kırkızlar (Trakya Üniversitesi, Edirne)**	**LÖSEMİ KOMPLİKASYON/İZLEM OTURUMU** **Oturum Başkanları: Rejin Kebudi (İstanbul Üniversitesi, İstanbul), Erol Erduran (Karadeniz Teknik Üniversitesi, Trabzon)** L-Asparaginaz Komplikasyonları ve Sağaltımı: **Emine Zengin (Kocaeli Üniversitesi, Kocaeli)** Invazif Fungal Enfeksiyonlar: **Ateş Kara (Hacettepe Üniversitesi, Ankara)** Uzun Dönem Endokrin Geç Sorunlar: **Melike Sezgin Evim (Bursa Uludağ Üniversitesi, Bursa)**	
16:15-16:30	KAHVE ARASI		

BİLİMSEL PROGRAM

■ 5 Kasım 2021, Cuma

SAAT	MELİH AKTAN SALONU	GÜNDÜZ GEDİKOĞLU SALONU	UZMANINA DANIŞ SALONU
16:30-17:15	SANOFI UYDU SEMPOZYUMU **Semptomdan Teşhise Gaucher Hastalığı: İnteraktif Vaka Deneyimi** Moderatör/Konuşmacı: **Ahmet Muzaffer Demir (Trakya Üniversitesi, Edirne)** Konuşmacı: **Nur Arslan (Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir)**		
17:15-17:30	KAHVE ARASI		
17:30-18:30		**BAŞKANIN SEÇTİKLERİ** **Oturum Başkanları: Güner Hayri Özsan (Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir), Teoman Soysal (İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, İstanbul)** Yaşlı Hodgkin Lenfoma Hastalarında Sağ Kalımı Öngördüren Yeni Bir Puanlama; THD Kan Bilim Akademisi Lenfoma Ustalık Sınıfı Çalışma Grubu: **Özgür Mehtap (Kocaeli Üniversitesi, Kocaeli)** Çok Merkezli Türkiye Multipl Myelom Kayıt Çalışması – İki Basamağa Kadar Tedavi Almış Hasta Verilerinin Analizi: **Ömür Gökmen Sevindik (Medipol Üniversitesi, İstanbul)** Türkiye'nin İlk Akademik CAR-T Hücre (ISIKOK-19) Faz 1/2 Çalışma Sonuçları: **Ebru Erdoğan (Acıbadem Altunizade Hastanesi, İstanbul)** Sağlıklı Türkök Gönüllülerinde Kök Hücre Mobilizasyonu İçin G-CSF Uygulaması: Tek Doz Mu Yoksa Bölünmüş Doz Mu Daha İyi?: **İbrahim Ethem Pınar (Bursa Uludağ Üniversitesi, Bursa)** Kanserli Çocuklarda Türkiye'de İlk Dalga Sonrası Covid-19 Enfeksiyonu: TPOG Ve TPHD Çalışması: **Rejin Kebudi (İstanbul Üniversitesi, İstanbul)** Castleman Hastalığı: Çok Merkezli Veri Kayıt Çalışması: **Eren Gündüz (Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Eskişehir)**	
18:30-18:45	KAHVE ARASI		

18:45-19:45	SÖZLÜ SUNU OTURUMLARI-2

MYELOM		
Levent Ündar (Akdeniz Üniversitesi, Antalya), Mehmet Şencan (Cumhuriyet Üniversitesi, Sivas)		
Sözlü Sunu A Salonu		
Başlık	**Konuşmacı**	**Kurumu**
Ekstramedüller Tutulumu Olan Multipl Myelom Tanılı Hastalarda Tedavi Sonuçları, Sağkalım Ve Bunlara Etki Eden Faktörler	Murad Guliyev	İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, İstanbul
Multipl Miyelom Hastalarında Tanı Anındaki Pet-Bt Bulguları ile Klinik Parametreler Arasındaki İlişki	Ece Vural	Akdeniz Üniversitesi, Antalya
Yeni Tanı Multipl Myelom Tanılı Hastalarda Parazit Görülme Sıklığı	Cem Selim	Adnan Menderes Üniveristesi, Aydın
Multıpl Miyelom Tanılı Hastalarda Eortc QLQ İle Hayat Kalitesi Değerlendirmesi: Çok Merkezli Çalışma	Vedat Buğra Erol	Medipol Üniversitesi, İstanbul
Primer Amiloidoz Tedavisine ANTİ-CD38 Monoklonal Antikor İlavesiyle En Az Otolog Nakile Eş Değer Yanıtlar Alınabilir	Hülya Yılmaz	Ankara Üniversitesi, Ankara
Multipl Myelomlu Hastada Okhn Kararında Kapsamlı Geriatrik Testlerin Rolü Ve Zamanlaması Ne Olmalıdır? Prospektif Analiz	Kübra Durmuş Demirel	Gazi Üniversitesi, Ankara
ENFEKSİYON		
Emin Kaya (İnönü Üniversitesi, Malatya), Vildan Özkocaman (Bursa Uludağ Üniversitesi, Bursa)		
Sözlü Sunu B Salonu		
Başlık	**Konuşmacı**	**Kurumu**
Covıd-19 Pandemisinin Klasik Hodgkin Lenfoma Hastalarının Tanı ve Tedavisi Üzerine Etkileri: Tek Merkez Deneyimi	Selin Küçükyurt	İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, İstanbul
Covıd-19 Enfeksiyonunun Tedavisinde Host Proteazlar ile Heparin Etkileşiminin İn Siliko Yöntemlerle İncelenmesi	Fatma Burcu Belen Apak	Başkent Üniversitesi, Ankara
Covid-19 Olgularında Pulmoner İntravasküler Koagülasyon Patogenezinde Hemostatik Parametrelerin Değerlendirilmesi	Fatma Burcu Belen Apak	Başkent Üniversitesi, Ankara
Covid-19 Enfeksiyonunda ACB-IP 1.0 Üniversal Patojen İçermeyen Konsantre Kokteyl Plazmanın Etkinliği	Cansu Hemsinlioglu	Acıbadem Labcell Hücresel Tedavi Merkezi, İstanbul
Hematolojik Maligniteli Hastalarda Covıd-19 Aşı Yanıtlarının Değerlendirilmesi	Şeyma Yıldız	Gazi Üniversitesi, Ankara
Kovıd-19 Pandemisi Sırasında Kök Hücre Nakli Hastalarının Anksiyete ve Depresyon Risk Düzeylerinin Belirlenmesi	Sait Berk Barlas	Koç Üniversitesi, İstanbul
KÖK HÜCRE VE NAKİL		
Hakan Özdoğu (Başkent Üniversitesi Adana Dr. Turgut Noyan Uygulama ve Araştırma Merkezi, Adana), Mustafa Çetin (Medstar Antalya Hastanesi, Antalya)		
Sözlü Sunu C Salonu		
Başlık	**Konuşmacı**	**Kurumu**
Proflaktik Defibrotid Sos Dışında Akut Graft Vs Host Hastalığında da Etkin	Ekin Kırcalı	Ankara Üniversitesi, Ankara
Kronik Graft Versus Host Hastalığının Şiddetine Etki Eden Faktörlerin Analizi	Deniz Gören Şahin	Florence Nightingale Hastanesi, İstanbul
Pediatrik Hematopoetik Kök Hücre Nakli Sonrası Posterior Reversibl Ensefalopati Sendromu: Tek Merkez Deneyimi	Suna Çelen	Bahçeşehir Üniversitesi, İstanbul
Sinusoidal Obstruksiyon Sendromu Tanı ve Takibinde Fibroscan Kullanımı: Tek Merkez Deneyimi	Gülkan Özkan	Yeditepe Üniversitesi, İstanbul
Otolog Periferik Kök Hücreleri Toplamak İçin Uygun Zamanı Belirlemede Yeni Tam Sayımı Parametreleri Kullanılabilir Mi?	Evin Kocatürk	Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Eskişehir
Allogeneik Nakilde Mutlak Lenfosit Sayısı ve Toplam ATG Dozu İlişkisinin Sağkalıma Etkisi: Tek Merkez Deneyimi	Nigar Rüstamlı	İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, İstanbul
Veno Okluziv Hastalığı/Sinüzoidal Obstrüksiyon Sendromu İçin Defibroid Profilaksi Çalışmalarının Sistematik Derlemesi	Selim Corbacıoglu	University of Regensburg, Regensburg, Germany

AGRESİF NON HODGKİN LENFOMA		
Taner Demirer (Ankara Üniversitesi, Ankara), Aynur Uğur Bilgin (Koru Hastanesi, Ankara)		
Sözlü Sunu D Salonu		
Başlık	**Konuşmacı**	**Kurumu**
Nüks veya Dirençli Hodgkin Dışı Lenfomada Rituximab, Lenalidomid, İbrutinib Birlikte Kullanım Etkinlik Ve Güvenilirliği	Derya Koyun	Ankara Üniversitesi, Ankara
Mantle Hücreli Lenfoma Hastalarında Sağkalım Ve Sağkalıma Etki Eden Faktörler	İlkin Muradov	İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, İstanbul
T/B Lenfoblastik Lenfoma Tanılı Hastaların Yeni Tedaviler Işığında Retrospektif Değerlendirilmesi	Bülent Karakaya	Ankara Üniversitesi, Ankara
Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma Hastalarında İmmünohistokimyasal Olarak Cd5 Pozitiflik Varlığı Önemi – Türkiye Verileri	Ufuk Demirci	Trakya Üniversitesi, Edirne
Periferik T Hücreli Lenfomada Otolog Kök Hücre Naklinin Sağkalım Üzerine Etkisi	Ceren Uzunoğlu Güren	Marmara Üniversitesi, İstanbul
Tüylü Hücreli Lösemi Tanılı Hastalarda Retroprospektif Değerlendirme :Tek Merkez Gerçek Yaşam Verisi	Tarık Ercan	Marmara Üniversitesi, İstanbul
LÖSEMİ		
Dilber Talia İleri (Ankara Üniversitesi, Ankara), Şule Mine Bakanay Öztürk (Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Ankara)		
Sözlü Sunu E Salonu		
Başlık	**Konuşmacı**	**Kurumu**
Akut Lenfoblastik Lösemili Çocuklarda Tromboza Eğilimin Serbest Trombin Düzeyi Ölçümü ile Değerlendirilmesi	Yılmaz Ay	Pamukkale Üniversitesi, Denizli
Akut Miyeloyid Lösemi Hücrelerinde Zeytinyağı Bazlı Türk Propolisi Ve Metilprednizolon'un İn Vitro Antilösemik Etkileri	Hamide Doğan	Mersin Üniversitesi, Mersin
Akut Promiyelositik Lösemi Tanılı Hastaların Klinik Özellikleri ve Tedavi Sonuçları: Tek Merkez Deneyimi	Gül Yavuz Ermiş	Ankara Üniversitesi, Ankara
Akut Lenfoblastik Lösemide PD-L1 Negatifliği	Sinan Mersin	Kocaeli Üniversitesi, Kocaeli
Akut Myeloid Lösemi Tanı-Tedavi Sürecinde Sonuçlara Erişme Zamanının ve Genetik Belirteçlerin Sağkalıma Etkisi	Esra Hanedar	Ankara Üniversitesi, Ankara
Sistemik Mastositoz Ulusal Kayıt Çalışması	Şule Mine Bakanay Öztürk	Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Ankara
ANEMİ		
Düzgün Özatlı (Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Samsun), Osman Alphan Küpesiz (Akdeniz Üniversitesi, Antalya)		
Sözlü Sunu F Salonu		
Başlık	**Konuşmacı**	**Kurumu**
Beta Talasemi Major, Talasemi İntermedia ve Orak Hücreli Hastalarda Gelişen Endokrin Komplikasyonların Değerlendirilmesi	Salih Güler	Bursa Uludağ Üniversitesi, Bursa
Talasemi Tanısıyla Kemik İliği Nakli Yapılan Çocuklarda Kalsinörin İnhibitörlerinin Karşılaştırılması	Koray Yalçın	Bahçeşehir Üniversitesi, İstanbul
Talasemi Majorda Serum Ferritin Eğilimleri Ve Mr İle Doku Demir Dinamikleri İlişkisinin Uzun Süreli İzlemi	Nihal Karadaş	Ege Üniversitesi, İzmir
Transfüzyon Bağımlı Talasemilerde Farklı Şelasyon Rejimlerinin Karşılaştırılması	Tekin Aksu	Hacettepe Üniversitesi, Ankara
Hemolitik Anemi ve İmmün Trombositopeni Nedeni İle Splenektomi Yapılan Hastalarda Pulmoner Hipertansiyonun Sıklığı	Zeliha Birsin	İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, İstanbul
Demir Eksikliği Anemisinde Farklı Oral Demir Pozolojisinin Serum Demir Parametrelerine Etkisinin Prospektif Analizi	Merve Yüksel	Ankara Üniversitesi, Ankara

BİLİMSEL PROGRAM

■ 6 Kasım 2021, Cumartesi

SAAT	MELİH AKTAN SALONU	GÜNDÜZ GEDİKOĞLU SALONU	UZMANINA DANIŞ SALONU
08:30-10:00	**TRANSPLANT OTURUMU** **Oturum Başkanları: Zafer Gülbaş (Anadolu Sağlık Merkezi, Kocaeli), Can Boğa (Başkent Üniversitesi Adana Dr. Turgut Noyan Uygulama ve Araştırma Merkezi, Adana)** Yüksek Riskli Diffüz Büyük B Hücreli Lenfomada Birinci Sırada Otolog Nakil Evet: **Pervin Topçuoğlu (Ankara Üniversitesi, Ankara)** Hayır: **Mutlu Arat (Florence Nightingale Hastanesi, İstanbul)** Myelomda Tandem Evet: **Seçkin Çağırgan (Medical Park İzmir Hastanesi, İzmir)** Hayır: **Ali İrfan Emre Tekgündüz (Memorial Bahçelievler Hastanesi, İstanbul)**	**TRANSFÜZYON OTURUMU** **Oturum Başkanları: Eyüp Naci Tiftik (Mersin Üniversitesi, Mersin), Ebru Koca (Başkent Üniversitesi, Ankara)** Monoklonal Antikor Tedavilerinin Transfüzyon Öncesi Uyumluluk Testlerine Etkisi ve Transfüzyon Güvenliğinin Sağlanması: **Fatih Demirkan (Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir)** Granülosit Süspansiyonları Faydalı Mı? Ne Zaman? Ne Kadar Süre?: **Yeşim Oymak (S.B.Ü Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi EAH, İzmir)** Trombosit Refrakterliği, Tanı ve Tedavisi: **Neslihan Andıç (Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Eskişehir)**	
10:00-10:30	KAHVE ARASI		
10:30-11:15	novo nordisk® UYDU SEMPOZYUMU **Fark Edince Fark Eder: Açıklanamayan Kanamalarda Tanı ve Tedavi** Moderatör: **Salih Aksu (Hacettepe Üniversitesi, Ankara)** Konuşmacılar: **Andreas Tiede (Hannover Medical School, Germany), Fahri Şahin (Ege Üniversitesi, İzmir)**		
11:15-11:30	KAHVE ARASI		

BİLİMSEL PROGRAM

■ 6 Kasım 2021, Cumartesi

SAAT	MELİH AKTAN SALONU	GÜNDÜZ GEDİKOĞLU SALONU	UZMANINA DANIŞ SALONU
11:30-12:15	**TURKISH SOCIETY OF HEMATOLOGY- EUROPEAN HEMATOLOGY ASSOCIATION JOINT SESSION** **Scientific Chairs: Muhlis Cem Ar (İstanbul University -Cerrahpaşa, Turkey), Elizabeth A Macintyre (Institut Necker Enfants-Malades, France)** Immature T Lymphoid Malignancies: Genetic Applications in Clinical Practise: **Elizabeth A Macintyre (Institut Necker Enfants-Malades, France)**		
12:15-12:30	KAHVE ARASI		
12:30-13:15	Pfizer UYDU SEMPOZYUMU **R/R Erişkin ALL'de Besponsa ile Yaşama Uzanan Köprü** Konuşmacılar: **Zafer Gülbaş (Anadolu Sağlık Merkezi, Kocaeli), İnci Alacacıoğlu (Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir)**		
13:15-14:00	ÖĞLE YEMEĞİ		NOBEL UYDU SEMPOZYUMU **KML Tedavisinin Olmazsa Olmazı: İmatinib Hangi Sürede Hangi Doz İle?** Moderatör : **Rıdvan Ali (Bursa Uludağ Üniversitesi, Bursa)** Konuşmacılar: **İbrahim Haznedaroğlu (Hacettepe Üniversitesi, Ankara), Güray Saydam (Ege Üniversitesi, İzmir)**

BİLİMSEL PROGRAM

■ 6 Kasım 2021, Cumartesi

SAAT	MELİH AKTAN SALONU	GÜNDÜZ GEDİKOĞLU SALONU	UZMANINA DANIŞ SALONU
14:00-14:45	**TURKISH SOCIETY OF HEMATOLOGY- AMERICAN SOCIETY OF HEMATOLOGY JOINT SESSION** **Scientific Chairs: Güner Hayri Özsan (Dokuz Eylül University, İzmir), Martin S. Tallman (Memorial Sloan Kettering Cancer Center,USA)** Update on Sickle Cell Disease: **Alexis A. Thompson (Northwestern University, USA)**		
14:45-15:00	KAHVE ARASI		
15:00-15:45	neutec UYDU SEMPOZYUMU **İnvaziv Aspergilloz'da Erken Tanı ve Tedavinin Önemi** Oturum Başkanı: **Mutlu Arat (Florence Nightingale Hastanesi, İstanbul)** Hematolojik Maligniteli Hastalarda Erken Tanı ve Tedavinin Önemi: **Zekaver Odabaşı (Marmara Üniversitesi, İstanbul)** Türkiye'den Çok Merkezli Aspergilloz LFA Çalışması: **Özlem Alhan (Marmara Üniversitesi, İstanbul)**		
15:45-16:00	KAHVE ARASI		
16:00-17:30	**AKILCI İLAÇ OTURUMU** **Oturum Başkanları: Mehmet Sönmez (Karadeniz Teknik Üniversitesi, Trabzon), Sema Karakuş (Başkent Üniversitesi, Ankara)** CMV Tedavisinde ve Profilaksisindeki Yenilikler: **Sinem Civriz Bozdağ (Ankara Üniversitesi, Ankara)** Yeni İlaçlar Döneminde Hepatit Profilaksisi: **Mesut Akarsu (Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir)**	**HEMOFİLİ TEDAVİSİNDE GÜNCEL YAKLAŞIMLAR OTURUMU** **Oturum Başkanları: Reyhan Küçükkaya (İstanbul), Kaan Kavaklı (Ege Üniversitesi, İzmir)** Hemofili A: **Bülent Zülfikar (İstanbul Üniversitesi, İstanbul)** Hemofili B: **Bülent Antmen (Acıbadem Hastanesi, Adana)** İnhibitörlü Hasta: **Aydan Akdeniz (Mersin Üniversitesi, Mersin)**	
17:30-17:45	KAHVE ARASI		

BİLİMSEL PROGRAM

■ 6 Kasım 2021, Cumartesi

SAAT	MELİH AKTAN SALONU	GÜNDÜZ GEDİKOĞLU SALONU	UZMANINA DANIŞ SALONU
17:45-18:45	**GENÇ EHA/THD ORTAK PANELİ** Genç EHA Oluşumu Hakkında Bilgilendirme Genç EHA Üyesi Olmanın Sunduğu Olanaklar ve Dolayısıyla EHA'nın Kariyer Olanakları Hakkında Bilgilendirme Genç Hematologların Hem Ulusal Hem de Uluslararası Alanda İşbirliklerini Artırma		

BİLİMSEL PROGRAM

■ 7 Kasım 2021, Pazar

SAAT	MELİH AKTAN SALONU
09:00-15:00	**TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ OLAĞAN GENEL KURULU** 1. Açılış konuşması, saygı duruşu: **Güner Hayri Özsan (Türk Hematoloji Derneği Başkanı)** 2. Kıdemli üyelerimizin plaket töreni 3. Toplantı yeter sayısı ile karar yeter sayısının tespitine ilişkin tutanağın okunması, 4. Divan başkanı ve iki yazmanın seçimi, 5. Raporların okunması ve üzerlerinde görüşme açılması a. Yönetim Kurulu faaliyet raporu: **Muhlis Cem Ar (Türk Hematoloji Derneği Genel Sekreteri)** b. Mali rapor: **Reyhan Küçükkaya (Türk Hematoloji Derneği Saymanı)** c. Denetleme kurulu raporlarının okunması: **Ahmet Muzaffer Demir (THD Denetleme Kurulu Başkanı)** d. Raporların genel görüşmeye açılması 6. Yönetim Kurulu'nun faaliyetlerinin aklanması 7. İki yıllık tahmini gelir ve gider bütçesinin görüşülmesi ve onaylanması,ve aidatların belirlenmesi ve kabulü 8. Üyelikten çıkarma ve yeni üyelik başvuruları hakkındaki Yönetim Kurulu Kararlarının, Genel Kurulun onayına sunulması 9. Yönetim Kurulu Başkanının konuşması 10. Yönetim Kurulu asil ve yedek üyelerinin seçimi: a. Başkan b. İkinci Başkan c. Genel Sekreter d. Sayman e. Araştırma sekreteri f. 1. Üye g. 2. Üye h. 1. Yedek üye i. 2. Yedek üye j. 3. Yedek üye k. 4. Yedek üye l. 5. Yedek üye 11. Denetleme Kurulu asil ve yedek üyelerinin seçimi: a. 1. Asil üye b. 2. Asil üye c. 3. Asil üye d. 1. Yedek üye e. 2. Yedek üye f. 3. Yedek üye 12. Disiplin Kurulu asil ve yedek üyelerinin seçimi a. 1. Asil üye b. 2. Asil üye c. 3. Asil üye d. 1. Yedek üye e. 2. Yedek üye f. 3. Yedek üye 13. Dilekler ve kapanış.

47. ULUSAL HEMATOLOJİ KONGRESİ

BİLDİRİ ÖZETLERİ KONULARI

Başkanın Seçtikleri

Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler / Biyolojisi 152
Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları 154
Deneysel Hematoloji / Gen Tedavisi / Rejeneratif Tıp / Hücresel Tedaviler 154
Transfüzyon Tıbbı / Aferez / Hücre İşlenmesi 155
İnfeksiyon ve Destek Tedaviler 157
Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar 158

Sözel Bildiriler

Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları 161
Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi 161
Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları 162
Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları 163
Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler 163
Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları 164
Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler / Biyolojisi 165
Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler 166
Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları 167
Hematolojik Malignitelerde Sitogenetik ve Moleküler Biyoloji / İmmunofenotipleme 167
Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler 168
Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi 169
Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları 169
Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler / Biyolojisi 170
Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi 172
Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları 173
Kemik İliği Yetersizliği ve Myelodisplastik Sendromlar 174
Transfüzyon Tıbbı / Aferez / Hücre İşlenmesi 174
Hematolojik Malignitelerde Sitogenetik ve Moleküler Biyoloji / İmmunofenotipleme 175
Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar 176
Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler 176
Erişkin Akut Lösemiler 178
Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler / Biyolojisi 179
Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları 180
Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi 180
Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi 182
Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları 183
Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler 184
Erişkin Akut Lösemiler 185
Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar 186
Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar 187
Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler / Biyolojisi 189
Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları 190
Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler / Biyolojisi 191
Hematolojik Malignitelerde Sitogenetik ve Moleküler Biyoloji / İmmunofenotipleme 192
Pediatrik Akut Lösemiler 193
Deneysel Hematoloji / Gen Tedavisi / Rejeneratif Tıp / Hücresel Tedaviler 193
Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler / Biyolojisi 194
Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları 195
Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler / Biyolojisi 196
Hematolojik Malignitelerde Sitogenetik ve Moleküler Biyoloji / İmmunofenotipleme 196
Deneysel Hematoloji / Gen Tedavisi / Rejeneratif Tıp / Hücresel Tedaviler 197
Hematolojik Malignitelerde Sitogenetik ve Moleküler Biyoloji / İmmunofenotipleme 198
Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler 199
Yaşam Kalitesi / Etik / Hukuk / Sosyal İçerikler 200
Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler / Biyolojisi 200
Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları 201
Erişkin Akut Lösemiler 202
Yaşam Kalitesi / Etik / Hukuk / Sosyal İçerikler 204
Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları 204
Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler / Biyolojisi 206
Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler 207
Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler / Biyolojisi 208
Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları 209
Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi 209
Erişkin Akut Lösemiler 210
Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler / Biyolojisi 211
Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar 212
Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler / Biyolojisi 213
Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler / Biyolojisi 214
Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler 215
Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları 216
Deneysel Hematoloji / Gen Tedavisi / Rejeneratif Tıp / Hücresel Tedaviler 217
Hematopoez/ Sitotokinler / Büyüme Faktörleri, Reseptörleri / İlaç Farmakolojisi / Apopitoz 217
Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler 218
Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler / Biyolojisi 219
Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları 221
Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları 222
Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları 224
Deneysel Hematoloji / Gen Tedavisi / Rejeneratif Tıp / Hücresel Tedaviler 225
Hematolojik Malignitelerde Sitogenetik ve Moleküler Biyoloji / İmmunofenotipleme 226
Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları 227
Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler 229

Tartışmalı Poster Bildiriler

Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi 231
Transfüzyon Tıbbı / Aferez / Hücre İşlenmesi 231
Kemik İliği Yetersizliği ve Myelodisplastik Sendromlar 232
Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler / Biyolojisi 232
Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi 233
Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi 234
Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler / Biyolojisi 234
Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi 235
Erişkin Akut Lösemiler 235
Pediatrik Akut Lösemiler 237
Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler / Biyolojisi 237
Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi 239
Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları 240
Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler / Biyolojisi 241
Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları 241
Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları 242
Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler 243
Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları 243
Transfüzyon Tıbbı / Aferez / Hücre İşlenmesi 244
Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi 245
Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları 245
Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler / Biyolojisi 246
İnfeksiyon ve Destek Tedaviler 247
Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler 248
Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi 249
Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler / Biyolojisi 250
İnfeksiyon ve Destek Tedaviler 251
Erişkin Akut Lösemiler 251
Hematopoez/ Sitotokinler / Büyüme Faktörleri, Reseptörleri / İlaç Farmakolojisi / Apopitoz 252
Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler / Biyolojisi 253
Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler / Biyolojisi 254
İnfeksiyon ve Destek Tedaviler 255
Erişkin Akut Lösemiler 255

Poster Bildiriler

Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları 258
Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları 259
Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler 259
Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler / Biyolojisi 260
Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar 261
Deneysel Hematoloji / Gen Tedavisi / Rejeneratif Tıp / Hücresel Tedaviler 261
Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları 262
Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler / Biyolojisi 262
Pediatrik Akut Lösemiler 264
Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları 264
Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar 265
Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları 265
Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları 266
Erişkin Akut Lösemiler 266
Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler / Biyolojisi 267
İnfeksiyon ve Destek Tedaviler 268
İnfeksiyon ve Destek Tedaviler 269
Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi 270
Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları 271
Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi 271
Pediatrik Akut Lösemiler 272
Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler / Biyolojisi 273
Erişkin Akut Lösemiler 274
Kemik İliği Yetersizliği ve Myelodisplastik Sendromlar 274
Erişkin Akut Lösemiler 275
Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler / Biyolojisi 276
İnfeksiyon ve Destek Tedaviler 277
Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler / Biyolojisi 278
Erişkin Akut Lösemiler 279
İnfeksiyon ve Destek Tedaviler 280
Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler / Biyolojisi 280
Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi 281
Erişkin Akut Lösemiler 282
Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları 282
Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları 283
Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler / Biyolojisi 283
Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları 284
Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları 284
Kemik İliği Yetersizliği ve Myelodisplastik Sendromlar 285
Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi 286
Erişkin Akut Lösemiler 286
Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar 287
Erişkin Akut Lösemiler 288
İnfeksiyon ve Destek Tedaviler 288
Hematopoez/ Sitotokinler / Büyüme Faktörleri, Reseptörleri / İlaç Farmakolojisi / Apopitoz 289
Erişkin Akut Lösemiler 290
Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi 290
Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi 291
Erişkin Akut Lösemiler 291
Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi 292
Kemik İliği Yetersizliği ve Myelodisplastik Sendromlar 293

Poster Bildiriler

Erişkin Akut Lösemiler 294
Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler / Biyolojisi 294
Erişkin Akut Lösemiler 295
Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi 296
Erişkin Akut Lösemiler 297
İnfeksiyon ve Destek Tedaviler 298
Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları 299
Erişkin Akut Lösemiler 300
Kemik İliği Yetersizliği ve Myelodisplastik Sendromlar 301
Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları 302
İnfeksiyon ve Destek Tedaviler 303
Kemik İliği Yetersizliği ve Myelodisplastik Sendromlar 303
Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları 304
Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler / Biyolojisi 305
Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları 305
Kemik İliği Yetersizliği ve Myelodisplastik Sendromlar 306
Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları 307
Erişkin Akut Lösemiler 307
Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları 307
Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi 308
İnfeksiyon ve Destek Tedaviler 309
Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları 309
Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler 309
Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları 310
Kemik İliği Yetersizliği ve Myelodisplastik Sendromlar 312
Erişkin Akut Lösemiler 312
İnfeksiyon ve Destek Tedaviler 312
Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları 313
Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları 313
Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler / Biyolojisi 314
İnfeksiyon ve Destek Tedaviler 315
Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler / Biyolojisi 316
Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler / Biyolojisi 318
Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler / Biyolojisi 319
Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler / Biyolojisi 320
Pediatrik Akut Lösemiler 321
Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi 322
Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler 322
Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler / Biyolojisi 323
Erişkin Akut Lösemiler 324
Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar 326
Erişkin Akut Lösemiler 327
Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler / Biyolojisi 328
Erişkin Akut Lösemiler 328
Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler / Biyolojisi 329
Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi 331
Deneysel Hematoloji / Gen Tedavisi / Rejeneratif Tıp / Hücresel Tedaviler 332
Erişkin Akut Lösemiler 333
Erişkin Akut Lösemiler 334
Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları 334
Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler / Biyolojisi 335
Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları 336
Erişkin Akut Lösemiler 336
Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler / Biyolojisi 337
Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar 338
Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler / Biyolojisi 339
İnfeksiyon ve Destek Tedaviler 339
Erişkin Akut Lösemiler 340
Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi 341
Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları 342
Pediatrik Akut Lösemiler 342
Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi 343
Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi 343
Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler / Biyolojisi 344
Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi 345
Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar 345
Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler / Biyolojisi 346
Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar 347
Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi 347
Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları 348
Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler / Biyolojisi 349
Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları 350
Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler / Biyolojisi 351
Transfüzyon Tıbbı / Aferez / Hücre İşlenmesi 351
Transfüzyon Tıbbı / Aferez / Hücre İşlenmesi 352
İnfeksiyon ve Destek Tedaviler 352
Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları 353
Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları 354
Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler / Biyolojisi 354
Erişkin Akut Lösemiler 355
Kemik İliği Yetersizliği ve Myelodisplastik Sendromlar 356
İnfeksiyon ve Destek Tedaviler 357
İnfeksiyon ve Destek Tedaviler 358
İnfeksiyon ve Destek Tedaviler 359
Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar 360
Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler / Biyolojisi 360
Erişkin Akut Lösemiler 362
Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler / Biyolojisi 363
Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler 364
Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları 365
İnfeksiyon ve Destek Tedaviler 365
İnfeksiyon ve Destek Tedaviler 366
Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler / Biyolojisi 367
Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler / Biyolojisi 368
Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler / Biyolojisi 369
Erişkin Akut Lösemiler 370
Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi 371
Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları 371
Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları 372
Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları 373
Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları 374
Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler / Biyolojisi 374
Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları 375
Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları 376
Erişkin Akut Lösemiler 377
İnfeksiyon ve Destek Tedaviler 379

47. ULUSAL HEMATOLOJİ KONGRESİ

BİLDİRİ LİSTESİ

BAŞKANIN SEÇTİKLERİ

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

BS-01 **Referans Numarası: 229**

YAŞLI HODGKİN LENFOMA HASTALARINDA SAĞ KALIMI ÖNGÖRDÜREN YENİ BİR PUANLAMA; THD LENFOMA AKADEMİSİ ÇALIŞMA GRUBU

Özgür Mehtap[1], Tayfur Toptaş[2], Sinan Dal[3], Güray Saydam[4], Hakkı Onur Kırgızlar[5], Mehmet Ali Uçar[6], Atakan Tekinalp[7], Ozan Salim[8], Fahir Özkalemkaş[9], Funda Pepedil[10], Emrah Kılıçaslan[11], Meltem Olga Atay[12], Tahir Darçın[3], Fatma Keklik Karadağ[4], Ufuk Demirci[5], Ünal Ataş[8], Vildan Gürsoy[9], Fatma Geçgel[2], Volkan Karakuş[13], Meral Uluköylü Mengüç[1], Elif Birtaş Ateşoğlu[12], Işık Atagündüz[2], Fevzi Altuntaş[3], Ahmet Burhan Ferhanoğlu[12]

[1]Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi
[2]Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi
[3]SBÜ A. Yurtaslan Ankara Onkoloji Hastanesi
[4]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
[5]Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi
[6]Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
[7]Konya Meram Üniversitesi Tıp Fakültesi
[8]Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi
[9]Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
[10]Adana Şehir Hastanesi
[11]SBÜ Sultan 2. Abdülhamid Han Hastanesi
[12]Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi
[13]SBÜ Antalya Eah

■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

BS-02 **Referans Numarası: 413**

ÇOK MERKEZLİ TÜRKİYE MULTİPL MYELOM KAYIT ÇALIŞMASI - İKİ BASAMAĞA KADAR TEDAVİ ALMIŞ HASTA VERİLERİNİN ANALİZİ

Ömür Gökmen Sevindik[1], Zübeyde Nur Özkurt[2], Can Boğa[3], Sevgi Kalayoğlu Beşışık[4], Yıldız İpek[5], Ayfer Gedük[6], Aybüke Harmandalı[7], Ayşe Salihoğlu[8], Handan Haydaroğlu Şahin[9], Mehmet Sönmez[10], Filiz Vural[11], Olga Meltem Akay[12], Meltem Kurt Yüksel[13], Senem Maral[14], Ömer Ekinci[15], Onur Hakkı Kırkızlar[16], Atakan Tekinalp[17], Nazlı Demir[18], Mustafa Merter[15], Güray Saydam[11], Itır Şirinoğlu Demiriz[19], Figen Noyan[20], Mesut Ayer[21], İnci Alacacıoğlu[22], Zeynep Arzu Yeğin[2], Mutlu Kasar[3], Metban Mastanzade[4], Güner Hayri Özsan[22]

[1]İstanbul Medipol Üniversitesi Uluslararası Tıp Fakültesi
[2]Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
[3]Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Adana Hastanesi
[4]İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi
[5]Dr. Lütfi Kırdar Kartal Şehir Hastanesi
[6]Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi
[7]İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi
[8]İstanbul Üniversitesi -Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
[9]İstanbul Üniversitesi -Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
[10]Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi
[11]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
[12]Koç Üniversitesi Hastanesi
[13]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
[14]Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi
[15]Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi
[16]Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi
[17]Meram Üniversitesi Tıp Fakültesi
[18]İstanbul Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi
[19]İstanbul Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi
[20]Başkent Üniversitesi Hastanesi Araştırma ve Uygulama Merkezi
[21]Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul
[22]Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi

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

BS-03 **Referans Numarası: 114**

TÜRKİYE'NİN İLK AKADEMİK CAR-T HÜCRE (ISIKOK-19) FAZ 1/2 ÇALIŞMA SONUÇLARI

Ebru Erdoğan[1], Koray Yalçın[2, 3], Aslıhan Sezgin[1], Cansu Hemşinlioğlu[3], Utku Seyis[3], Derya Dilek Kançağı[3], Cihan Taştan[3], Bulut Yurtsever[3], Raife Dilek Turan[3], Didem Çakırsoy[3], Selen Abanuz[3], Deniz Sargın[4], Hüseyin Saffet Beköz[4], Ali İhsan Gemici[4], Mutlu Arat[5], Burhan Ferhanoğlu[6], Ebru Pekgüç[6], Serdar Örnek[6], Deram Büyüktaş[6], Siret Ratip[1], Ercüment Ovalı[3]

[1]Acıbadem Altunizade Hastanesi Erişkin Kemik İliği Nakil Ünitesi, İstanbul
[2]Bahçeşehir Üniversitesi Tıp Fakültesi Medicalpark Göztepe Hastanesi Pediatrik Kemik İliği Nakil Ünitesi, İstanbul
[3]Acıbadem Labcell Hücresel Tedaviler Merkezi, İstanbul
[4]Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi Erişkin Hematoloji, İstanbul
[5]İstanbul Florence Nightingale Hastanesi Erişkin Hematoloji, İstanbul
[6]Vkv Amerikan Hastanesi Erişkin Hematoloji, İstanbul

■ Transfüzyon Tıbbı / Aferez / Hücre İşlenmesi

BS-04 **Referans Numarası: 242**

SAĞLIKLI TÜRKÖK GÖNÜLLÜLERİNDE KÖK HÜCRE MOBİLİZASYONU İÇİN G-CSF UYGULAMASI: TEK DOZ MU YOKSA BÖLÜNMÜŞ DOZ MU DAHA İYİ?

İbrahim Ethem Pınar[1], Vildan Özkocaman[1], Fahir Özkalemkaş[1], Himmet Durgut[2], Tuba Ersal[1], Vildan Gürsoy[3], Bahar Dakiki[4], Cumali Yalçın[1], Bedrettin Orhan[1], Ömer Candar[1], Rıdvan Ali[1]

[1]Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı
[2]T.c. Sağlık Bakanlığı, Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, Türkiye Kök Hücre Koordinasyon Merkezi
[3]Uşak Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı
[4]Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı

■ İnfeksiyon ve Destek Tedaviler

BS-05 **Referans Numarası: 404**

KANSERLİ ÇOCUKLARDA TÜRKİYE'DE İLK DALGA SONRASI COVİD-19 ENFEKSİYONU: TPOG VE TPHD ÇALIŞMASI

Rejin Kebudi[1], Deniz Tuğcu[2], Nilgün Kurucu[3], Nurşah Eker[4], Dilek İnce[5], Elif Güler Kazancı[6], Gülnur Tokuç[4], Hüseyin Tokgöz[7], Emre Çeçen[5], Betül Sevinir[8], Ömer Vural[9], Ahmet Koç[4], Bilgen Işık[6], Ayşe Şimşek[7], Melek Erdem[8], Buket Kara[10], Hülya Uzel[11], Fatih Erbey[12], Utku Aygüneş[13], Betül Çakır[14], Gülay Sezgin[15], Doğan Köse[16], Defne Tuncel[17], Tuğba Bedir Demirdağ[18], Fikret Asarcıklı[12], Barboros Şahin Karagün[13], Çağlar Çıtak[19], İbrahim Kartal[20], Cengiz Canpolat[21], Tekin Aksu[22], Aykan Özgüven[23], Murat Elli[24], Kamuran Karaman[25], Dilvin Çelik Ateş[26], Can Acıpayam[27], Ersin Töret[28], Zeynep Karakaş[2], Emine Türkkan[29], Sema Büyükkapu Bay[1], Ülker Koçak[30], Metin Çil[17], Ayça Yozgat[31], Özlem Tüfekçi[32], M Fatih Orhan[33], Canan Albayrak[34], Hasan Fatih Çakmaklı[35], Davut Albayrak[36], Hilal Susam Şen[37], Zafer Bıçakçı[38], Namık Özbek[31], Ayper Somer[39], Ateş Kara[40]

[1]İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü, Pediatrik Hematoloji-Onkoloji
[2]İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Pediatrik Hematoloji-Onkoloji
[3]Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Onkoloji
[4]Marmara Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Pediatrik Hematoloji-Onkoloji
[5]Dokuz Eylül Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü, Pediatrik Onkoloji
[6]Bursa Yüksek İhtisas Hastanesi, Pediatrik Hematoloji-Onkoloji
[7]Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Pediatrik Hematoloji-Onkoloji
[8]Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Onkoloji
[9]Gazi Üniversitesi, Pediatrik Onkoloji
[10]Selçuk Üniversitesi, Pediatrik Onkoloji
[11]Dicle Üniversitesi, Pediatrik Hematoloji-Onkoloji
[12]Koç Üniversitesi, Pediatrik Hematoloji-Onkoloji
[13]Acıbadem Adana Hastanesi, Pediatrik Hematoloji-Onkoloji-Kemik İliği Transplantasyonu
[14]Bezmialem Vakıf Gureba Üniversitesi, Pediatrik Hematoloji-Onkoloji
[15]Çukurova Üniversitesi, Pediatrik Onkoloji
[16]Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Hematoloji-Onkoloji
[17]Sağlık Bakanlığı Adana Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Pediatrik Hematoloji-Onkoloji
[18]Gazi Üniversitesi, Pediatrik Enfeksiyon Hastalıkları
[19]Mersin Üniversitesi, Pediatrik Onkoloji
[20]Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Pediatrik Onkoloji
[21]Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Altunizade,Pediatrik Hematoloji-Onkoloji
[22]Hacettepe Üniversitesi, Pediatrik Hematoloji
[23]Celal Bayar Üniversitesi, Pediatrik-Onkoloji
[24]İstanbul Medipol Üniversitesi, Pediatrik Hematoloji- Onkoloji
[25]Van 100. Yıl Üniversitesi, Pediatrik Hematoloji-Onkoloji
[26]Malatya İnönü Üniversitesi, Pediatrik Hematoloji-Onkoloji
[27]Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Pediatrik Hematoloji Onkoloji
[28]Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Pediatrik Hematoloji-Onkoloji
[29]Sağlık Bakanlığı Prof.dr.cemil Taşcıoğlu Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Pediatrik Hematoloji-Onkoloji
[30]Gazi Üniversitesi, Pediatrik Hematoloji
[31]Sağlık Bakanlığı Ankara Şehir Hastanesi, Pediatrik Hematoloji-Onkoloji
[32]Dokuz Eylül Üniversitesi, Pediatrik Hematoloji
[33]Sakarya Üniversitesi, Pediatrik Hematoloji-Onkoloji
[34]Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Hemat
[35]Ankara Üniversitesi, Pediatrik Hematoloji-Onkoloji
[36]Samsun Medikal Park Hastanesi, Pediatrik Hematoloji
[37]Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Onkoloji
[38]Sağlık Bakanlığı Göztepe Prof Dr Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi, Pediatrik Hematoloji-Onkoloji
[39]İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Pediatrik Enfeksiyon Hastalık
[40]Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Enfeksiyon Hastalık

■ Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar

BS-06 **Referans Numarası: 113**

CASTLEMAN HASTALIĞI: ÇOK MERKEZLİ VERİ KAYIT ÇALIŞMASI

Eren Gündüz[1], Sedanur Karaman Gülsaran[2], Ömer Candar[3], Selin Küçükyurt Kaya[4], Semra Paydaş[5], Özcan Çeneli[6], Senem Maral[7], Yıldız İpek[8], Ömer Ekinci[9], Cem Kiş[10], Zeynep Güven[11], Aydan Akdeniz[12], Tiraje Celkan[4], Hilal Eroğlu[13], Gülsüm Akgün Çağlayan[14], Ceyda Özçelik Şengöz[15], Ayşe Karataş[16], Tuba Bulduk[17], Musa Karakükçü[11], Fatma Burcu Belen[18], Aylin Canbolat[19], İbrahim Kartal[20], Hale Ören[21], Ersin Töret[1], Şule Mine Bakanay Öztürk[7], Gül Nihal Özdemir[22], Sema Karakuş[18]

[1]Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
[2]Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi
[3]Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
[4]Cerrahpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi
[5]Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
[6]Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi
[7]Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Araştırma Hastanesi
[8]Kartal Dr Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi
[9]Elazığ Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi
[10]Adana Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi
[11]Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi
[12]Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi
[13]Adnan Menderes Üniversitesi İ Tıp Fakültesi
[14]Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
[15]Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi
[16]Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
[17]Ankara Gülhane Eğitim Araştırma Hastanesi
[18]Ankara Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi
[19]İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi
[20]Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi
[21]Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
[22]İstinye Üniversitesi Tıp Fakültesi

SÖZLÜ BİLDİRİLER

■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

SS-01 **Referans Numarası: 53**

ÜLKEMİZ AİLESEL MİYELOM OLGULARINDA SAPTANAN VARYANTLAR: RAG2, CBL, APC VE PTCH1 GENLERİ

Erman Akkus[1], Timur Tuncalı[2], Yıldız Aydın[3], Sevgi Beşışık[4], Emel Gürkan[5], Siret Ratip[6], Ayşe Salihoğlu[3], Deniz Sargın[7], Ali Ünal[8], Ayşegül Turcan[9], Meral Beksaç[1]

[1]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara, Tükiye
[2]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
[3]İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye
[4]İstanbul Üniversitesi Çapa Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye
[5]Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Adana, Türkiye
[6]Acıbadem Sağlık Grubu, Hematoloji, İstanbul, Türkiye
[7]Medipol Sağlık Grubu, Hematoloji, İstanbul, Türkiye
[8]Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Kayseri, Türkiye
[9]Kanser Savaşçıları Derneği, Türkiye

■ Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi

SS-02 **Referans Numarası: 322**

İLERİ YAŞLI İMMÜN TROMBOSİTOPENİ HASTALARINDA DİSMEGAKARYOPOEZ VE KLİNİK SONUÇLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Ufuk Demirci, Elif Gülsüm Ümit, Mehmet Baysal, Ahmet Muzaffer Demir

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bölümü

■ Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları

SS-03 **Referans Numarası: 308**

KALITSAL FAKTÖR VII EKSİKLİĞİ OLAN HASTALARA UYGULANAN İNVAZİV İŞLEMLERİN RETROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

Işık Odaman Al, Yeşim Oymak, Tuba Hilkay Karapınar, Salih Gözmen, Canan Vergin

S.b.ü. Dr Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eah, Çocuk Hematoloji ve Onkolojisi Bilim Dalı

■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

SS-04 **Referans Numarası: 217**

MULTİPL MİYELOM HASTALARINDA TANI ANINDAKİ PET-BT BULGULARI İLE KLİNİK PARAMETRELER ARASINDAKİ İLİŞKİ

Ayça Arçay Öztürk[1], Ece Vural[2], Ceyda Nur Dündar Çağlayan[1], Ünal Ataş[2], Fadime Nurcan Alhan[2], Utku Iltar[2], Orhan Kemal Yücel[2], Ozan Salim[2], Funda Aydın[1], Levent Ündar[2]

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

■ Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

SS-05 **Referans Numarası: 153**

PROFLAKTİK DEFİBROTİD SOS DIŞINDA AKUT GRAFT VS HOST HASTALIĞINDA DA ETKİN

Ekin Kırcalı, Güldane Cengiz Seval, Cemaleddin Öztürk, Hülya Yilmaz, Gül Yavuz Ermiş, Bülent Karakaya, Sinem Civriz Bozdağ, Meltem Kurt Yüksel, Pervin Topçuoğlu, Önder Arslan, Muhit Özcan, Taner Demirer, Osman İlhan, Günhan Gürman, Meral Beksaç, Selami Koçak Toprak

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı

■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

SS-06 **Referans Numarası: 46**

MULTİPL MİYELOM İÇİN YENİ BİR SAAT ÇALIŞIYOR: SİRKADİYEN SAAT PROTEİNİ-PERIOD 3 (PER3) POLİMORFİZMİ

İstemi Serin[1], Sacide Pehlivan[3], İlknur Demir[2], Yasemin Oyacı[3], Mustafa Pehlivan[2]

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

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

SS-07 **Referans Numarası: 160**

COVID-19 PANDEMİSİNİN KLASİK HODGKİN LENFOMA HASTALARININ TANI VE TEDAVİSİ ÜZERİNE ETKİLERİ: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Selin Küçükyurt[1], Kübra Şahin[2], Umut Yılmaz[1], Abdülkadir Erçalışkan[1], Tuba Özkan Tekin[1], Damla Ortaboz[1], Tuğrul Elverdi[1], Ayşe Salihoğlu[1], Muhlis Cem Ar[1], Şeniz Öngören[1], Zafer Başlar[1], Ahmet Emre Eşkazan[1]

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

■ Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

SS-08 **Referans Numarası: 165**

KRONİK GRAFT VERSUS HOST HASTALIĞININ ŞİDDETİNE ETKİ EDEN FAKTÖRLERİN ANALİZİ

Deniz Gören Şahin[1,2], Aigul Zhantay[2], Emine Tülay Özçelik[1,2], Nurcan Özçelik[2], Mutlu Arat[2]

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

■ Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları

SS-09 **Referans Numarası: 343**

KALITSAL PLAZMİNOJEN EKSİKLİĞİ VAKALARIMIZ; 11 VAKA

Canan Albayrak[1], Davut Albayrak[2]

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

■ Hematolojik Malignitelerde Sitogenetik ve Moleküler Biyoloji / İmmunofenotipleme

SS-10 **Referans Numarası: 33**

AİLESEL HEMATOLOJİK KANSERLERDE YENİ NESİL DİZİLEME TABANLI BİYOİNFORMATİK YAKLAŞIM

Gizem Şentürk[1,2], Özkan Özdemir[2,3], Sezer Akyöney[1,2], Uğur Özbek[2,4], Özden Hatırnaz NG[1,2]

[1]Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı
[2]Acıbadem Üniversitesi Nadir Hastalıklar ve Yetim İlaçlar Uygulama ve Araştırma Merkezi (acurare)
[3]Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü
[4]Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi, Sağlık Bilimleri, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

SÖZLÜ BİLDİRİLER

Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

SS-11 **Referans Numarası: 285**

PEDİATRİK HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ SONRASI POSTERİOR REVERSİBL ENSEFALOPATİ SENDROMU: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Suna Çelen[1], Koray Yalçın[1], Suleimen Zhumatayev[1], Dayanat Pashayev[1], Veysel Korkut[2], Mais Mazen Jazazi[1,3], Mustafa Kemal Demir[4], Hatice Gülhan Sözen[5], Mahmut Kara[6], Vedat Uygun[7], Gülsün Karasu[1,7], Akif Yeşilipek[1,7]

[1]*Bahçeşehir Üniversitesi Tıp Fakültesi Medicalpark Göztepe Hastanesi Pediatrik Kemik İliği Nakil Ünitesi, İstanbul*
[2]*Bahçeşehir Üniversitesi Tıp Fakültesi Medicalpark Göztepe Hastanesi, İstanbul*
[3]*Queen Rania Al-abdullah Children Hospital, Jordan*
[4]*Bahçeşehir Üniversitesi Tıp Fakültesi Medicalpark Göztepe Hastanesi Radyoloji, İstanbul*
[5]*Bahçeşehir Üniversitesi Tıp Fakültesi Medicalpark Göztepe Hastanesi Pediatrik Nöroloji, İstanbul*
[6]*Bahçeşehir Üniversitesi Tıp Fakültesi Medicalpark Göztepe Hastanesi Pediatrik Yoğun Bakım, İstanbul*
[7]*Medicalpark Antalya Hastanesi Pediatrik Kemik İliği Nakil Ünitesi, Antalya*

Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi

SS-12 **Referans Numarası: 387**

YAŞLILARDA İMMÜN TROMBOSİTOPENİ

Selma Akdoğan[1], Abdulkadir Erçalışkan[2], Tuba Özkan Tekin[2], Umut Yılmaz[2], Selin Küçükyurtkaya[2], Damla Ortaboz[2], Tuğrul Elverdi[2], Ayşe Salihoğlu[2], Ahmet Emre Eşkazan[2], Şeniz Öngören Aydın[2], Zafer Başlar[2], Muhlis Cem Ar[2]

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

Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları

SS-13 **Referans Numarası: 7**

COVID-19 ENFEKSİYONUNUN TEDAVİSİNDE HOST PROTEAZLAR İLE HEPARİN ETKİLEŞİMİNİN İN SİLİKO YÖNTEMLERLE İNCELENMESİ

Fatma Burcu Belen Apak[1], Tuğba Ertan Bolelli[2], Kayhan Bolelli[2], Sıtkı Doğa Elçi[3]

[1]*Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Onkoloji Bilim Dalı, Ankara*
[2]*Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Anabilim Dalı, Ankara*
[3]*Lumilabs Inc, Ankara*

Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

SS-14 **Referans Numarası: 227**

NÜKS VEYA DİRENÇLİ HODGKİN DIŞI LENFOMADA RİTUXİMAB, LENALİDOMİD, İBRUTİNİB BİRLİKTE KULLANIM ETKİNLİK VE GÜVENİLİRLİĞİ

Derya Koyun[1], Uğur Şahin[2], Ayla Gökmen[2], Muhit Özcan[1]

[1]*Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı, Ankara*
[2]*Medicana Internatinal Ankara Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı, Ankara*

Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

SS-15 **Referans Numarası: 230**

KRONİK MİYELOİD LÖSEMİ HASTALARINDA PROGRESYON VE SAĞKALIMI ÖNGÖRMEDE YENİ BİR PROGNOSTİK SKOR

Mert Bektaş[1], Tarık Onur Tiryaki[2], Tuğrul Elverdi[3], Ayşe Salihoğlu[3], Muhlis Cem Ar[3], Şeniz Öngören[3], Zafer Başlar[3], Meliha Nalçacı[2], Teoman Soysal[3], Ahmet Emre Eşkazan[3]

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

Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları

SS-16 **Referans Numarası: 386**

TRANSFÜZYON BAĞIMLI TALASEMİLERDE FARKLI ŞELASYON REJİMLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Tekin Aksu[1], Namık Yaşar Özbek[2], Ayça Koca Yozgat[2], Eren Müngen[1], Erdem Karabulut[3], Şule Ünal[1], Fatma Gümrük[1]

[1]*Hacettepe Üniversitesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı*
[2]*Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bölümü*
[3]*Hacettepe Üniversitesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı*

Kemik İliği Yetersizliği ve Myelodisplastik Sendromlar

SS-17 **Referans Numarası: 368**

APLASTİK ANEMİ HASTALARINDA ELTROMBOPAG DENEYİMİ: TÜRKİYE ÇOK MERKEZLİ GERÇEK YAŞAM VERİSİ

Fergün Yılmaz[1], Tarık Ercan[1], Pınar Tarkun[2], Hayrunnisa Albayrak[2], Ali Zahit Bolaman[3], Atakan Turgutkaya[3], Ünal Ataş[4], Ozan Salim[4], Vildan Özkocaman[5], İbrahim Ethem Pınar[5], Fatma Keklik[6], Elif Gülsüm Ümit[7], Müzeyyen Aslaner Ak[8], Ayşe Uysal[9], Aylin Fatma Karataş[10], Eren Gündüz[11], Ali Ünal[12], Tayfur Toptaş[1], Tülin Tuğlular[1], Işık Kaygusuz Atagündüz[1]

[1]*Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı*
[2]*Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, iç Hastalıkları Hematoloji Bilim Dalı*
[3]*Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Hematoloji Bilim Dalı*
[4]*Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı*
[5]*Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı*
[6]*Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı*
[7]*Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı*
[8]*Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı*
[9]*Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı*
[10]*Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı*
[11]*Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı*
[12]*Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı*

Transfüzyon Tıbbı / Aferez / Hücre İşlenmesi

SS-18 **Referans Numarası: 107**

COVİD-19 ENFEKSİYONUNDA ACB-IP 1.0 ÜNİVERSAL PATOJEN İÇERMEYEN KONSANTRE KOKTEYL PLAZMANIN ETKİNLİĞİ

Cansu Hemsinlioglu[1], Nil Banu Pelit[2], Koray Yalçın[1], Ömür Selin Günaydın[1], Nihal Şahin[2], Esra Karağaçlı[3], Ömer Elibol[3], Sefa Onur Demir[3], Evren Şafak[3], Raife Dilek Turan[1], Goncagül Çelebi[1], Miyase Ezgi Kocaoğlu[1], Gözde Karakuş[1], Bulut Yurtsever[1], Cihan Taştan[1], Selen Abanuz[1], Didem Çakırsoy[1], Derya Kançağı[1], Zeynep Torun[1], Utku Seyiş[1], Muhammer Elek[1], Rehile Zengin[3], Ayşe Sesin Kocagöz[3], Çağlar Çuhadaroğlu[3], Nur Birgen[3], Siret Ratip[3], Ercüment Ovalı[1]

[1]*Acıbadem Labcell Hücresel Tedavi Merkezi*
[2]*Acıbadem Labmed Kan Bankası*
[3]*Acıbadem Altunizade Hastanesi*

Hematolojik Malignitelerde Sitogenetik ve Moleküler Biyoloji / İmmunofenotipleme

SS-19 **Referans Numarası: 137**

LÖSEMİLERDEKİ FÜZYON GENLERİNİN TARANMASINA YÖNELİK YENİ NESİL DİZİLEME PANELLERİNİN GELİŞTİRİLMESİ

Sadık Çiğdem[1], Emre Keskin[2]

[1]*Ankara Üniversitesi, Biyoteknoloji Enstitüsü*
[2]*Ankara Üniversitesi, Ziraat Fakültesi, Su Ürünleri Mühendisliği*

SÖZLÜ BİLDİRİLER

■ Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar

SS-20 **Referans Numarası: 171**

TEDAVİ NAİF VE NÜKS/REFRAKTER KLL HASTALARINDA OBİNİTUZUMAB DENEYİMİ: TÜRKİYE ÇOK MERKEZLİ GERÇEK YAŞAM VERİSİ

Fergün Yılmaz[1], Tarık Ercan[1], Özgür Mehtap[2], Emel Merve Yenihayat[2], Mehmet Sönmez[3], Merve Kestane[3], Ayşe Uysal[4], Mustafa Merter[4], Burak Deveci[5], Deram Büyüktaş[6], Burhan Ferhanoğlu[6], Ali Ünal[7], Kemal Fidan[7], Olga Meltem Akay[8], Cenk Sunu[9], Tuba Hacıbekiroğlu[9], Funda Ceran[10], Gülsüm Özet[10], Nur Soyer[11], Selami Koçak[12], Ömer Işık[1], Tayfur Toptaş[1], Işık Atagündüz Kaygusuz[1], Tulin Tuğlular[1]

[1]Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı
[2]Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı
[3]Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı
[4]Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı
[5]Özel Medstar Antalya Hastanesi Hematoloji Bölümü / Istanbul Gelisim Üniversitesi
[6]Vkv Amerikan Hastanesi Hematoloji Bölümü
[7]Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı
[8]Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı
[9]Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı
[10]Sağlık Bakanlığı Ankara Şehir Hastanesi, Hematoloji Bölümü
[11]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı
[12]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı

■ Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

SS-21 **Referans Numarası: 383**

MANTLE HÜCRELİ LENFOMA HASTALARINDA SAĞKALIM VE SAĞKALIMA ETKİ EDEN FAKTÖRLER

İlkin Muradov[1], Ali Osman Polat[1], Tuğrul Elverdi[2], Ayşe Salihoğlu[2], Muhlis Cem Ar[2], Şeniz Öngören[2], Zafer Başlar[2], Ahmet Emre Eşkazan[2]

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

■ Erişkin Akut Lösemiler

SS-22 **Referans Numarası: 381**

T/B LENFOBLASTİK LENFOMA TANILI HASTALARIN YENİ TEDAVİLER IŞIĞINDA RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ

Bülent Karakaya[1], Hakan Akbulut[1], Cemaleddin Öztürk[1], Derya Koyun[1], Ekin Kırcalı[1], Hülya Yılmaz[1], Gül Yavuz Ermiş[1], Güldane Cengiz Seval[1], Sinem Civriz Bozdağ[1], Selami Koçak Toprak[1], Pervin Topçuoğlu[1], Önder Arslan[1], Muhit Özcan[1], Taner Demirer[1], Osman İlhan[1], Meral Beksaç[1], Günhan Gürman[1], Meltem Kurt Yüksel[1], Sadiye Ekinci[2]

[1]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı
[2]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

SS-23 **Referans Numarası: 295**

Ebru Pekgüç[1], Zelal Şahin Tırnova[2], Serdar Örnek[1], Emre Osmanbaşoğlu[2], Hakan Kalyon[2], Deram Büyüktaş[1], Olga Meltem Akay[2], Tülay Tecimer[3], Öner Doğan[2], Burhan Ferhanoğlu[1]

[1]Vkv Amerikan Hastanesi
[2]Koç Üniversitesi Hastanesi
[3]Acıbadem Sağlık Grubu
[4]İstanbul Üniveristesi İstanbul Tıp Fakültesi

■ Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları

SS-24 **Referans Numarası: 135**

BETA TALASEMİ MAJOR, TALASEMİ İNTERMEDİA VE ORAK HÜCRELİ HASTALARDA GELİŞEN ENDOKRİN KOMPLİKASYONLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Emre Gürbüz[1], Gökalp Rüstem Aksoy[2], Salih Güler[2], Melike Sezgin Evim[2], Adalet Meral Güneş[2]

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

■ Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

SS-25 **Referans Numarası: 134**

ELTS SKORUNUN KRONİK MİYELOİD LÖSEMİ HASTALARINDA PROGRESYON VE GENEL SAĞKALIMI ÖNGÖRMEDEKİ ETKİSİ

Mert Bektaş[1], Tuğrul Elverdi[2], Ayşe Salihoğlu[2], Muhlis Cem Ar[2], Şeniz Öngören[2], Zafer Başlar[2], Teoman Soysal[2], Ahmet Emre Eşkazan[2]

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

■ Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

SS-26 **Referans Numarası: 151**

SECOND-LİNE BOSUTINİB FOR PATİENTS WITH CHRONIC PHASE CHRONIC MYELOİD LEUKEMİA: FINAL 10-Y RESULTS OF A PHASE

Carlo Gambacorti-Passerini[1], Tim H. Brümmendorf[2], Dong-Wook Kim[3], Yeow Tee Goh[4], Iryna Dyagil[5], Katia Pagnano[6], Arpad Batai[7], Anna G. Turkina[8], Eric Leip[9], Simon Purcell[10], Jocelyn Leone[9], Andrea Viqueira[11], Jorge E. Cortes[12]

[1]University of Milano-Bicocca, Monza, Italy
[2]Universitätsklinikum RWTH Aachen, Aachen, Germany
[3]Seoul St. Mary's Hematology Hospital, Leukemia Research Institute, The Catholic University of Korea, Seoul, Republic of Korea
[4]Singapore General Hospital, Duke-NUS Medical School, Singapore
[5]National Research Center for Radiation Medicine, Kiev, Ukraine
[6]Hematology and Hemotherapy Center, University of Campinas, Campinas, Brazil
[7]Joint St. Stephen and St. László Hospital, Budapest, Hungary
[8]National Research Center for Hematology, Moscow, Russia
[9]Pfizer Inc, Cambridge, MA, USA
[10]Pfizer Ltd, London, UK
[11]Pfizer SLU, Madrid, Spain
[12]Georgia Cancer Center, Augusta, GA, USA

■ Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları

SS-27 **Referans Numarası: 382**

HEMOLİTİK ANEMİ VE İMMÜN TROMBOSİTOPENİ NEDENİ İLE SPLENEKTOMİ YAPILAN HASTALARDA PULMONER HİPERTANSİYONUN SIKLIĞI

Zeliha Birsin[1], Nafia İnan Kardelen Ohtaroğlu Tokdil[3], Damla Ortaboz[2], Umut Yılmaz[2], Selin Küçükyurt Kaya[2], Tuba Özkan Tekin[2], Abdülkadir Erçalışkan[2], Burçak Kılıçkıran Avcı[3], Tuğrul Elverdi[2], Ahmet Emre Eşkazan[2], Muhlis Cem Ar[2], Şeniz Öngören[2], Zafer Başlar[2], Ayşe Salihoğlu[2]

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

SÖZLÜ BİLDİRİLER

■ Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

SS-28 **Referans Numarası: 290**

TALASEMİ TANISIYLA KEMİK İLİĞİ NAKLİ YAPILAN ÇOCUKLARDA KALSİNÖRİN İNHİBİTÖRLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Koray Yalçın[1], Suleimen Zhumatayev[1], Suna Çelen[1], Dayanat Pashayev[1], İrem Karaman[2], Mais Mazen Jazazi[1,3], Vedat Uygun[4], Gülsün Karasu[1,4], Akif Yeşilipek[1,4]

[1]Bahçeşehir Üniversitesi Tıp Fakültesi Medicalpark Göztepe Hastanesi Pediatrik Kemik İliği Nakil Ünitesi, İstanbul
[2]Bahçeşehir Üniversitesi Tıp Fakültesi Medicalpark Göztepe Hastanesi, İstanbul
[3]Queen Rania Al-abdullah Children Hospital, Jordan
[4]Medicalpark Antalya Hastanesi Pediatrik Kemik İliği Nakil Ünitesi, Antalya

■ Erişkin Akut Lösemiler

SS-29 **Referans Numarası: 119**

AKUT LÖSEMİLERİN TANISINDA YAPAY ZEKÂ DESTEKLİ KARAR DESTEK SİSTEMİ: MANTİSCOPE

Olgu Erkin Çınar[1], Müfide Okay Özgeyik[2], Asena Başer[3], Mert Burkay Çöteli[4], Ayşe Günay[4], Kadir Mutlu Hayran[5], Zübeyde Nur Özkurt[2], Nilgün Sayınalp[1]

[1]Hacettepe Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı
[2]Eskişehir Şehir Hastanesi Hematoloji Bölümü
[3]Gazi Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı
[4]Hacettepe Teknokent A.ş.
[5]Hacettepe Üniversitesi Kanser Enstitüsü

■ Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar

SS-30 **Referans Numarası: 178**

KLL HASTALARINDA HİPOGAMAGLOBULİNEMİ SIKLIĞI VE HİPOGAMAGLOBULİNEMİNİN KLİNİK ÖZELLİKLER İLE SAĞKALIM ÜZERİNE ETKİLERİ

Demet Evran[1], Tuğrul Elverdi[2], Ayşe Salihoğlu[2], Muhlis Cem Ar[2], Şeniz Öngören[2], Zafer Başlar[2], Teoman Soysal[2], Ahmet Emre Eşkazan[2]

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

■ Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar

SS-31 **Referans Numarası: 314**

İBRUTİNİB TEDAVİSİ ALAN KRONİK LENFOSİTİK LÖSEMİLİ HASTALARDA GELİŞEN SEKONDER HİPOGAMAGLOBULİNEMİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Serhat Çelik[1], Leylagül Kaynar[1,3], Zeynep Tuğba Güven[1], Mustafa Baydar[1], Muzaffer Keklik[1], Mustafa Çetin[1,4], Ali Ünal[1], Fatih Demirkan[2]

[1]Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Kayseri
[2]Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, İzmir
[3]Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul
[4]Medstar Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Antalya

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

SS-32 **Referans Numarası: 357**

HODGKİN LENFOMA HASTALARININ EPİDEMİYOLOJİK VE SAĞKALIM VERİLERİ: 10 YILLIK TEK MERKEZ DENEYİMİ

Vildan Gürsoy[1], Mehmet Refik Göktuğ[2], İbrahim Ethem Pınar[1], Hilmi Erdem Gözden[1], Tuba Ersal[1], Vildan Özkocaman[1], Fahir Özkalemkaş[1], Rıdvan Ali[1]

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

■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

SS-33 **Referans Numarası: 334**

YENİ TANI MULTİPL MYELOM TANILI HASTALARDA PARAZİT GÖRÜLME SIKLIĞI

Cem Selim[1], İrfan Yavaşoğlu[1], Sema Ertuğ[2], Hatice Ertabaklar[2], Ali Zahit Bolaman[1]

[1]Adnan Menderes Üniveristesi Tıp Fakültesi Erişkin Hematoloji Bilim Dalı
[2]Adnan Menderes Üniveristesi Tıp Fakültesi Parazitoloji Anabilim Dalı

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

SS-34 **Referans Numarası: 127**

HODGKİN LENFOMADA MİKROÇEVRE PROFİLİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Merve Kakcı[1], Semra Paydaş[2], Arbil Açıkalın[3], Melek Ergin[3], Gülşah Şeydaoğlu[4]

[1]Yozgat Şehir Hastanesi
[2]Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbı Onkoloji Bilim Dalı
[3]Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı
[4]Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı

■ Hematolojik Malignitelerde Sitogenetik ve Moleküler Biyoloji / İmmunofenotipleme

SS-35 **Referans Numarası: 34**

MDS'DE NADİR ANOMALİLER VE KLİNİK İLE İLİŞKİSİ

Sevgi Işık[1], Neslihan Andıç[2], Gülçin Günden[1], Beyhan Durak Aras[1]

[1]Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilin Dalı
[2]Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı.

■ Pediatrik Akut Lösemiler

SS-36 **Referans Numarası: 167**

AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİLİ ÇOCUKLARDA TROMBOZA EĞİLİMİN SERBEST TROMBİN DÜZEYİ ÖLÇÜMÜ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

Görkem Oğuz[1], Yılmaz Ay[2], Şebnem Önen Göktepe[3], Süleyman Demir[4], Selin Yakarışık[2], Dilek Ece[3], Nihal Karadaş[3], Berker Korkmaz[4]

[1]Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
[2]Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Hematoloji Bilim Dalı
[3]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Hematoloji Bilim Dalı
[4]Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Bilim Dalı

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

SS-37 **Referans Numarası: 340**

SİNUSOİDAL OBSTRUKSİYON SENDROMU TANI VE TAKİBİNDE FİBROSCAN KULLANIMI: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Gülkan Özkan[1], Hasan Atilla Özkan[1], Cengiz Pata[2]

[1]Yeditepe Üniversitesi, İç Hastalıkları-hematoloji Bilim Dalı
[2]Yeditepe Üniversitesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı

SÖZLÜ BİLDİRİLER

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

SS-38 **Referans Numarası: 397**

TOKSİSİTE NEDENİYLE BLEOMİSİN TEDAVİSİ KESİLEN HODGKİN LENFOMA HASTALARINDA İNDÜKSİYON YANITLARININ İNCELENMESİ

Umut Yılmaz[1], Guldana Zulfaliyeva[2], Adnan Nuri Güzel[2], Damla Ortaboz[1], Selin Küçükyurt[1], Tuba Özkan Tekin[1], Abdulkadir Erçalışkan[1], Tuğrul Elverdi[1], Ayşe Salihoğlu[1], Ahmet Emre Eşkazan[1], Şeniz Öngören[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

■ Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları

SS-39 **Referans Numarası: 8**

COVİD-19 OLGULARINDA PULMONER İNTRAVASKÜLER KOAGÜLASYON PATOGENEZİNDE HEMOSTATİK PARAMETRELERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Fatma Burcu Belen Apak[1], Gülbahar Yüce[2], Deniz İlhan Topçu[3], Ayşe Gültekingil[4], Yunus Emre Felek[5], Tuğçe Şirinoğlu[6]

[1]Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Onkoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye
[2]Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
[3]Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
[4]Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Acil Tıp Bilim Dalı, Ankara, Türkiye
[5]Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
[6]Ankara Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

SS-40 **Referans Numarası: 143**

ERKEN EVRE HODGKİN LENFOMADA ERKEN POZİTRON EMİSYON TOMOGRAFİSİ DEĞERLENDİRMESİNİN PROGNOSTİK ÖNEMİ

Mehmet Umut Çapar[1], Tayfur Toptaş[3], Tuğçe Kübra Güneş[2], Asu Fergün Yılmaz[3], Işık Kaygusuz Atagündüz[3], Ayşe Tülin Tuğlular[3]

[1]Düziçi Devlet Hastanesi, Dahiliye Anabilim Dalı, Osmaniye
[2]Afşin Devlet Hastanesi, Dahiliye Anabilim Dalı, Kahramanmaraş
[3]Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul

■ Hematolojik Malignitelerde Sitogenetik ve Moleküler Biyoloji / İmmunofenotipleme

SS-41 **Referans Numarası: 180**

AKUT MİYELOYİD LÖSEMİ HÜCRELERİNDE ZEYTİNYAĞI BAZLI TÜRK PROPOLİSİ VE METİLPREDNİZOLON'UN İN VİTRO ANTİLÖSEMİK ETKİLERİ

Hamide Doğan[1], A. Ata Özçimen[1], Sibel Silici[2]

[1]Mersin Üniversitesi Fen-edebiyat Fakültesi Biyoloji Anabilim Dalı
[2]Erciyes Üniversitesi Seyrani Ziraat Fakültesi Tarımsal Biyoteknoloji Hayvansal Biyoteknoloji Anabilim Dalı

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

SS-42 **Referans Numarası: 261**

DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİNDE FARKLI ORAL DEMİR POZOLOJİSİNİN SERUM DEMİR PARAMETRELERİNE ETKİSİNİN PROSPEKTİF ANALİZİ

Merve Yüksel[1], Özlem Doğan[2], Meltem Kurt Yüksel[3]

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

■ Hematolojik Malignitelerde Sitogenetik ve Moleküler Biyoloji / İmmunofenotipleme

SS-43 **Referans Numarası: 289**

YENİ TANI AKUT MYELOBLASTİK LÖSEMİDE YENİ NESİL DİZİLEME VE AKIM SİTOMETRİ SONUÇLARININ İLİŞKİSİNİN BELİRLENMESİ

Ayşe Hilal Eroğlu Küçükdiler[1], İrfan Yavaşoğlu[1], Halil İbrahim Erdoğdu[2], Ali Zahit Bolaman[1]

[1]Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi, Erişkin Hematoloji Bilim Dalı
[2]Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi, Tıbbı Patoloji Anabilim Dalı

■ Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

SS-44 **Referans Numarası: 329**

KOVID-19 PANDEMİSİ SIRASINDA KÖK HÜCRE NAKLİ HASTALARININ ANKSİYETE VE DEPRESYON RİSK DÜZEYLERİNİN BELİRLENMESİ

Olga Meltem Akay[1], Sait Berk Barlas[1], Hayrunnisa Cengiz[2], Özgür Mehtap[2], Deniz Şahin[3], Osman Kara[4], Cafer Adıgüzel[4], Gülkan Özkan[5], Atilla Özkan[5], Ünal Ataş[6], Orhan Kemal Yücel[6], Ozan Salim[6], Melis Mutlu[7], Mehmet Yılmaz[7], Ümit Barbaros Üre[1], Elif Birtaş Ateşoğlu[1]

[1]Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı
[2]Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı
[3]Demiroğlu Bilim Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı
[4]Bahçeşehir Üniversitesi Medikal Park Göztepe Hastanesi
[5]Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı
[6]Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı
[7]Sanko Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı

■ Yaşam Kalitesi / Etik / Hukuk / Sosyal İçerikler

SS-45 **Referans Numarası: 370**

BİZ SADECE KENDİLERİYLE İLGİLENMEYE ODAKLANMIŞKEN, KANSERLİ ÇOCUKLARIN KARDEŞLERİNİN YAŞAM KALİTESİ NASIL ETKİLENİYOR?

Elif Bilge Kelebek[1], Özge Vural[2], Hilal Susam Şen[3], Nihan Çakaloğulları[4], İbrahim Eker[3]

[1]Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ad
[2]Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Onkoloji Bilim Dalı
[3]Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Bilim Dalı
[4]Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

SS-46 **Referans Numarası: 396**

HEMATOLOJİK HASTALIKLARDA RİTUKSİMAB KULLANIMININ UZUN DÖNEMDE KAN PARAMETRELERİ ÜZERİNE ETKİSİ

Buğse Güleç Zengin[1], Burak Alper Zengin[1], Görkem Turhan[1], Meltem Kurt Yüksel[2]

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

■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

SS-47 **Referans Numarası: 48**

UCP-2 VE NR3C1 GENLERİNİN MULTİPL MİYELOMLU HASTALARDA TEDAVİ ETKİNLİĞİ VE SAĞKALIM ÜZERİNDEKİ ETKİSİ

İstemi Serin[1], İlknur Demir[2], Sacide Pehlivan[3], Handan Haydaroglu Sahin[2], Salih Sertaç Durusoy[2], Yasemin Oyacı[3], Mustafa Pehlivan[2]

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

SÖZLÜ BİLDİRİLER

■ Erişkin Akut Lösemiler

SS-48 **Referans Numarası: 277**

TÜYLÜ HÜCRELİ LÖSEMİ TANILI HASTALARDA RETROPROSPEKTİF DEĞERLENDİRME :TEK MERKEZ GERÇEK YAŞAM VERİSİ

Tarık Ercan, Tayfur Toptaş, Sedef Şeyma Kavlak, Asu Fergün Yılmaz, Işık Atagündüz, Özen Oruç, Derya Demirtaş, Tülin Tuğlular

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı

■ Erişkin Akut Lösemiler

SS-49 **Referans Numarası: 395**

AKUT PROMİYELOSİTİK LÖSEMİ TANILI HASTALARIN KLİNİK ÖZELLİKLERİ VE TEDAVİ SONUÇLARI: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Gül Yavuz Ermiş[1], Hülya Yilmaz[1], Saliha Özütemiz[2], Nükhet Selvi[2], Cemaleddin Öztürk[1], Ekin Kırcalı[1], Bülent Karakaya[1], Derya Koyun[1], Güldane Cengiz Seval[1], Sinem Civriz Bozdağ[1], Selami Koçak Toprak[1], Pervin Topçuoğlu[1], Muhit Özcan[1], Önder Arslan Arslan[1], Taner Demirer[1], Meral Beksaç[1], Osman İlhan[1], Günhan Gürman[1], Meltem Kurt Yüksel[1]

[1]*Ankara Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı*
[2]*Ankara Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı*

■ Yaşam Kalitesi / Etik / Hukuk / Sosyal İçerikler

SS-50 **Referans Numarası: 35**

HEMATOLOJİ UZMANLARININ ÖĞRENME STİLLERİNİN BELİRLENMESİ VE EĞİTİM BAŞARISI ÜZERİNE ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Funda Tayfun Küpesiz[1], Erol Gürpınar[2]

[1]*Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Onkoloji Bilim Dalı*
[2]*Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıp Eğitimi Anabilim Dalı*

■ Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları

SS-51 **Referans Numarası: 121**

TALASEMİ MAJORDA SERUM FERRİTİN EĞİLİMLERİ VE MR İLE DOKU DEMİR DİNAMİKLERİ İLİŞKİSİNİN UZUN SÜRELİ İZLEMİ

Yeşim Aydınok[1], Nihal Karadaş[1], Şebnem Önen[1], Dilek Ece[1], Deniz Karapınar[1], Can Balkan[1], Selen Bayraktaroğlu[2]

[1]*Ege Üniversitesi Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi Bilim Dalı*
[2]*Ege Üniversitesi Radyoloji Anabilim Dalı*

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

SS-52 **Referans Numarası: 124**

DİFFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMA HASTALARINDA İMMÜNOHİSTOKİMYASAL OLARAK CD5 POZİTİFLİK VARLIĞI ÖNEMİ – TÜRKİYE VERİLERİ

Ufuk Demirci[1], Hakkı Onur Kırkızlar[1], Elif Gülsüm Ümit[1], Vildan Gürsoy[2], İbrahim Ethem Pınar[2], Fahir Özkalemkaş[2], Zeynep Tuğba Güven[3], Leylagür Kaynar[3], Fatma Keklik Karadağ[4], Güray Saydam[4], Ömer Ekinci[5], Mustafa Merter[5], Merih Reis Aras[6], Mustafa Albayrak[6], Sedanur Karaman Gülsaran[1], Volkan Baş[1], Berrin Balık Aydın[7], Hüseyin Saffet Beköz[7], Ferda Can[8], İmdat Dilek[8], Özgür Mehtap[9], Erman Öztürk[10], Bengü Çöbanoğlu Şimşek[10], Murat Yıldırım[11], Meltem Aylı[11], Ünal Ataş[12], Ozan Salim[12], Mesut Ayer[13], Elif Birtaş Ateşoğlu[14], Olga Meltem Akay[14], Meltem Kurt Yüksel[15], Semra Paydaş[16], Selçuk Korkmaz[1], Fulya Öz Puyan[1], Ahmet Muzaffer Demir[1]

[1]*Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bölümü*
[2]*Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bölümü*
[3]*Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bölümü*
[4]*Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bölümü*
[5]*Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bölümü*
[6]*Dış Kapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bölümü*
[7]*Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bölümü*
[8]*Ankara Şehir Hastanesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bölümü*
[9]*Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bölümü*
[10]*Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bölümü*
[11]*Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bölümü*
[12]*Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bölümü*
[13]*Çam Sakura Eğitim Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bölümü*
[14]*Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bölümü*
[15]*Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bölümü*
[16]*Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bölümü*

■ Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

SS-53 **Referans Numarası: 23**

OTOLOG VE ALLOJENİK KÖK HÜCRE NAKLİ YAPILAN HASTALARDA GÖRÜLEN İLAÇ-İLAÇ ETKİLEŞİMLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Ayşe Günay[1], Ali Ünal[2], Eren Demirpolat[1]

[1]*Erciyes Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Klinik Eczacılık Anabilim Dalı*
[2]*Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı*

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

SS-54 **Referans Numarası: 385**

İLERİ YAŞ HODGKİN LENFOMA HASTALARININ ÖZELLİKLERİ VE TEDAVİ SONUÇLARININ RETROSPEKTİF ANALİZİ: TEK MERKEZ DENEYİMİ

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

Dokuz Eylül Üniversitesi, Hematoloji Bilim Dalı

■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

SS-55 **Referans Numarası: 83**

MULTIPL MİYELOM TANILI HASTALARDA EORTC QLQ İLE HAYAT KALİTESİ DEĞERLENDİRMESİ: ÇOK MERKEZLİ ÇALIŞMA

Ali İhsan Gemici[1], Vedat Buğra Erol[2], İstemi Serin[3], Mehmet Hilmi Doğu[4], İdris İnce[5], Rafet Eren[6], Atakan Tekinalp[7], Volkan Karakuş[8], İklil Nur Koç[9], Zeynep Ece Arslan[9], Zekiye Nur Tay[9], Elif Nur Tüncer[9], Ömür Gökmen Sevindik[1]

[1]*İstanbul Medipol Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye*
[2]*İstanbul Medipol Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye*
[3]*İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul, Türkiye*
[4]*İstinye Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye*
[5]*Dr. Ersin Arslan Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Bölümü, Gaziantep, Türkiye*
[6]*Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Bölümü, İzmir, Türkiye*
[7]*Necmettin Erbakan Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı, Konya, Türkiye*
[8]*Alaattin Keykubat Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı, Alanya, Türkiye*
[9]*İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, İstanbul, Türkiye*

■ Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

SS-56 **Referans Numarası: 316**

SİSTEMİK MASTOSİTOZ ULUSAL KAYIT ÇALIŞMASI

Osman Can Öztürk[1], Yahya Büyükaşık[2], Ayşegül Üner[3], Zeynep Güven[4], Gülsüm Akgün Çağlıyan[5], Ömer Candar[6], Hilal Eroğlu[7], Selin Küçükyurt Kaya[8], Ömer Ekinci[9], Ayşe Nilgün Kul[10], Aydan Akdeniz[11], Şule Mine Bakanay Öztürk[12], Eren Gündüz[13], Gül Nihal Özdemir[14], Sema Karakuş[15]

[1]İzmir Foça Devlet Hastanesi, İç Hastalıkları, İzmir
[2]Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara
[3]Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Ankara
[4]Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Kayseri
[5]Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Denizli
[6]Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Bursa
[7]Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Aydın
[8]Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul
[9]Elazığ Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Elazığ
[10]Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi, Hematoloji, İstanbul
[11]Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Mersin
[12]Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara
[13]Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi,hematoloji Bilim Dalı, Eskişehir
[14]İstinye Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul
[15]Ankara Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara

■ Erişkin Akut Lösemiler

SS-57 **Referans Numarası: 325**

AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİDE PD-L1 NEGATİFLİĞİ

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

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Uygulama Hastanesi

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

SS-58 **Referans Numarası: 9**

PERİFERİK T HÜCRELİ LENFOMADA OTOLOG KÖK HÜCRE NAKLİNİN SAĞKALIM ÜZERİNE ETKİSİ

Ceren Uzunoğlu Güren[1], Tayfur Toptaş[2], Özgür Mehtap[3], Güven Yılmaz[4], Gökçen Polat[3], Asu Fergün Yılmaz[2], Işık Atagündüz[2], Tülin Tuğlular[2]

[1]Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı
[2]Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı
[3]Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı
[4]Kartal Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı

■ Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar

SS-59 **Referans Numarası: 102**

SPLENİK MARGİNAL ZON LENFOMA HASTALARINDA PERFORMANS DURUMU, PROGNOSTİK SKORLAMA, SAĞKALIM İLİŞKİSİ: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Esra Turan Erkek, Güven Yılmaz, Ayşe Nilgün Kul, Yıldız İpek

Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi, Hematoloji Kliniği

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

SS-60 **Referans Numarası: 138**

50 YAŞ VE ÜZERİ KLASİK HODGKİN LENFOMA HASTALARINDA TEDAVİ YANITLARI, TOKSİSİTELER VE SAĞKALIM

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

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

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

SS-61 **Referans Numarası: 279**

RELAPS/REFRAKTER MARJİNAL ZON LENFOMA'DA İBRUTİNİB TEDAVİSİ: TEK MERKEZ DENEYİMİ

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

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

■ Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

SS-62 **Referans Numarası: 10**

OTOLOG PERİFERİK KÖK HÜCRELERİ TOPLAMAK İÇİN UYGUN ZAMANI BELİRLEMEDE YENİ TAM SAYIMI PARAMETRELERİ KULLANILABİLİR Mİ?

Evin Kocatürk[1], Eren Gündüz[2], Hüseyin Kayadibi[1], Hava Üsküdar Teke[2], Özkan Alataş[1]

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

■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

SS-63 **Referans Numarası: 104**

MULTİPL MYELOMLU HASTADA OKHN KARARINDA KAPSAMLI GERİATRİK TESTLERİN ROLÜ VE ZAMANLAMASI NE OLMALIDIR? PROSPEKTİF ANALİZ

Kübra Durmuş Demirel[1], Zübeyde Nur Özkurt[2], Rana Tuna Doğrul[3], Lale Aydın Kaynar[2], Zeynep Arzu Yeğin[2], Berna Göker[3], Münci Yağcı[2]

[1]Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı
[2]Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı
[3]Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Geriatri Bilim Dalı

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

SS-64 **Referans Numarası: 96**

TREC/KREC KOPYA SAYILARININ OTOİMMÜN HASTALIKLARDA ARAŞTIRILMASI: İTP VE HASHİMOTO TİROİDİTİ ÖRNEKLERİ

Özge Şahin Kimyon[1], Didem Altındirek[2], Emre Durcan[3], Tuğrul Elverdi[4], Hülya Yılmaz[5], Gizem Şentürk[6], Özden Hatırnaz Ng[6], Yuk Yin Ng[7], Mustafa Sait Gönen[3], Müge Sayitoğlu[2], Muhlis Cem Ar[4]

[1]İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı
[2]İstanbul Üniversitesi, Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı
[3]İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı
[4]İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı
[5]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı
[6]Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı
[7]İstanbul Bilgi Üniversitesi, Mühendislik ve Doğa Bilimleri Fakültesi, Genetik ve Biyomühendislik Bölümü

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

SS-65 **Referans Numarası: 97**

HEMATOLOJİK MALİGNİTELİ HASTALARDA COVID-19 AŞI YANITLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Şeyma Yıldız[1], Emine Merve Savaş[1], Zübeyde Nur Özkurt[1], Özlem Güzel Tunçcan[2], Zeynep Arzu Yeğin[1], Kayhan Çağlar[3], Nurdan Köktürk[4], Gonca Erbaş[5], Gülendam Bozdayı[3], Münci Yağcı[1]

[1]Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı
[2]Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı
[3]Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
[4]Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı
[5]Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı

SÖZLÜ BİLDİRİLER

■ Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

SS-66 **Referans Numarası: 297**

ALLOGENEİK NAKİLDE MUTLAK LENFOSİT SAYISI VE TOPLAM ATG DOZU İLİŞKİSİNİN SAĞKALIMA ETKİSİ: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Nigar Rüstamlı[2], Abdülkadir Erçalışkan[1], Tuğrul Elverdi[1], Selin Küçükyurt Kaya[1], Tuba Özkan[1], Damla Ortaboz[1], Umut Yılmaz[1], Ayşe Salihoğlu[1], Ahmet Emre Eşkazan[1], Şeniz Öngören[1], Muhlis Cem Ar[1], Teoman Soysal[1]

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

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

SS-67 **Referans Numarası: 15**

SPLENİK MARJİNAL ZON LENFOMALI HASTALARDA UYGULANAN TEDAVİ MODALİTELERİNİN PROGNOZA ETKİSİ

Erkam Kocaaslan[1], Tayfur Toptaş[2], Asu Fergün Yılmaz[2], Işık Atagündüz[2], Tülin Tuğlular[2]

[1]Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi / İç Hastalıkları
[2]Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi / İç Hastalıkları / Hematoloji

■ Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları

SS-68 **Referans Numarası: 256**

KAZANILMIŞ FAKTÖR 8 VE 9 İNHİBİTÖRÜ OLAN HASTALARDA İMMUNSUPRESİF TEDAVİ ETKİNLİK VE GÜVENİLİRLİĞİ

Derya Koyun[1], Güldane Cengiz Seval[1], Coşkun Yazgan[2], Sinem Civriz Bozdağ[1], Muhit Özcan[1], Pervin Topçuoğlu[1]

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

■ Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları

SS-69 **Referans Numarası: 196**

SİSTEMİK REKOMBİNAN DOKU PLAZMİNOGEN AKTİVATÖRÜ İLE ÇOCUKLARDA TROMBOLİTİK TEDAVİ: ÇOK MERKEZLİ GERİYE DÖNÜK ÇALIŞMA

Emine Zengin[1], Nazan Sarper[1], Arzu Yazal Erdem[2], Işık Odaman Al[3], Melike Sezgin Evim[4], Neşe Yaralı[2], Burcu Belen[5], Arzu Akçay[6], Ayşen Türedi Yıldırım[7], Tuba Hilkay Karapınar[3], Adalet Meral Güneş[4], Sema Aylan Gelen[1], Hale Ören[8], Lale Olcay[5], Birol Baytan[4], Hüseyin Gülen[7], Gülyüz Öztürk[6], Mehmet Fatih Orhan[9], Yeşim Oymak[3], Sibel Akpınar[10], Özlem Tüfekçi[8], Meryem Albayrak[11], Burçak Tatlı Güneş[12], Aylin Canpolat[13], Namık Özbek[2]

[1]Kocaeli Üniversitesi Çocuk Hematolojisi
[2]Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Sağlık Bimleri Üniversitesiankara Şehir Hastanesi Çocuk Hematolojisi
[3]Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Sağlık Bimleri Üniversitesi Behçet Uz Çocuk ve Çocuk Cerrahisi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Çocuk Hematolojisi
[4]Uludağ Üniversitesi Çocuk Hematolojisi
[5]Başkent Üniversitesi Çocuk Hematolojisi
[6]Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Çocuk Hematolojisi
[7]Celal Bayar Üniversitesi Çocuk Hematolojisi
[8]Dokuz Eylül Üniversitesi Çocuk Hematolojisi
[9]Sakarya Üniversitesi Çocuk Hematolojisi
[10]Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Sağlık Bimleri Üniversitesi Kanuni Sultan Süleyman Araştırma ve Uygulama Hastanesi Çocuk Hematolojisi
[11]Kırıkkale Üniversitesi Çocuk Hematolojisi
[12]Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Sağlık Bimleri Üniversitesi Tepecik Araştırma ve Uygulama Hastanesi Çocuk Hematolojisi
[13]Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Araştırma Uygulama Hastanesi

■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

SS-70 **Referans Numarası: 400**

PRİMER AMİLOİDOZ TEDAVİSİNE ANTİ-CD38 MONOKLONAL ANTİKOR İLAVESİYLE EN AZ OTOLOG NAKİLE EŞ DEĞER YANITLAR ALINABİLİR

Hülya Yilmaz, Güldane Cengiz Seval, Bülent Karakaya, Ekin Kırcalı, Derya Koyun, Meltem Kurt Yüksel, Sinem Civriz Bozdağ, Selami Koçak Toprak, Pervin Topçuoğlu, Muhit Özcan, Günhan Gürman, Meral Beksaç

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı

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

SS-71 **Referans Numarası: 320**

PROF. DR. MUZAFFER AKSOY'UN HEMOGLOBİN BOZUKLUKLARINDAKİ ÇALIŞMALARI, ÖDÜLLERİ VE YAŞAMI 18 MART 1915-19 ARALIK 2001

Duru Malyalı

Tadad Genel Merkez İstanbul

■ Hematolojik Malignitelerde Sitogenetik ve Moleküler Biyoloji / İmmunofenotipleme

SS-72 **Referans Numarası: 271**

AKUT MYELOİD LÖSEMİ TANI-TEDAVİ SÜRECİNDE SONUÇLARA ERİŞME ZAMANININ VE GENETİK BELİRTEÇLERİN SAĞKALIMA ETKİSİ

Esra Hanedar[1], Serdar Sezer[2], Klara Dalva[3], Nüket Kutlay[4], Meltem Kurt Yüksel[3]

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

■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

SS-73 **Referans Numarası: 304**

EKSTRAMEDÜLLER TUTULUMU OLAN MULTİPL MYELOM TANILI HASTALARDA TEDAVİ SONUÇLARI, SAĞKALIM VE BUNLARA ETKİ EDEN FAKTÖRLER

Murad Guliyev[1], Ali Tunç[1], Damla Ortaboz[2], Selin Küçükyurt[2], Umut Yılmaz[2], Tuba Özkan Tekin[2], Abdülkadir Erçalışkan[2], Tuğrul Elverdi[2], Ahmet Emre Eşkazan[2], Muhlis Cem Ar[2], Şeniz Öngören[2], Zafer Başlar[2], Ayşe Salihoğlu[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

■ Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

SS-74 **Referans Numarası: 163**

VENO OKLUZİV HASTALIĞI/SİNÜZOİDAL OBSTRÜKSİYON SENDROMU İÇİN DEFİBROİD PROFİLAKSİ ÇALIŞMALARININ SİSTEMATİK DERLEMESİ

Selim Corbacioglu[1], Saurabh Aggarwal[2], Özlem Topaloğlu[2], David Stather[3], Vian Amber[4]

[1]University Of Regensburg, Regensburg, Germany
[2]Novel Health Strategies, Bethesda, Md, Usa
[3]Jazz Pharmaceuticals, Frankfurt, Germany
[4]Jazz Pharmaceuticals, Oxford, Uk

TARTIŞMALI POSTER BİLDİRİLER

■ Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi

TP-01 **Referans Numarası: 399**

HOMOZİGOT ANTİTROMBİN EKSİKLİĞİNDE RİVAROKSABAN TEDAVİSİ: BİR OLGU SUNUMU VE LİTERATÜR TARAMASI

Umut Yılmaz[1], Adnan Nuri Güzel[2], Tülin Tiraje Celkan[3], Dilek Keskin[4], 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
[3]İstinye Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi Bilim Dalı
[4]İstanbul Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı

■ Transfüzyon Tıbbı / Aferez / Hücre İşlenmesi

TP-02 **Referans Numarası : 298**

TRİGLİSERİT AFEREZİNDE FARKLI REPLASMAN SIVILARININ KARŞILAŞTIRILMASI : TEK MERKEZ DENEYİMİ

Gözde Kurtuluş[2], Tuğrul Elverdi[1], Serdar Şahin[3], Selin Küçükyurt Kaya[1], Ayşe Salihoğlu[1], Ahmet Emre Eşkazan[1], Şeniz Öngören[1], Pınar Kadıoğlu[3], Muhlis Cem Ar[1]

[1]İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Hematoloji
[2]İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları
[3]İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Endokrinoloji

■ Kemik İliği Yetersizliği ve Myelodisplastik Sendromlar

TP-03 **Referans Numarası : 361**

APLASTİK ANEMİ HASTALARINDA İMMUNSUPRESİF TEDAVİ DENEYİMİ: TÜRKİYE ÇOK MERKEZLİ GERÇEK YAŞAM VERİSİ

Fergün Yılmaz[1], Tarık Ercan[1], Aylin Yılmaz[1], Ali Ünal[2], Serhat Çelik[2], Eren Gündüz[3], Fatih Yaman[3], Ünal Ataş[4], Ozan Salim[4], İrfan Yavaş[5], Atakan Turgutkaya[5], İnci Alacacıoğlu[6], Aylin Fatma Karataş[6], Onur Kırgızlar[7], Tuğcan Kırgızlar[7], Mustafa Merter[8], Pınar Tarkun[9], Vildan Özkocaman[10], Müzeyyen Aslaner Ak[11], Öznur Aydın[12], Fatma Keklik[13], Tayfur Toptaş[1], Tülin Tuğlular[1], Işık Kaygusuz Atagündüz[1]

[1]Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı
[2]Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı
[3]Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı
[4]Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı
[5]Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Hematoloji Bilim Dalı
[6]Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı
[7]Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı
[8]Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı
[9]Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi ,iç Hastalıkları Hematoloji Bilim Dalı
[10]Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı
[11]Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı
[12]Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı
[13]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

TP-04 **Referans Numarası: 136**

DİFFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMA HASTALARINDA TEDAVİ ÖNCESİ GERİATRİK BESLENME RİSK İNDEKSİNİN PROGNOSTİK ETKİSİ

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

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

■ Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi

TP-05 **Referans Numarası: 346**

COVİD -19 İLE İLİŞKİLİ DİRENÇLİ ITP OLGUSU VE TEDAVİSİ

Gizem Çilsaat[1], Selin Eyüpoğlu[1], Yasemin Özsürekçi[2], Şule Ünal[1], Fatma Gümrük[1]

[1]Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Bilim Dalı
[2]Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Enfeksiyon Bilim Dalı

■ Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

TP-06 **Referans Numarası: 391**

COVID-19 PANDEMİSİNDE KRONİK MİYELOİD LÖSEMİLİ HASTALARIN TAKİP VE TEDAVİ UYUMLARININ İNCELENMESİ

Umut Yılmaz[1], Sertaç Tunç[2], Selin Küçükyurt[1], Ahmet Emre Eşkazan[1]

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

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

TP-07 **Referans Numarası: 139**

B-HÜCRELİ NHL TANILI HASTALARDA SUBKUTAN RİTUKSİMAB TEDAVİ SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Hava Uskudar Teke, Neslihan Andıç, Nur Oğuz Davutoğlu, Fatih Yaman, Eren Gündüz

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Eskişehir

■ Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi

TP-08 **Referans Numarası: 345**

GRİ PLATELET SENDROMUNUN OTOİMMÜNİTEYE BAKAN YÜZÜ: ÇOK NADİR BİR HASTALIKTA ÜÇ OLGU DENEYİMİ

Eren Müngen, Şule Ünal, Fatma Gümrük

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematolojisi Bilim Dalı

■ Erişkin Akut Lösemiler

TP-09 **Referans Numarası: 215**

HEMATOLOJİK MALİGNİTELİ NÖTROPENİK DÖNEMDEKİ HASTALARIN PERİANAL PATOLOJİLERİNİN RETROSPEKTİF İNCELENMESİ

Bedrettin Orhan[1], Fahir Özkalemkaş[1], Vildan Özkocaman[1], Büşra Gürbüz[2], Tuba Ersal[1], İbrahim Ethem Pınar[1], Cumali Yalçın[1], Ömer Candar[1], Rıdvan Ali[1]

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

■ Pediatrik Akut Lösemiler

TP-10 **Referans Numarası: 226**

AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİ TANISIYLA TEDAVİ EDİLEN ÇOCUKLARDA KEMİK SAĞLIĞININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Rabia Çoban[1], Funda Tekkesin[2], Ülkü Miray Yıldırım[2], Begüm Şirin Koç[2], Selime Aydoğdu[2], Heves Kırmızıbekmez[3], Suar Çakı Kılıç[2]

[1]Sbü Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
[2]Sbü Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji
[3]Sbü Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Endokrinoloji ve Metabolizma

TARTIŞMALI POSTER BİLDİRİLER

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

TP-11 **Referans Numarası: 379**

R-ICE KURTARMA TEDAVİSİNİN FARKLI DİFFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMA ALT GRUPLARINDA ETKİNLİĞİ

Başak Ecem Bircan[1], Selver Yaylamaz[1], Selin Küçükyurt[2], Damla Ortaboz[2], Umut Yılmaz[2], Tuba Özkan Tekin[2], Abdülkadir Erçalışkan[2], Tuğrul Elverdi[2], Ahmet Emre Eşkazan[2], Şeniz Öngören[2], Zafer Başlar[2], Muhlis Cem Ar[2], Ayşe Salihoğlu[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

■ Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

TP-13 **Referans Numarası: 52**

POLİSİTEMİA VERA'DA (PV) RUXOLİTİNİB DENEYİMİ: TÜRKİYE VERİSİ

İstemi Serin[1], Mehmet Hilmi Doğu[2], Ömer Ekinci[3], Gülsüm Akgün Çağlıyan[4], Abdülkadir Baştürk[5], Merih Reis Aras[6], Sinan Demircioğlu[7], Burhan Turgut[8], Mustafa Merter[9], Sibel Kabukçu Hacıoğlu[4], Metin Bağcı[10], Murat Albayrak[6], Serdal Korkmaz[11], Mehmet Ali Erkurt[12], Mehmet Sinan Dal[13], Fadime Ersoy Dursun[14], Anıl Tombak[15], İsmet Aydoğdu[16], Turgay Ulaş[17], Fevzi Altuntaş[13, 18]

[1]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği
[2]İstinye Üniversitesi, İç Hastalıkları ve Hematoloji Kliniği, Liv Hospital Ulus
[3]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği
[4]Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı
[5]Medicana İnternational Hastanesi, Hematoloji Bölümü
[6]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dış Kapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği
[7]Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı
[8]Namık Kemal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı
[9]Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı
[10]Selçuk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı
[11]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kayseri Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği
[12]İnönü Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı
[13]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği
[14]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği
[15]Mersin Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı
[16]Celal Bayar Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı
[17]Yakın Doğu Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı
[18]Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı

■ Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları

TP-14 **Referans Numarası: 265**

EDİNSEL HEMOFİLİ A OLGULARININ RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ: 9 HASTA, TEK MERKEZ

Selin Küçükyurt[1], Umut Yılmaz[1], Duygu Seyhan[2], Abdülkadir Erçalışkan[1], Tuba Özkan Tekin[1], Damla Ortaboz[1], Tuğrul Elverdi[1], Zafer Başlar[1], Muhlis Cem Ar[1]

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

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

TP-15 **Referans Numarası: 344**

DİFFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMA HASTALARINDA FERRİTİN DÜZEYİ VE TROMBOZ İLİŞKİSİ

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

[1]Sağlık Bakanlığı Üniversitesi, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Bölümü
[2]Hitit Üniversitesi Erol Olçok Eğitim ve Araştırm Hastanesi, Hematoloji Bölümü

■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

TP-16 **Referans Numarası: 354**

YENİ TANI MULTİPL MYELOM HASTALARINDA KEMİK TUTULUMUNUN B-2 MİKROGLOBULİN-WBC İNDEKSİ İLE İLİŞKİSİ VE SAĞKALIMA ETKİSİ

Merve Ergin, Erman Öztürk, Işıl Erdoğan Özünal

Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi

■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

TP-17 **Referans Numarası: 144**

OTOLOG KÖK İLİĞİ NAKLİ UYGULANAN MİYELOM HASTALARINDA TANI ANINDA KEMİK İLİĞİ FİBROZİSİ VARLIĞININ ÖNEMİ

Senem Maral[1], Murat Albayrak[1], Gülten Korkmaz[3], Simten Dağdaş[3], Hacer Berna Afacan Öztürk[1], Aynur Albayrak[4], Ünsal Han[2], Merih Reis Aras[1], Gülsüm Özet[3]

[1]Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi,Hematoloji Kliniği
[2]Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi,Patoloji Kliniği
[3]Ankara Şehir Hastanesi ,hematoloji Kliniği
[4]Ankara Şehir Hastanesi ,patoloji Kliniği

■ Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

TP-18 **Referans Numarası: 24**

HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE NAKLİ OLAN HASTALARDA İLAÇ ETKİLEŞİM MODÜLLERİNİN UYUMUNUN FLEİSS KAPPA FORMÜLÜ İLE HESAPLANMASI

Ayşe Günay[1], Ali Ünal[2], Eren Demirpolat[1]

[1]Erciyes Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Klinik Eczacılık Anabilim Dalı
[2]Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı

■ Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları

TP-19 **Referans Numarası: 11**

İMMÜN TROMBOSİTOPENİLİ HASTALARDA DALAK SEKESTRASYON ÇALIŞMASININ YERİ

Alev Çınar

Gülhane Eah.nükleer Tıp Kliniği

■ Transfüzyon Tıbbı / Aferez / Hücre İşlenmesi

TP-20 **Referans Numarası: 239**

ERİTROSİTLERE KARŞI ALLOİMMUNİZASYONUN ETYOPATOGENEZİNDE HASTALIK, TRANSFÜZYON VE DİĞER NEDENLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Akın Hizmetçi, Tuğba Ten, Eyüp Naci Tiftik

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi

■ Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

TP-21 **Referans Numarası: 266**

LANGERHANS HÜCRELİ HİSTİOSİTOZLU HASTA VERİLERİNİN RETROSPEKTİF İNCELENMESİ, TEK MERKEZ DENEYİMİ

Aydan Akdeniz[1], Mehtap Bozkaya[2], Gözde Pempe[2]

[1]Mersin Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı
[2]Mersin Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

TARTIŞMALI POSTER BİLDİRİLER

■ Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları

TP-22 **Referans Numarası: 64**

ÇOCUKLUK ÇAĞINDA KALITSAL ANTİTROMBİN EKSİKLİĞİ: ÇOK MERKEZLİ BİR ANKET ÇALIŞMASI

Ayşegül Ünüvar[1,2], Nazan Sarper[3], Uğur Demirsoy[3], İbrahim Eker[4], Nilgün Eroğlu[4], Namık Özbek[5], Neşe Yaralı[5], Zühre Kaya[6], Deniz Aslan[6], Nihal Karadaş[7], Kaan Kavaklı[7], Aylin Canbolat[8], Tiraje Celkan[9], Melike Evim[2], Serap Karaman[1,2], Hale Ören[10,2]

[1]İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi Bilim Dalı; Tphd-hemostaz, Tromboz ve Hemofili Alt Komitesi
[2]Tphd-hemostaz, Tromboz ve Hemofili Alt Komitesi
[3]Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi Bilim Dalı
[4]Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı
[5]Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı
[6]Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi Bilim Dalı
[7]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi Bilim Dalı
[8]Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi Bilim Dalı
[9]İstanbul Üniversitesi-cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi Bilim Dalı
[10]Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi Bilim Dalı; Tphd-hemostaz, Tromboz ve Hemofili Alt Komitesi

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

TP-23 **Referans Numarası: 235**

NODULER LENFOSİT PREDOMİNANT HODGKİN LENFOMA TEDAVİSİNDE R-CHOP VE ABVD REJİMLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Fatma Keklik Karadağ[1], Zuhal Demirci[1], Derya Demir[2], Nur Soyer[1], Fahri Şahin[1], Filiz Vural[1], Mahmut Töbü[1], Güray Saydam[1]

[1]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Hematoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye
[2]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Tıbbi Patoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

■ İnfeksiyon ve Destek Tedaviler

TP-24 **Referans Numarası: 18**

HİPOMETİLE EDİCİ AJAN KULLANAN AML VE MDS HASTALARININ ENFEKTİF SÜREÇLER AÇISINDAN DEĞERLENDİRİLMESİ

Tugay Avcı[1], Hava Üsküdar Teke[2], Neslihan Andıç[2], Fatih Yaman[2], Nurettin Erben[3], Eren Gündüz[2]

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

■ Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

TP-25 **Referans Numarası: 25**

HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE NAKLİ HASTALARINDA İLAÇ ETKİLEŞİM MODÜLLERİNİN UYUMUNUN COHEN'S KAPPA FORMÜLÜ İLE HESAPLANMASI

Ayşe Günay[1], Ali Ünal[2], Eren Demirpolat[1]

[1]Erciyes Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Klinik Eczacılık Anabilim Dalı
[2]Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı

■ Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi

TP-27 **Referans Numarası: 108**

GLANZMANN TROMBASTENİLİ HASTALARDA KLİNİK ÖZELLİKLER VE GENETİK VARYANTLARIN GÖSTERİLMESİ

Nazan Sarper[1], Emine Zengin[1], Sema Gelen[1], Nezihe Köker[2], Sevil Özsoy[2], Mustafa Yavuz Köker[2]

[1]Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı
[2]Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, İmmunoloji Anabilim Dalı

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

TP-28 **Referans Numarası: 236**

PRİMER MERKEZİ SİNİR SİSTEMİ LENFOMALI HASTALARIN PROGNOSTİK PARAMETRELER VE TEDAVİ SONUÇLARI İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

Tuba Ersal, Fahir Özkalemkaş, Vildan Özkocaman, İbrahim Ethem Pınar, Bedrettin Orhan, Cumali Yalçın, Ömer Candar, Rıdvan Ali

Uludağ Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı

■ İnfeksiyon ve Destek Tedaviler

TP-29 **Referans Numarası: 323**

KÖK HÜCRE NAKLİ YAPILAN HEMATOLOJİK MALİGNİTELİ ÇOCUKLARDA NAKİL SONRASI İLK 100 GÜNDE GÖRÜLEN KAN AKIMI ENFEKSİYONLARI

Emine Algül[2], Funda Tayfun Küpesiz[1], Elif Güler[1], Tuğçe Tural Kara[3], Alphan Küpesiz[1]

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

■ Erişkin Akut Lösemiler

TP-30 **Referans Numarası: 74**

ERİŞKİN YENİ TANI AKUT LÖSEMİ HASTALARINDA PRİMER ANTİFUNGAL PROFİLAKSİNİN İNVAZİF FUNGAL İNFEKSİYONLAR ÜZERİNE ETKİSİ

Esra Hanedar[1], Meltem Kurt Yüksel[2], Serdar Sezer[3]

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

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

TP-31 **Referans Numarası: 109**

LÖSEMİ KÖK HÜCRELERİNDE MEIS1 İFADE PROFİLİNİN BELİRLENMESİ VE MEIS1 İNHİBİTÖRLERİN ETKİSİNİN İNCELENMESİ

Neslihan Meriç[1], Esra Albayrak[2], Fatih Kocabaş[1], Zafer Gülbaş[3]

[1]Yeditepe Üniversitesi; Özel Anadolu Sağlık Merkezi Hastanesi
[2]19 Mayıs Üniversitesi
[3]Özel Anadolu Sağlık Merkezi Hastanesi

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

TP-32 **Referans Numarası: 389**

DOUBLE VE TRİPLE HİT LENFOMA: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Merve Apaydın[1], Eren Gündüz[2], Beyhan Durak Aras[3], Hava Üsküdar Teke[2], Neslihan Andıç[2], Fatih Yaman[2], Serap Işıksoy[4]

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

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

TP-33 **Referans Numarası: 162**

RELAPS/REFRAKTER PRİMER SANTRAL SİNİR SİSTEMİ LENFOMADA İBRUTİNİB MONOTERAPİSİ: BEŞ VAKADA TEK MERKEZ DENEYİMİ

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

9 Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi

TARTIŞMALI POSTER BİLDİRİLER

■ İnfeksiyon ve Destek Tedaviler

TP-34 **Referans Numarası: 117**

ÇOCUK HEMATOLOJİDE TEDAVİ GÖREN HASTALARIN KATATER KOMPLİKASYONLARININ RETROSPEKTİF İNCELENMESİ

Gülce Yörük[1], Melike Sezgin Evim[2], Salih Güler[2], Ayşe Parlak[3], Fatih Çelik[3], Birol Baytan[2], Adalet Meral Güneş[2]

[1]Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı
[2]Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı
[3]Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Cerrahi Bilim Dalı

■ Erişkin Akut Lösemiler

TP-35 **Referans Numarası: 155**

CİLTALTI KLADRİBİN SAÇLI HÜCRELİ LÖSEMİDE İNTRAVENÖZ KLADRİBİN KADAR ETKİLİ MİDİR

Ekin Kırcalı, Güldane Cengiz Seval, Cemaleddin Öztürk, Hülya Yılmaz, Gül Yavuz Ermiş, Bülent Karakaya, Sinem Civriz Bozdağ, Selami Koçak Toprak, Meltem Kurt Yüksel, Pervin Topçuoğlu, Önder Arslan, Taner Demirer, Osman İlhan, Günhan Gürman, Meral Beksaç, Muhit Özcan

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı

POSTER BİLDİRİLER

■ Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları

P-01 **Referans Numarası: 259**

BEBEKLERDE DEMİR PROFİLAKSİSİNİ NE ZAMAN SONLANDIRALIM?

Elif Güney[1], Evin Saya[2], Hasan Türkoğlu[2], Yasemin Ardıçoğlu Akışın[3], Mustafa Turan[4], Nejat Akar[1]

[1]Tobb Etü Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
[2]Tobb Etü Tıp Fakültesi
[3]Tobb Etü Tıp Fakültesi Hastanesi Biyokimya Anabilim Dalı
[4]Tobb Etü Tıp Fakültesi Tıp Eğitimi ve Bilişimi Anabilim Dalı

■ Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları

P-02 **Referans Numarası: 398**

TROMBOFİLİ ARAŞTIRMASI YAPILAN HASTALARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

İbrahim Kuran[2], Neslihan Andıç[1], Nur Oğuz Davutoğlu[1], Fatih Yaman[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 Anabilim Dalı

■ Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

P-03 **Referans Numarası: 276**

OTOLOG HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ UYGULANAN REFRAKTER İMMUN TROMBOSİTOPENİ OLGUSU

Mine Karadeniz[1], Hakan Göker[1], Batuhan Erdoğdu[1], Mete Tuğcan Üçdal[2], Ümit Yavuz Malkan[1]

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

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-04 **Referans Numarası: 177**

NADİR BİR VAKA: FRASER SENDROMU OLAN BİR OLGUDA GELİŞEN GERMİNAL MERKEZ DIŞI KÖKENLİ B HÜCRELİ NHL

Selda Kahraman, Evren Özdemir

Medicana International İzmir Hastanesi

■ Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar

P-05 **Referans Numarası: 204**

HİPERKALSEMİ VE OSTEOLİTİK KEMİK LEZYONLARI İLE PREZANTE OLAN KRONİK LENFOSİTİK LÖSEMİ/KÜÇÜK LENFOSİTİK LENFOMA OLGUSU

Nigar Mammadli[1], Işık Kaygusuz Atagündüz[2], Özen Dedeoğlu[2], Tarık Ercan[2], Fergün Yılmaz[2], Tayfur Toptaş[2], Tülin Fıratlı Tuğlular[2]

[1]Tc Sağlık Bakanlığı Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı
[2]Tc Sağlık Bakanlığı Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Bilim Dalı

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

P-06 **Referans Numarası: 258**

RELAPS REFRAKTER MULTİPL MYELOMLU HASTALARDA FARMAKOLOJİK DOZ ASKORBİK ASİT KULLANILIMI

Ali Zahit Bolaman, Atakan Turgutkaya, Hilal Eroglu Küçükerdiler, Cem Selim, İrfan Yavaşoğlu

Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı

■ Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları

P-07 **Referans Numarası: 238**

BETA GLOBİN GEN KÜMESİ DELESYONU SAPTANAN DOKUZ OLGUNUN GENOTİP-FENOTİP İLİŞKİSİ

Agharza Aghayev[1,2], Valeh Hüseynov[1], Huraman Jafarova[1], Zenfira Mirzeyeva[1], Zehra Oya Uyguner[2]

[1]Milli Hematoloji ve Transfüziyoloji Merkezi, Tıbbi Genetik Bölümü, Bakü, Azerbaycan
[2]İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-08 **Referans Numarası: 302**

ÇOKLU SIRA TEDAVİ SONRASI ERKEN NÜKS ALK POZİTİF ANAPLASTİK BÜYÜK HÜCRELİ LENFOMA TEDAVİSİNDE KRİZOTİNİB DENEYİMİ

Merve Kestane[1], Emre Aksu[1], Ceyda Özçelik Şengöz[1], Osman Akıdan[1], Bircan Sönmez[2], Nergiz Erkut[1], Özlen Bektaş[1], Mehmet Sönmez[1]

[1]Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı
[2]Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı

■ Pediatrik Akut Lösemiler

P-09 **Referans Numarası: 247**

ATRA TEDAVİSİNE BAĞLI PSÖDOTÜMÖR SEREBRİ GELİŞEN BİR AKUT PROMYELOSİTİK LÖSEMİLİ ÇOCUK OLGUSU

Eren Müngen[1], Selin Aytaç[1], Göknur Haliloğlu[2], Tekin Aksu[1], Fatma Gümrük[1]

[1]Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematolojisi Bilim Dalı
[2]Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı

POSTER BİLDİRİLER

■ Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları

P-10 **Referans Numarası: 301**

KARIŞIM TESTİ SONUÇLARININ YORUMLANMASINDA CHANG VE ROSNER İNDEKSLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

İlker İhtiyaroğlu[2], Tuğrul Elverdi[1], Selin Küçükyurt Kaya[1], Tuba Özkan[1], Abdülkadir Erçalışkan[1], Umut Yılmaz[1], Ayşe Salihoğlu[1], Ahmet Emre Eşkazan[1], Şeniz Öngören[1], Zafer Başlar[1], Muhlis Cem Ar[1]

[1]İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Hematoloji
[2]İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları

■ Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar

P-100 **Referans Numarası: 85**

KML İZLEMİNDE KLL GELİŞEN OLGU SUNUMU

Zehra Akşit[1], Ali Çağatay Bozkına[1], Serkan Güven[2], İnci Alacacıoğlu[2], Güner Hayri Özsan[2], Fatih Demirkan[2]

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

■ Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları

P-101 **Referans Numarası: 240**

COVİD-19 SONRASI GELİŞEN İMMUN TROMBOSİTOPENİ: VAKA SERİSİ

Fatih Yaman, Neslihan Andıç, Hava Üsküdar Teke, Nur Oğuz Davutoğlu, Eren Gündüz

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı

■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

P-102 **Referans Numarası: 283**

DOWN SENDROMLU HASTADA GELİŞEN MULTİPLE MYELOM

Evren Özdemir, Selda Kahraman

Medicana International İzmir Hastanesi

■ Erişkin Akut Lösemiler

P-103 **Referans Numarası: 209**

AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİDE KEMİK İLİĞİ NEKROZU: OLGU SUNUMU

Melike Nur Ünal[1], Demet Kiper Ünal[2], Tuğba Çetintepe[2], Betül Bolat Küçükzeybek[3], Şerife Solmaz[2], Bahriye Payzın[2]

[1]İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği;
[2]İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Kliniği;
[3]İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Anabilim Dalı

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-104 **Referans Numarası: 44**

HODGKİN LENFOMADA TANI ANI LENFOSİT DÜZEYİ: EVRE GÖSTERGESİ OLABİLİR Mİ?

Hasan Goze, Tahir Alper Cınlı, İstemi Serin, Osman Yokuş

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

■ İnfeksiyon ve Destek Tedaviler

P-105 **Referans Numarası: 293**

HHV-8 İLE EBV ENFEKSİYONUNUN BİRLİKTE GÖRÜLDÜĞÜ CASTLEMAN HASTALIĞI OLGUSU

Ünal Ataş[1], Ece Vural[1], Şule Asri[2], Haydar Adanır[3], Fadime Nurcan Alhan[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
[3]Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji ve Hepatoloji Bilim Dalı

■ İnfeksiyon ve Destek Tedaviler

P-106 **Referans Numarası: 331**

FEBRİL NÖTROPENİK HEMATOLOJİK MALİGNİTELİ HASTALARDA EMPİRİK GLİKOPEPTİD KULLANIMI: IDSA KILAVUZUNA UYGUNLUĞUNUN ANALİZİ

Cumali Yalçın[1], Fahir Özkalemkaş[1], Vildan Özkocaman[1], Tuba Ersal[1], İbrahim Ethem Pınar[1], Bedrettin Orhan[1], Ömer Candar[1], Halis Akalın[2], Rıdvan Ali[1]

[1]Bursa Uludağ Üniversitesi İç Hastalıkları Bilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı
[2]Bursa Uludağ Üniversitesi Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı

■ Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi

P-107 **Referans Numarası: 175**

TTP HASTALARININ KLİNİK, LABORATUVAR ÖZELLİKLERİ VE TEDAVİ TÖNTEMLERİNİN İNCELENMESİ, TEK MERKEZ DENEYİMİ

Merve Gökçen Polat[1], Ayfer Gedük[1], Serkan Ünal[1], Sinan Mersin[1], Kemal Aygün[1], Emel Merve Yenihayat[1], Hayrunnisa Albayrak[1], Haşim Atakan Erol[1], Metin Ergül[2], Necmi Eren[2], Özgür Mehtap[1], Pınar Tarkun[1], Abdullah Hacıhanifioğlu[1]

[1]Kocaeli Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi, hematoloji Bilim Dalı
[2]Kocaeli Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi, Nefroloji Bilim Dalı

■ Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları

P-108 **Referans Numarası: 262**

DOĞUM SONRASI DURDURULAMAYAN KANAMADA SAPTANAN İZOLE APTT YÜKSEKLİĞİ VE FAKTÖR VIII EKSİKLİĞİ

Haşim Atakan Erol, Simge Dilan Akbulut, Serkan Ünal, Sinan Mersin, Gökçen Merve Polat, Kemal Aygün, Emel Merve Polat, Hayrunnisa Albayrak, Ayfer Gedük, Özgür Mehtap, Pınar Tarkun, Abdullah Hacıhanefioğlu

Kocaeli Üniversitesi

■ Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi

P-109 **Referans Numarası: 351**

SPLENOMEGALİ VE TROMBOSİTOPENİ AYIRICI TANISINDA NADİR BİR VAKA: GAUCHER HASTALIĞI, SİROZ VE BRUSELLA BİRLİKTELİĞİ

Fatma Aykaş, Volkan Karakuş, Mehtap Kağnıcı, Armağan Günal, Erdal Kurtoğlu

Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi

■ Pediatrik Akut Lösemiler

P-11 **Referans Numarası: 338**

FLT3-ITD MUTASYONU İLE BİRLİKTELİK GÖSTEREN MİKROGRANÜLER VARYANT TİP AKUT PROMYELOSİTİK LÖSEMİ TANILI BİR OLGU

Zühal Önder Siviş[1], Deniz Kızmazoğlu[1], Özge Özer Kaya[2]

[1]Sbü Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bölümü
[2]Sbü Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik Bölümü

POSTER BİLDİRİLER

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-110 **Referans Numarası: 41**

RELAPS/ REFRAKTER LENFOMA (MANTLE HÜCRELİ LENFOMA HARİÇ) HASTALARINDA LENALİDOMİD BAZLI TEDAVİ SONUÇLARI

İstemi Serin[1], Mehmet Hilmi Doğu[2], Ali İhsan Gemici[3], Abdülkadir Karışmaz[1], Burhan Turgut[4]

[1]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği
[2]İstinye Üniversitesi, İç Hastalıkları ve Hematoloji Kliniği, Liv Hospital Ulus
[3]Bağcılar Medipol Mega Üniversitesi Hastanesi, Hematoloji Bölümü
[4]Namık Kemal Üniversitesi, Hematoloji Bilim Dalı

■ Erişkin Akut Lösemiler

P-111 **Referans Numarası: 202**

TÜYLÜ HÜCRELİ LÖSEMİ TEDAVİSİ SONRASINDA AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİ: OLGU SUNUMU

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

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Şahinbey Araştırma ve Uygulama Hastanesi

■ Kemik İliği Yetersizliği ve Myelodisplastik Sendromlar

P-112 **Referans Numarası: 234**

NADİR BİR OLGU: PAROKSİSMAL NOKTÜRNAL HEMOGLOBİNÜRİ ZEMİNİNDE AKUT MYELOİD LÖSEMİ

Derya Özarslan[1], Fatma Keklik Karadağ[2], Nur Soyer[2], Güray Saydam[2], Fahri Şahin[2]

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

■ Erişkin Akut Lösemiler

P-113 **Referans Numarası: 253**

T-HÜCRELİ PROLENFOSİTİK LÖSEMİ HASTASINDA ANTİ-CD52 TEDAVİ DENEYİMİ: OLGU SUNUMU

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

Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği

■ Erişkin Akut Lösemiler

P-114 **Referans Numarası: 264**

RADYOİYOT (I131) TEDAVİSİ İLE İLİŞKİLİ GELİŞTİĞİ DÜŞÜNÜLEN T-AKUT MİYELOİD LÖSEMİ OLGUSU

Merih Reis Aras[1], Pınar Tığlıoğlu[1], Mesut Tığlıoğlu[1], Buğra Sağlam[1], Fatma Yılmaz[1], Neslihan Olgun[2], Senem Maral[1], Hacer Berna Afacan Öztürk[1], Murat Albayrak[1]

[1]Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği
[2]Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Aile Hekimliği Kliniği

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-115 **Referans Numarası: 219**

İBRUTİNİB TEDAVİSİ ALTINDA İNTRAKRANYAL ASPERGİLLOZ OLAN KRONİK LENFOSİTİK LÖSEMİ OLGUSU

Ece Vural[1], Ünal Ataş[1], Fadime Nurcan Alhan[1], Utku Iltar[1], Orhan Kemal Yücel[1], İnanç Elif Gürer[2], Ozan Salim[1], Levent Ündar[1]

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

■ İnfeksiyon ve Destek Tedaviler

P-116 **Referans Numarası: 286**

COVID-19 HASTALARINDA BAŞVURU ANINDAKİ HEMATOLOJİK PARAMETRELERİN PROGNOZA ETKİSİ

Melis Dila Özer Çerme[1], Yonca Sekibağ[2], Seval Ürkmez[3], Rıtvan Karaali[4], Şermin Börekçi[2], Emir Çerme[1], Yalım Dikmen[3], Fehmi Tabak[4], Ahmet Emre Eşkazan[5]

[1]İstanbul Üniversitesi- Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı
[2]İstanbul Üniversitesi- Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı
[3]İstanbul Üniversitesi- Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı
[4]İstanbul Üniversitesi- Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
[5]İstanbul Üniversitesi- Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-117 **Referans Numarası: 57**

HIV İNFEKTE LENFOMA OLGULARI: TEK MERKEZ SONUÇLARI

İstemi Serin[1], Ayşe İnci[2], Osman Yokuş[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

■ Erişkin Akut Lösemiler

P-118 **Referans Numarası: 42**

AKUT LÖSEMİ TEDAVİSİNDE DEMİR BİRİKİMİ: TRANSPLANT ÖNCESİ TRANSFÜZYON DENEYİMİ

Osman Yokus[1], İstemi Serin[1], Celalettin Herek[2], Hasan Göze[1], Tahir Alper Cinli[1]

[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-119 **Referans Numarası: 60**

TROMBOSİT/LENFOSİT, NÖTROFİL/LENFOSİT VE NÖTROFİL/ ALBÜMİN ORANLARININ COVID-19'DA YATIŞ VE MORTALİTE TAHMİNİNDE YERİ

İstemi Serin[1], Nagehan Didem Sarı[2], Ayfer Bakır[3], Sema Alaçam[4]

[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, Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği
[4]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Mikrobiyoloji Kliniği

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-12 **Referans Numarası: 169**

HODGKİN LENFOMA TANILI HASTADA KRONİK MYELOİD LÖSEMİ: OLGU SUNUMU

Handan Haydaroğlu Şahin[1], Derviş Murat Akkurd[1], Muhammet Akif Şahin[2], Vahap Okan[1]

[1]Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Şahinbey Araştırma ve Uygulama Hastanesi
[2]İnayet Topçuoğlu Hastanesi

■ Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

P-120 **Referans Numarası: 142**

KRONİK MYELOİD LÖSEMİ TANISINDA SİTOGENETİK; ESKİ AMA ALTIN BİR YÖNTEM

Elif Başaran[1], Meral Uluköylü Mengüç[2], Hande Özkalaycı[3]

[1]Bolu Abant İzzet Baysal Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları
[2]Bolu Abant İzzet Baysal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji
[3]Bolu Abant İzzet Baysal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Genetik

POSTER BİLDİRİLER

■ Erişkin Akut Lösemiler

P-121 **Referans Numarası: 176**

KURTARMA REJİMİNE REFRAKTER AKUT MYELOİD LÖSEMİDE VENETOKLAKS VE 5'AZASİTİDİN İLE TAM REMİSYON

Mete Tuğcan Üçdal[2], Batuhan Erdoğdu[1], Olgu Erkin Çınar[1], Mine Karadeniz[1], Haluk Demiroğlu[1], Hakan Göker[1]

[1]Hacettepe Üniversitesi Erişkin Hematoloji Bilim Dalı
[2]Hacettepe Üniversitesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı

■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

P-122 **Referans Numarası: 305**

COVID-19 AŞISI SONRASI DİPLOPİ İLE PREZENTE OLAN MULTİPLE MYELOMA

Özlem Beyler, Mürüvvet Seda Aydın, Funda Ceran, Simten Dağdaş, Gülsüm Özet

Ankara Şehir Hastanesi, Hematoloji Kliniği

■ Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları

P-123 **Referans Numarası: 98**

ERİŞKİN YAŞTA AÇIKLANAMAYAN DEMİR REFRAKTER DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ (URIDA): NADİR BİR OLGU SUNUMU

Meral Uluköylü Mengüç[1], Hande Özkalaycı[2]

[1]Abant İzzet Baysal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Polikliniği
[2]Abant İzzet Baysal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genetik Polikliniği

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-124 **Referans Numarası: 218**

RİTÜKSİMAB İLİŞKİLİ GEÇ BAŞLANGIÇLI NÖTROPENİ GELİŞEN İKİ LENFOMA OLGUSU

Ceyda Aslan, Esra Terzi Demirsoy

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Derince Eğitim ve Araştırma Hastanesi

■ Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları

P-125 **Referans Numarası: 282**

HEREDİTER SFEROSİTOZLU BİR VAKADA NADİR GÖRÜLEN BİR BİRLİKTELİK: SPEKTRİN BETA (SPTB) VE JAK-2 MUTASYONU

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

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi

■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

P-126 **Referans Numarası: 317**

MULTİPL MİYELOM VE SEKONDER PLAZMA HÜCRELİ LÖSEMİ; NADİR BİR OLGU SUNUMU

Kardelen Bilgili[1], Fatma Keklik Karadağ[2], Ajda Güneş[2], Fahri Şahin[2], Güray Saydam[2]

[1]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, İzmir, Türkiye
[2]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

■ Kemik İliği Yetersizliği ve Myelodisplastik Sendromlar

P-127 **Referans Numarası: 101**

RADYOLOJİK GÖRÜNTÜLEME İLE TANI KONAN PNH OLGUSU: ŞEYTAN AYRINTIDA GİZLİDİR

Buket Büşra İcin[1], Mehmet İcin[2], Meral Uluköylü Mengüç[3]

[1]Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları
[2]Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji
[3]Abant İzzet Baysal Üiversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji

■ Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi

P-128 **Referans Numarası: 158**

İNTRAKRANİAL TROMBOZ OLAN ÇOCUKLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Salih Güler[1], Özlem Tüfekçi[2], Melike Sezgin Evim[1], Birol Baytan[1], Şebnem Yılmaz[2], Hale Ören[2], Adalet Meral Güneş[1]

[1]Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Bilim Dalı
[2]Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Bilim Dalı

■ Erişkin Akut Lösemiler

P-129 **Referans Numarası: 159**

BİFENOTİPİK LÖSEMİ: OLGU SUNUMU

Abdi İbrahim Halil Sönmez[1], Derviş Murat Akkurt[1], Ali Tekbaş[1], Vahap Okan[1]

[1]Gaziantep Üniversitesi Şahinbey Araştırma ve Uygulama Hastanesi

■ Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar

P-13 **Referans Numarası: 170**

TEK MERKEZ BLASTİK FAZ KML HASTALARININ KLİNİK ÖZELLİKLERİ VE SAĞKALIMLARININ İNCELENMESİ

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

Kocaeli Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi

■ Erişkin Akut Lösemiler

P-130 **Referans Numarası: 244**

LİTİK KEMİK LEZYONLARI AYIRICI TANISINDA NADİR BİR HEMATOLOJİK MALİGNİTE: AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİ OLGU SUNUMU

Sena Özkılınç, Bahar Sevgili, Tural Pashayev, Fatma Keklik Karadağ, Filiz Vural, Güray Saydam

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı

■ İnfeksiyon ve Destek Tedaviler

P-131 **Referans Numarası: 43**

COVİD 19 HASTALARINNIN TANI ANINDA HEMOGRAM PARAMETRELERİ VE FERRİTİN DÜZEYLERİNİN HASTALIĞIN PROGNOZU İLE İLİŞKİSİ

Rafiye Çiftçiler[1], Ali Erdinç Çiftçiler[2], Adnan Batman[3]

[1]Aksaray Üniversitesi Eğitim Araştırma Hastanesi, Hematoloji Bilim Dalı
[2]Ortaköy Devlet Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği
[3]Aksaray Üniversitesi Eğitim Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji Bilim Dalı

POSTER BİLDİRİLER

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

P-132 **Referans Numarası: 146**

KALSİYUM DOBESİLAT İLİŞKİLİ FEBRİL NÖTROPENİ: OLGU SUNUMU

Ufuk Demirci[1], Aytuğ Umut[2], Sedanur Karaman Gülsaran[1], Volkan Baş[1], Tuğcan Alp Kırkızlar[1], Hakkı Onur Kırkızlar[1], Elif Gülsüm Ümit[1], Ahmet Muzaffer Demir[1]

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

■ Erişkin Akut Lösemiler

P-133 **Referans Numarası: 182**

EŞ ZAMANLI OLARAK AKUT MYELOİD LÖSEMİ VE OTOİMMÜN HEMOLİTİK ANEMİ TANISI ALAN BİR VAKA

Ceren Çevik[1], Gülay Çetin[2], Ezgi Durna[1], Ramazan Erdem[2], Volkan Karakuş[2], Erdal Kurtoğlu[2]

[1]Sbü Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği
[2]Sbü Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği

■ Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi

P-134 **Referans Numarası: 200**

HAFİF GEÇİRİLEN COVİD – 19 ENFEKSİYONU SONRASI GELİŞEN İMMÜN TROMBOSİTOPENİK PURPURA OLGUSU

Hakan Ömer Karataş[1], Işık Kaygusuz Atagündüz[2], Tarık Ercan[2], Özen Dedeoğlu[2], Fergün Yılmaz[2], Tayfur Toptaş[2], Tülin Fıratlı Tuğlular[2]

[1]TC Sağlık Bakanlığı Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı
[2]TC Sağlık Bakanlığı Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Bilim Dalı

■ Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi

P-135 **Referans Numarası: 257**

ANTİ FOSFOLİPİD SENDROMLU OLGULARI ATLIYOR MUYUZ?

Adalet Nur Yılmaz[1], Dilek Keskin[2], Can Özlü[2], Aysun Gönderen[2]

[1]Ksbü Evliya Çelebi Eğitim Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı
[2]Ksbü Evliya Çelebi Eğitim Araştırma Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı

■ Erişkin Akut Lösemiler

P-136 **Referans Numarası: 28**

NADİR VE AGRESİF BİR HASTALIK: BLASTİK PLAZMASİTOİD DENDRİTİK HÜCRELİ NEOPLAZİ

Özge Sönmez[1], Selin Küçükyurt[2], Ahu Senem Demiröz[3], Ahmet Emre Eşkazan[2]

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

■ Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi

P-137 **Referans Numarası: 47**

İMMÜN TROMBOSİTOPENİDE BAŞVURU ANI HEMOGRAM PARAMETRELERİ İLE TEDAVİ YANITI VE DİRENCİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN İNCELENMESİ

İstemi Serin[1], Osman Yokuş[1], Mehmet Hilmi Doğu[1], Semih Serhatlıoğlu[1]

[1]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği
[2]İstinye Üniversitesi, İç Hastalıkları ve Hematoloji Kliniği, Liv Hospital Ulus
[3]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği

■ Kemik İliği Yetersizliği ve Myelodisplastik Sendromlar

P-138 **Referans Numarası: 99**

COVİD 19 ENFEKSİYONU SONRASI APLASTİK ANEMİ TABLOSUNDA DÜZELME OLABİLİR Mİ?OLGU SUNUMU

Emre Aksu, Merve Kestane, Ceyda Şengöz, Osman Akıdan, Nergiz Erkut, Özlen Bektaş, Mehmet Sönmez

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı, Trabzon

■ Erişkin Akut Lösemiler

P-139 **Referans Numarası: 223**

AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİLİ BİR HASTADA NELARABİN-İLİŞKİLİ PROGRESİF MULTİFOKAL LÖKOENSEFALOPATİ-BENZERİ SENDROM

Umur Anıl Pehlivan[1], Emel Gürkan[2], Celalet Keser[3], İbrahim Halil Açar[2], Ferhat Can Pişkin[1]

[1]Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı
[2]Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı
[3]Çukurova Üniversitesi Anestezi ve Reanimasyon Anabilim Dalı

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-14 **Referans Numarası: 173**

BİLİNEN EN YÜKSEK BEYAZ KÜRE SAYISINA SAHİP KRONİK LENFOSİTİK LÖSEMİLİ HASTADA VENETOCLAX TEDAVİSİ: ETKİN VE EMNİYETLİ

Mehmet Sönmez, Merve Kestane, Osman Akıdan, Nergiz Erkut, Özlen Bektaş

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı

■ Erişkin Akut Lösemiler

P-140 **Referans Numarası: 224**

BİR SAF ERİTROİD LÖSEMİ OLGUSUNUN TANISAL SÜRECİ

Ünal Ataş, Ece Vural, Fadime Nurcan Alhan, Utku Iltar, Orhan Kemal Yücel, Ozan Salim, Levent Ündar

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

■ Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi

P-141 **Referans Numarası: 263**

COVID-19 SEYRİNDE GELİŞEN SPLENİK ENFARKT: OLGU SUNUMU

Çağla Tezduyan[1], Dilek Keskin[2], Aysun Gönderen[2], Can Özlü[2]

[1]Ksbü Evliya Çelebi Eğitim Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı
[2]Ksbü Evliya Çelebi Eğitim Araştırma Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı

■ Erişkin Akut Lösemiler

P-142 **Referans Numarası: 408**

ATRAYA BAĞLI NEFROTOKSİSİTE GELİŞEN APL OLGUSU

Kübra Yel Uygun, Hatice Zeynep Dikici, Taha Kars Ulutan, Sinan Demircioğlu, Atakan Tekinalp

Neü Meram Tıp Fakültesi Hematoloji Bölümü

■ İnfeksiyon ve Destek Tedaviler

P-143 **Referans Numarası: 40**

GEBELİK VE COVID-19: DAHA FAZLA NE YAPILABİLİR?

İstemi Serin[1], Sevilay Yavuz Doğu[2], Mehmet Hilmi Doğu[3], Filiz Yarşılıkal[1], Cem Dane[1]

[1]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği
[2]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Doğum Hastalıkları Kliniği
[3]İstinye Üniversitesi, İç Hastalıkları ve Hematoloji Kliniği, Liv Hospital Ulus

■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

P-144 **Referans Numarası: 49**

KARACİĞERDE DEV KİTLE: PLAZMASİTOM

Tahir Alper Cinli, İstemi Serin, Hasan Göze, Osman Yokuş

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

■ Erişkin Akut Lösemiler

P-145 **Referans Numarası: 62**

İLERİ YAŞ AKUT MYELOİD LÖSEMİLİ HASTALARIN TANI ANI SERUM ALBUMİN VE FERRİTİN SEVİYELERİNİN PROGNOSTİK ETKİSİ VAR MI ?

Osman Yokuş[1], İstemi Serin[1], Erdem Sünger[2], Tahir Alper Cinli[1], Hasan Göze[1]

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

■ Kemik İliği Yetersizliği ve Myelodisplastik Sendromlar

P-146 **Referans Numarası: 126**

RUTİN HEMODİYALİZ PROGRAMINDA İZLENEN RELAPS REFRAKTER MYELODİSPLASTİK SENDROM OLGUSUNDA AZASİTİDİN+ VENETOCLAX DENEYİMİ

Bahar Sevgili, Tural Pashayev, Fatma Keklik Karadağ, Nur Soyer, Güray Saydam

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Hematoloji Bilim Dalı.

■ Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları

P-147 **Referans Numarası: 174**

KRONİK LENFOSİTİK LÖSEMİ HASTASINDA NADİR BİR KANAMA NEDENİ: EDİNSEL HEMOFİLİ A

Gamze Nur Aktaş, Fergün Yılmaz, Tarık Ercan, Tayfur Toptaş, Özen Dedeoğlu, Işık Kaygusuz Atagündüz, Tülin Tuğlular

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

■ Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları

P-148 **Referans Numarası: 194**

TROMBOZDA HETEROZİGOT FV LEIDEN MUTASYONU VE FV EKSİKLİĞİNİN BİRLİKTE OLDUĞU ÇİFT HETEROZİGOT FV DEFEKTİ

İsmail Altuğ Demir[1], Demet Kiper Ünal[2], Tuğba Çetintepe[2], Şerife Solmaz[2], Bahriye Payzın[2]

[1]İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği
[2]İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Kliniği

■ İnfeksiyon ve Destek Tedaviler

P-149 **Referans Numarası: 312**

COVID-19 HASTALARINDA HEMATOLOJİK PARAMETRELERİN SAĞKALIMA ETKİSİ

Fatma Yılmaz[1], Murat Albayrak[1], Abdülkerim Yıldız[2], Hacer Berna Afacan Öztürk[1], Senem Maral[1], Ümit Yavuz Malkan[1], Pınar Akyol[1], Merih Reis Aras[1], Buğra Sağlam[1], Mesut Tığlıoğlu[1]

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

■ Kemik İliği Yetersizliği ve Myelodisplastik Sendromlar

P-15 **Referans Numarası: 337**

ERİŞKİN DÖNEMDE ANEMİ'NİN NADİR BİR NEDENİ: KONJENİTAL DİSERİTROPETİK ANEMİ

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

Sağlık Bakanlığı Üniversitesi, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Bölümü

■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

P-150 **Referans Numarası: 95**

MULTİPL MYELOMUN NADİR BİR TİPİ; IG D KAPPA MULTİPL MYELOM: OLGU SUNUMU

Merve Gökçen Polat[1], Ayfer Gedük[1], İrem Sarıoğlu[2], Serkan Ünal[1], Sinan Mersin[1], Kemal Aygün[1], Emel Merve Yenihayat[1], Hayrunnisa Albayrak[1], Atakan Haşim Erol[1], Özgür Mehtap[1], Pınar Tarkun[1], Abdullah Hacıhanifioğlu[1]

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

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-151 **Referans Numarası: 411**

MYELODİSPLASTİK HASTALIK İLE TAKİP SONRASI HODGKİN LENFOMA :BİR OLGU SUNUMU

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

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

■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

P-152 **Referans Numarası: 156**

AKROSİYANOZ VE ARTERİA TİBİALİS ANTERİOR OKLÜZYONU İLE PREZANTE OLAN WALDENSTRÖM MAKROGLOBULİNEMİ OLGUSU

Hakan Ömer Karataş[1], İlayda Bekler[1], Işık Kaygusuz Atagündüz[2], Tarık Ercan[2], Özen Dedeoğlu[2], Fergün Yılmaz[2], Tayfur Toptaş[2], Tülin Fıratlı Tuğlular[2]

[1]Tc Sağlık Bakanlığı Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı
[2]Tc Sağlık Bakanlığı Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Bilim Dalı

POSTER BİLDİRİLER

Kemik İliği Yetersizliği ve Myelodisplastik Sendromlar

P-153 **Referans Numarası: 22**

MİYELODİSPLASTİK SENDROM İLİŞKİLİ NADİR PARANEOPLASTİK SENDROM: BÜLLÖZ PEMFİGOİD

Ezgi Şahin[1], Emine Uzun[1], Damlanur Sakız[2], Zeynep Topkarcı[3], Fehmi Hindilerden[4]

[1]Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr.sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği
[2]Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr.sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Kliniği
[3]Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr.sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dermatoloji Kliniği
[4]Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Tıp Fakültesi Dr.sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Kliniği

Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

P-154 **Referans Numarası: 112**

PET/BT'DE YAYGIN, METASTATİK, ÇOĞUNLUKLA SKLEROTİK FOKAL 18-FDG TUTULUMLU KEMİK LEZYONLARIYLA İKİ HASTA

Nurhilal Büyükkurt[1], Emrah Koçer[2], Cem Kis[1], Duygu Nurdan Avcı[1], Mutlu Kasar[1], Mahmut Yeral[1], Can Boğa[1], Hakan Özdoğu[1]

[1]Başkent Üniversitesi Adana Dr. Turgut Noyan Uygulama ve Araştırma Merkezi, Erişkin Hematoloji, Adana
[2]Başkent Üniversitesi Adana Dr. Turgut Noyan Uygulama ve Araştırma Merkezi, Patoloji, Adana

Erişkin Akut Lösemiler

P-155 **Referans Numarası: 6**

PRİMER MİYELOFİBROZDAN TRANSFORME B-AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİ OLGUSUNDA TEDAVİ DENEYİMİ

Fehmi Hindilerden, Aslı Yüksel Öztürkmen, Emine Gültürk

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Tıp Fakültesi Dr.sadi Konuk Hastanesi Hematoloji Kliniği

Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları

P-156 **Referans Numarası: 106**

DEMİR TEDAVİSİNE DİRENÇLİ DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ (IRIDA) OLGUSUNDA DEMİR KARBOKSİMALTOZUN ETKİNLİĞİ: OLGU SUNUMU

Hasan Mücahit Özbaş, Süleyman Baylan

Giresun Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilimdalı

Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi

P-157 **Referans Numarası: 122**

BERNARD SOULİER SENDROMLU BİR HASTADA GEBELİK VE DOĞUM SÜRECİNİN BAŞARILI ŞEKİLDE YÖNETİMİ

Ufuk Demirci[1], Esra Altan Erbilen[2], Elif Gülsüm Ümit[1], Cihan İnan[2], Cenk Sayın[2], Ahmet Muzaffer Demir[1]

[1]Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Hematoloji Bölümü
[2]Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı

İnfeksiyon ve Destek Tedaviler

P-158 **Referans Numarası: 201**

KLİNİĞİMİZDE İZLEDİĞİMİZ PEDİATRİK HEMATOLOJİ ONKOLOJİ HASTALARIMIZDA HASTALARDA COVID-19

Afsana Mammadova, Gumral Alakbarova, Sevil Calilova, Valeh Huseynov

Azerbaycan Ulusal Hematoloji ve Transfüziyoloji Merkezi

Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları

P-159 **Referans Numarası: 278**

PFİZER-BİONTECH COVID-19 AŞISI SONRASI NADİR BİR YAN ETKİ: İMMUN TROMBOSİTOPENİK PURPURA (ITP)

Aylin Yılmaz[2], Tarık Ercan[1], Asu Fergün Yılmaz[1], Tayfur Toptaş[1], Işık Atagündüz[1], Özen Oruç[1], Derya Demirtaş[1], Tülin Tuğlular[1]

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

Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

P-16 **Referans Numarası: 349**

KÖK HÜCRE NAKLİ SONRASINDA CİDDİ KAŞINTI ŞİKAYETİ İLE BAŞVURAN HEPATİK GVHD OLGUSU

Ayşe Çiğdem Sivrice[1], Yeter Düzenli Kar[2], Ayşe Nur Akınel[1], Funda Tayfun Küpesiz[1], Elif Güler[1], Osman Alphan Küpesiz[1]

[1]Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Anabilim Dalı
[2]Afyon Karahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Anabilim Dalı

Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

P-160 **Referans Numarası: 131**

MULTIPLE MİYELOM TANILI HASTADA OTOZOMAL DOMINANT POLİKİSTİK BÖBREK HASTALIĞI VE AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİNİN BİRLİKTELİĞİ

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

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

Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

P-161 **Referans Numarası: 161**

AŞIRI YÜKSEK SAYIDA LÖKOSİTOZ İLE BAŞVURAN PLAZMA HÜCRELİ LÖSEMİ OLGUSU

Özge Sönmez[1], Selin Küçükyurt[2], Tuba Özkan Tekin[2], Uygur Tanrıverdi[3], Damla Ortaboz[2], Umut Yılmaz[2], Abdülkadir Erçalışkan[2], Tuğrul Elverdi[2], Ayşe Salihoğlu[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 Nöroloji Anabilim Dalı

Kemik İliği Yetersizliği ve Myelodisplastik Sendromlar

P-162 **Referans Numarası: 179**

GERİATRİK OLGUDA MYELODİSPLASTİK SENDROM VE İMMUN TROMBOSİTOPENİ BERABERLİĞİ

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

Gaziantep Üniversitesi Şahinbey Araştırma ve Uygulama Hastanesi

Erişkin Akut Lösemiler

P-163 **Referans Numarası: 13**

İYİ RİSK GRUBU AML TEDAVİSİ GERÇEKTENDE KOLAYMI?

Duygu Nurdan Avcı, Nurhilal Büyükkurt, Aslı Korur, Mutlu Kasar, Cem Kis, Mahmut Yeral, İlknur Kozanoğlu, Can Boğa, Hakan Özdoğu

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Adana Dr. Turgut Noyan Uygulama ve Araştırma Merkezi

POSTER BİLDİRİLER

■ İnfeksiyon ve Destek Tedaviler

P-164 **Referans Numarası: 310**

KAN GRUBUNUN COVID-19'UN SEYRİNE ETKİSİ VAR MI?

Fatma Yılmaz[1], Murat Albayrak[1], Abdülkerim Yıldız[2], Hacer Berna Afacan Öztürk[1], Senem Maral[1], Pınar Akyol[1], Merih Reis Aras[1], Buğra Sağlam[1], Mesut Tığlıoğlu[1]

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

■ Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları

P-165 **Referans Numarası: 187**

ORAK HÜCRELİ ANEMİDE KRİZ YÖNETİMİ; AKUT GÖĞÜS SENDROMU VAKA SUNUMU

Cansu Yazar

Prof. Dr. Cemil Taşçıoğlu Şehir Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği

■ Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları

P-166 **Referans Numarası: 17**

HAFİF HEMOFİLİ A HASTASINDA PROFİLAKSİ (KORUNMA) TEDAVİSİ DENEYİMİ

Mehmet Baysal

Mardin Devlet Hastanesi Hematoloji Bölümü

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-167 **Referans Numarası: 100**

RELAPS-REFRAKTER DBBHL'DE CAR-T CELL DENEYİMİ, OLGU SUNUMU

Serdar Örnek[1], Hakan Kalyon[2], Ebru Pekgüç[1], Deram Büyüktaş[1], Yasemin Bölükbaşı[5], Tülay Tecimer[3], Ümit Üre[2], Ercüment Ovalı[4], Burhan Ferhanoğlu[1]

[1]VKV Amerikan Hastanesi Hematoloji
[2]Koç Üniversitesi Hematoloji
[3]Acıbadem Sağlık Grubu Patoloji Laboratuarı
[4]Acıbadem Sağlık Grubu Labcell
[5]Vkv Amerikan Hastanesi Radyasyon Onkolojisi

■ İnfeksiyon ve Destek Tedaviler

P-169 **Referans Numarası: 32**

HEMATOLOJİK MALİGNİTELİ HASTALARDA ASPERGİLLUS LATERAL FLOW TESTİNİN İNVAZİV ASPERGİLLOZ TANISINDAKİ PERFORMANSI

Özlem Alhan Güncü[1], Rabin Saba[2], Zeynep Türe Yüce[3], Mehmet Mücahit Güncü[4], Burak Deveci[5], Hüseyin Nadir Kahveci[3], Asu Fergün Yılmaz[6], Zekaver Odabaşı[1]

[1]Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
[2]Medstar Antalya Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği
[3]Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
[4]Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
[5]Medstar Antalya Hastanesi, Hematoloji Kliniği
[6]Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-17 **Referans Numarası: 388**

APLASTİK ANEMİ TEDAVİSİ SONRASI ANAPLASTİK T HÜCRELİ LENFOMA: BİR OLGU SUNUMU

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

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-18 **Referans Numarası: 403**

TRANSVERS MYELİT ARDINDAN PRİMER MSS LENFOMA TANISI ALAN OLGU

Damla Ortaboz[1], Alihan Özay[2], Selin Küçükyurt[1], Tuba Özkan Tekin[1], Umut Yılmaz[1], Abdülkadir Erçalışkan[1], Tuğrul Elverdi[1], Ayşe Salihoğlu[1]

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

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-19 **Referans Numarası: 300**

RELAPS-REFRAKTER DİFFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMA-BACAK TİPİ OLGUSUNUN VENETOCLAX İLE BAŞARILI TEDAVİSİ

Büşra Yumak[1], Gökhan Pektaş[2]

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

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-20 **Referans Numarası: 350**

VAKA SUNUMU: PRİMER SANTRAL SİNİR SİSTEMİ LENFOMASI TEDAVİSİNDE İBRUTİNİB KULLANIMI

Selda Kahraman[1], Seçkin Çağırgan[2]

[1]Medicana International İzmir Hastanesi-Hematoloji Kliniği, İzmir
[2]Medicalpark Izmir Hastanesi, Hematoloji Kliniği, İzmir

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-21 **Referans Numarası: 380**

HEMOFAGOSİTİK SENDROMLA KOMPLİKE OLAN İNTRAVASKÜLER NK/T HÜCRELİ LENFOMA

Selver Yaylamaz[1], Tuba Özkan[2], Şamil Aslan[1], Ahu Senem Demiröz[3], Özce Kutlu[3], Işıl Bavunoğlu[1], Ayşe Salihoğlu[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

POSTER BİLDİRİLER

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-22 **Referans Numarası: 51**

CHARLSON KOMORBİDİTE İNDEKSİ: DİFFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMADA ETKİN Mİ?

Rafet Eren[2], İstemi Serin[1], Süheyla Keleş[3], Betül Zehra Pirdal[4], Nihal Eren[5], Ali İhsan Gemici[6], Demet Aydın[7], Naciye Demirel[7], Esra Evrim Doğan[7], Osman Yokuş[1]

[1]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği
[2]İstinye Üniversitesi, İç Hastalıkları ve Hematoloji Kliniği, Liv Hospital Ulus
[3]Prof.dr.cemil Taşçıoğlu Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği
[4]İstanbul Üniversitesi-cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı
[5]İzmir Çiğli Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği
[6]Bağcılar Medipol Mega Üniversite Hastanesi, Hematoloji Bölümü
[7]Prof.dr.cemil Taşçıoğlu Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Kliniği

■ Pediatrik Akut Lösemiler

P-23 **Referans Numarası: 211**

ULUSAL HEMATOLOJİ VE TRANSFÜZYON MERKEZİNDE TEDAVİ EDİLEN AKUT LÖSEMİ TANILI HASTALARIMIZIN DEMOGRAFİK İNCELENMESİ:

Sevil Celilova, Şebnem Veliyeva, Gülnare Hacıyeva, Naile Babayeva, Valeh Hüseynov

Bakü Ulusal Hematoloji ve Transfüzyon Merkezi

■ Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi

P-24 **Referans Numarası: 321**

EŞ ZAMANLI BAŞVURAN İKİ REFRAKTER TTP VAKASINDA VİNKRİSTİN KULLANIMI

Başak Ünver Koluman, Sibel Hacıoğlu, Gülsüm Akgün Çağlıyan, Veysel Erol

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji

■ Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

P-25 **Referans Numarası: 332**

OTOLOG HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ SONRASINDA GÖRÜLEN NADİR KOMLİKASYON: AKUT GRAFT VERSUS HOST HASTALIĞI

Tarık Onur Tiryaki[1], İpek Yönal Hindilerden[1], Dilek Özden Özlük[1], Neslihan Berker[2], Melek Büyük[2], Meliha Nalçacı[1]

[1]İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı
[2]İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Patoloji Ana Bilim Dalı

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-26 **Referans Numarası: 222**

YAYGIN LİTİK LEZYONLARA NEDEN OLAN NADİR HASTALIKLAR; İKİ OLGU SUNUMU

Ünal Ataş, Ece Vural, Fadime Nurcan Alhan, Utku Iltar, Orhan Kemal Yücel, Ozan Salim, Levent Ündar

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

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-27 **Referans Numarası: 249**

EBV POZİTİF MUKOKUTANÖZ ÜLSER

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

Kocaeli Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi

■ Erişkin Akut Lösemiler

P-28 **Referans Numarası: 291**

T HÜCRELİ AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİ TANILI HASTADA ATRAVMATİK DALAK RÜPTÜRÜ

Gülay Çetin, Ceren Çevik, Ezgi Durna, Volkan Karakuş, Erdal Kurtoğlu

Antalya Eğitim Araştırma Hastanesi

■ Erişkin Akut Lösemiler

P-29 **Referans Numarası: 294**

BLASTİK PLAZMASİTOİD DENDRİTİK HÜCRELİ NEOPLAZM: VAKA SUNUMU

Burcu Altındağ Avcı[1], Seval Akpınar[1], Ayşegül İsal Arslan[2]

[1]Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Hastanesi Hematoloji Bölümü
[2]Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Hastanesi Patoloji Bölümü

■ Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar

P-30 **Referans Numarası: 313**

KRONİK LENFOSİTER LÖSEMİ - ESANSİYEL TROMBOSİTOZ BİRLİKTELİĞİ: OLGU SUNUMU

Mehmet Sönmez, Merve Kestane, Emre Aksu, Ceyda Özçelik Şengöz, Osman Akıdan

Karadeniz Teknik Üniversitesi Farabi Hastanesi

■ Erişkin Akut Lösemiler

P-31 **Referans Numarası: 299**

MYELOİD SARKOM: NADİR BİR OLGU SUNUMU

Ömer Candar, Fahir Özkalemkaş, Vildan Özkocaman

Bursa Uludağ Üniversitesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı; Hematoloji Bilim Dalı

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-32 **Referans Numarası: 328**

YAŞLI DİFFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMA HASTALARININ RETROSPEKTİF ANALİZİ: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Hakan Kalyon[1], Mustafa Cem Bülbül[2], Elif Birtaş Ateşoğlu[1], Emre Osmanbaşoğlu[1], Ümit Barbaros Üre[1], Olga Meltem Akay[1]

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

■ Erişkin Akut Lösemiler

P-33 **Referans Numarası: 393**

EŞZAMANLI TANI ALAN COVID-19 VE AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİ: BİR OLGU SUNUMU VE LİTERATÜR TARAMASI

Umut Yılmaz[1], Sena Fidan[2], Selin Küçükyurt[1], Ahmet Emre Eşkazan[1]

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

POSTER BİLDİRİLER

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-34 **Referans Numarası: 59**

HODGKIN LENFOMA TANILI HASTALARDA EORTC QLQ İLE HAYAT KALİTESİ DEĞERLENDİRMESİ: ÇOK MERKEZLİ ÇALIŞMA

Ali İhsan Gemici[2], İstemi Serin[1], Buğra Erol[3], Mehmet Hilmi Doğu[4], İdris İnce[5], Rafet Eren[4], Atakan Tekinalp[6], Volkan Karakuş[7], Ömür Gökmen Sevindik[2]

[1]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği
[2]İstanbul Medipol Üniversitesi, Hematoloji Bilim Dalı
[3]İstanbul Medipol Üniversitesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı
[4]İstinye Üniversitesi, İç Hastalıkları ve Hematoloji Kliniği, Liv Hospital Ulus
[5]Dr. Ersin Arslan Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Bölümü
[6]Necmettin Erbakan Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı
[7]Alaattin Keykubat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı

■ Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

P-35 **Referans Numarası: 213**

MERKEZİMİZDEKİ KRONİK MYELOSİTER LÖSEMİ TANILI HASTALARIN COVID-19 DÖNEMİNDEKİ SEYRİ

Taha Ulutan Kars, Sinan Demircioğlu

Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi

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

P-36 **Referans Numarası: 405**

HİSTİYOSİT KÖKENLİ NEOPLAZİLİ ERİŞKİN HASTALARDA; TEK MERKEZ DENEYİMİ

Hülya Yilmaz[1], Pervin Topçuoğlu[1], Seher Yüksel[2], Osman İlhan[1], Işınsu Kuzu[2], Muhit Özcan[1]

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

■ Erişkin Akut Lösemiler

P-37 **Referans Numarası: 330**

ANİ GELİŞEN PARAPLEJİ İLE BAŞVURAN T(8:21) TRANSLOKASYONLU MYELOİD SARKOM VE AKUT MYELOBLASTİK LÖSEMİ OLGUSU

Mine Miskioğlu[1], Irmak Önal[2], Gülgün Ovalı[3], Ayşın Kısabay Ak[4], İsmet Aydoğdu[1]

[1]Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı
[2]Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı
[3]Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı
[4]Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı
[5]Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı

■ Erişkin Akut Lösemiler

P-38 **Referans Numarası: 353**

ATRA İLİŞKİLİ FARKLILAŞMA SENDROMU ARDINDAN, PERİNEAL VE ANAL ÜLSER GELİŞİMİ, VAKA SUNUMU

Ferda Can[1], Muhammet Ateş[1], Sema Akıncı[1], Tekin Güney[2], İmdat Dilek[3]

[1]Sağlık Bakanlığı Ankara Şehir Hastanesi
[2]Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Şehir Hastanesi
[3]Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Ankara Şehir Hastanesi

■ Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları

P-39 **Referans Numarası: 356**

AFİBRİNOJENEMİ TANILI OLGULARIMIZIN DEĞERLENDİRİLMESİ

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

[1]Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Onkoloji Bilim Dalı
[2]Kto Karatay Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Onkoloji Bilim Dalı

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-41 **Referans Numarası: 267**

SERVİKAL BÖLGEDE BULKY KİTLESİ OLAN KEMİK İLİĞİ TUTULUMLU BURKİTT LENFOMA OLGUSU: BAŞARILI TEDAVİSİ

Ali Doğan[1], Narin Yıldırım Doğan[2]

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

■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

P-42 **Referans Numarası: 212**

SOX7 TÜMÖR BASKILAYICI ADAYI İKİ KEZ NÜKSEDEN MULTİPL MİYELOM OLGUSU TÜMÖRLERİNDE GENETİK OLARAK SESSİZLEŞMİŞTİR

Ahmet Şeyhanlı[1], Tevfik Hatipoğlu[2,3], Burcu Akman[2,3], Xiaozhou Hu[3], Taner Kemal Erdağ[4], Güner Hayri Özsan[1], Can Küçük[2,5]

[1]Hematoloji Bölümü, Tıp Fakültesi, Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir
[2]İzmir Biyotıp ve Genom Merkezi, İzmir
[3]İzmir Uluslararası Biyotıp ve Genom Enstitüsü, Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir
[4]Kulak, Burun ve Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıp Fakültesi, Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir
[5]İzmir Uluslararası Biyotıp ve Genom Enstitüsü; Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Tıp Fakültesi, Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir

■ Erişkin Akut Lösemiler

P-43 **Referans Numarası: 318**

MEME KANSERİ TEDAVİSİ SONRASI GELİŞEN PHİLADELPHİA NEGATİF AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİ OLGUSU

Zeynep Tuğba Güven, Ali Ünal

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-44 **Referans Numarası: 275**

RELAPS/REFRAKTER HODGKİN LENFOMA'DA BRENTÜKSİMAB VEDOTİN-ICE KOMBİNASYONU VE KÖK HÜCRE NAKLİ

Selin Yakarışık[1], Yılmaz Ay[1], Vedat Uygun[2]

[1]Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
[2]Medicalpark Antalya Hastanesi

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-45 **Referans Numarası: 141**

PRİMER REFRAKTER HODGKİN LENFOMA HASTAMIZDA BÜTÜN SEÇENEKLER TÜKENDİ DERKEN; BİR ÇIKIŞ YOLU

Nurhilal Büyükkurt[1], Cem Kis[1], Duygu Nurdan Avcı[1], Emrah Koçer[2], Mutlu Kasar[1], Mahmut Yeral[1], Can Boğa[1], Hakan Özdoğu[1]

[1]Başkent Üniversitesi Adana Dr. Turgut Noyan Uygulama ve Araştırma Merkezi, Erişkin Hematoloji, Adana
[2]Başkent Üniversitesi Adana Dr. Turgut Noyan Uygulama ve Araştırma Merkezi, Patoloji, Adana

POSTER BİLDİRİLER

■ Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar

P-46 **Referans Numarası: 190**

ŞİLOTORAKS İLE SUNULAN FOLLİKÜLER LENFOMA: OLGU SUNUMU

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

Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi,hematoloji Kliniği

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-47 **Referans Numarası: 206**

IGM MONOKLONAL GAMMOPATİ VE MARJİNAL ZON LENFOMA ZEMİNİNDE GELİŞEN IGM İLİŞKİLİ HAFİF ZİNCİR AMİLOİDOZ OLGUSU

Ceyda Ören[1], Işık Kaygusuz Atagündüz[2], Özen Dedeoğlu[2], Tarık Ercan[2], Fergün Yılmaz[2], Tayfur Toptaş[2], Tülin Fıratlı Tuğlular[2]

[1]Tc Sağlık Bakanlığı Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı
[2]Tc Sağlık Bakanlığı Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Bilim Dalı

■ İnfeksiyon ve Destek Tedaviler

P-48 **Referans Numarası: 254**

PEDİATRİK COVID-19: TAM RESEPTÖRLERİ, PS, GAS6, HMGB1 DÜZEYLERİNİN KLİNİK, LABORATUVAR BULGULARI VE PROGNOZLA İLİŞKİSİ

Nihan Şık[1], Murat Duman[1], Tuncay Küme[2], Durgül Yılmaz[1], Hale Ören[3]

[1]Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Acil Bilim Dalı
[2]Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı
[3]Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Bilim Dalı

■ Erişkin Akut Lösemiler

P-49 **Referans Numarası: 269**

FİBRİNOJEN DÜŞÜKLÜĞÜ İLE PREZENTE OLAN ERKEN MOLEKÜLER RELAPS AKUT PROMYELOSİTİK LÖSEMİ

Ceyda Özçelik Şengöz, Merve Kestane, Emre Aksu, Osman Akıdan, Nergiz Erkut, Özlen Bektaş, Mehmet Sönmez

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı-trabzon

■ Erişkin Akut Lösemiler

P-50 **Referans Numarası: 273**

İNDÜKSİYON KEMOTERAPİSİ SONRASINDA OTOİMMUN HEMOLİTİK ANEMİ GELİŞEN DE-NOVO AKUT MYELOİD LÖSEMİ OLGUSU

Mine Karadeniz[1], Mete Tuğcan Üçdal[2], Ümit Yavuz Malkan[1], Yahya Büyükaşık[1]

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

■ Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi

P-51 **Referans Numarası: 274**

ELTROMBOPAG TEDAVİSİ ALAN KRONİK İMMUN TROMBOSİTOPENİK PURPURA TANILI HASTALARIN DEĞERLENDİRİLMESİ: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Sedanur Oğuzman[1], Hava Üsküdar Teke[2], Neslihan Andıç[2], Eren Gündüz[2]

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

■ Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları

P-52 **Referans Numarası: 327**

AĞIR HEMOFİLİ A TANILI HASTADA GELİŞEN COVİD-19 ENFEKSİYONU

Fazıl Çağrı Hunutlu[1], Vildan Özkocaman[2], Fahir Özkalemkaş[2]

[1]Bursa Karacabey Devlet Hastanesi
[2]Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı

■ Pediatrik Akut Lösemiler

P-54 **Referans Numarası: 241**

ALL TANILI PEDİATRİK HASTADA AKUT İNME TABLOSU İLE PREZENTE OLAN METOTREKSAT BAĞIMLI AKUT LÖKOENSEFALOPATİ

Hande Arslan, Elif Güler Kazancı, Betül Orhaner, Arzu Ekici, Bilgen Işık

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi

■ Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi

P-55 **Referans Numarası: 248**

RETİNAL ARTER OKLÜZYONU İLE ERİŞKİN YAŞTA TANI ALAN UPSHAW-SCHULMAN SENDROMU

Ece Vural, Ünal Ataş, Fadime Nurcan Alhan, Utku Iltar, Orhan Kemal Yücel, Ozan Salim, Levent Ündar

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

■ Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

P-56 **Referans Numarası: 373**

ERİŞKİN BAŞLANGIÇLI LANGERHANS HÜCRELİ HİSTİOSİTOZ OLGULARININ RETROSPEKTİF İNCELENMESİ: 18 OLGU, TEK MERKEZ

Selin Küçükyurt[1], Kübra Akkaya[2], Dilek Keskin[3], Tuğrul Elverdi[1], Ayşe Salihoğlu[1], Ahmet Emre Eşkazan[1], Şeniz Öngören[1], Zafer Başlar[1], Nükhet Tüzüner[4], Yıldız Aydın[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
[3]İstanbul Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği
[4]İstanbul Üniversitesi-cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-57 **Referans Numarası: 292**

DİZ TUTULUMU İLE PRESENTE OLAN EVRE IE DİFFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMA OLGUSU

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

Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi

POSTER BİLDİRİLER

■ Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi

P-58 **Referans Numarası: 65**

ÇOCUKLUK ÇAĞINDA İTP-TANI VE TEDAVİ YAKLAŞIMIMIZ-ÇOK MERKEZLİ ÇALIŞMA

Ayşegül Ünüvar[1,2], Melike Sezgin Evim[2,3], Serap Karaman[1,2], İbrahim Eker[4], Funda Tayfun Küpesiz[5], Namık Özbek[6], Mehmet Ertem[7], Sultan Aydın[8], Zuhal Keskin[9], Yusuf Ziya Aral[10], Zülfükar Gördü[11], Murat Elli[12], Ayşe Özkan Karagenç[13], Burcu Belen Apak[14], Hülya Uzel[15], Murat Söker[15], Tuba Karapınar[16], Yeşim Oymak[16], Nihal Karadaş[17], Alper Özcan[18], Ersin Töret[19], Ülker Koçak[20], Sinan Akbayram[21], Şule Ünal Cangül[22], Aylin Canbolat Ayhan[23], Tiraje Celkan[24], Deniz Tuğcu[1], Bülent Zülfikar[25], Rejin Kebudi[25], Şadan Hacısalihoğlu[26], Erol Erduran[27], Sema Aylan Gelen[28], Nazan Sarper[28], Fatih Erbey[29], Hüseyin Gülen[30], Barış Yılmaz[31], Ömer Doğru[31], Ahmet Koç[31], Selma Ünal[32], Hüseyin Tokgöz[33], Canan Albayrak[34], Arzu Akçay[35], Emin Kürekçi[36], Yılmaz Ay[37], Fatih Orhan[38], Davut Albayrak[39], Neslihan Karakurt[40], Betül Orhaner[41], Emine Türkkan[42], Yıldız Yıldırmak[43], Hadi Geylani[44], Begüm Koç[45], Ahmet Fayik Öner[46], Çetin Timur[47], Hale Ören[2,48]

[1]İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi Bilim Dalı,[2]Tphd-Hemostaz, Tromboz ve Hemofili Alt Komitesi,[3]Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı,[4]Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı,[5]Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi Bilim Dalı,[6]Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Hematoloji Kliniği,[7]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi Bilim Dalı,[8]Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Kliniği,[9]Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi Bilim Dalı,[10]Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı,[11]Aydın Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi, Çocuk Hematoloji Kliniği,[12]Bağcılar Medipol Mega Üniversite Hastanesi, Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi Bilim Dalı,[13]Başakşehir Çam ve Sakura Hastanesi, Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Kliniği,[14]Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı,[15]Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi Bilim Dalı,[16]Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Hematoloji Kliniği,[17]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı,[18]Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi Bilim Dalı,[19]Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi Bilim Dalı,[20]Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı,[21]Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı,[22]Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı,[23]İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Çocuk Hematoloji-onkoloji Kliniği,[24]İstanbul Üniversitesi-cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi Bilim Dalı,[25]İstanbul Üniversitesi, Onkoloji Enstitüsü, Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi Bilim Dalı,[26]kanuni Sultan Süleyman Eah, Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Kli,[27]karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji Bilim,[28]kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji Bilim,[29]koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi Bilim,[30]manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji Bilim,[31]marmara Üniversitesi İstanbul Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi Bilim,[32]mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji Bilim,[33]necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi Bilim,[34]on Dokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji Bilim,[35]özel Acıbadem Altunizade Hastanesi, Çocuk Hematoloji-onkoloji Böl,[36]özel Lösante Çocuk ve Yetişkin Hastanesi, Çocuk Hematoloji Böl,[37]pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji Bilim,[38]sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi Bilim,[39]samsun Medicalpark Hastanesi, Çocuk Hematoloji Böl,[40]sancaktepe Eah, Çocuk Hematoloji Böl,[41]sbü Bursa Yüksek İhtisas Eah, Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi Bilim,[42]sbü Okmeydanı Eah, Çocuk Hematoloji Kli,[43]sbü Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Hematoloji Kli,[44]sbü Van Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Hematoloji Kli,[45]ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Kli,[46]van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi Bilim,[47]yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji-onkoloji Böl,[48]dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji Bilim

■ Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar

P-59 **Referans Numarası: 166**

KRONİK LENFOSİTİK LÖSEMİ VE AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ BİRLİKTELİĞİ

Filiz Yavasoglu

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-60 **Referans Numarası: 335**

HODGKİN LENFOMA TANILI HASTALARDA EKSTRANODAL TUTULUM VE YENİ TEDAVİLER

Gül Yavuz Ermiş[1], Hülya Yılmaz[1], Saliha Özütemiz[2], Nüket Selvi[2], Cemaleddin Öztürk[1], Ekin Kırcalı[1], Derya Koyun[1], Bülent Karakaya[1], Güldane Cengiz Seval[1], Sinem Civriz Bozdağ[1], Selami Koçak Toprak[1], Pervin Topçuoğlu[1], Muhit Özcan[1], Önder Arslan[1], Osman İlhan[1], Taner Demirer[1], Meral Beksaç[1], Günhan Gürman[1], Meltem Kurt Yüksel[1]

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

■ Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar

P-61 **Referans Numarası: 336**

İN SİTU FOLLİKÜLER NEOPLAZİ TANILI 2 OLGU SUNUMU

Nur Soyer[1], Derya Demir[2], Mine Hekimgil[2]

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

■ Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi

P-62 **Referans Numarası: 284**

CİDDİ MAKROTROMBOSİTOPENİ İLE PREZENTE MYH9 İLİŞKİLİ HASTALIKTA BAŞARILI BÖBREK NAKLİ: OLGU SUNUMU

Hakan Kalyon[1], Mustafa Cem Bülbül[2], Şahin Avcı[3], Berna Yelken[4], Başak Akyollu[4], Burak Koçak[4], Olga Meltem Akay[1], Aydın Türkmen[4]

[1]Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Anabilim Dalı
[2]Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı
[3]Koç Üniversitesi Hastanesi Genetik Hastalıklar Değerlendirme Merkezi
[4]Koç Üniversitesi Hastanesi Organ Nakli Merkezi

■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

P-63 **Referans Numarası: 365**

YENİ TANI MULTİPL MYELOMDA SERUM ÜRİK ASİT VE YÜKSEK YOĞUNLUKLU LİPOPROTEİN (HDL) DÜZEYİNİN HASTALIK EVRESİ İLE İLİŞKİSİ

Emrah Kılıçaslan, Işıl Erdoğan Özünal

İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Erişkin Hematoloji Kliniği

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-64 **Referans Numarası: 54**

YENİ TANI DBBHL'DE BİYOBENZER RİTUKSİMAB (REDDİTUX) İÇEREN R-CHOP REJİMİ SONUÇLARI: TEK MERKEZ GERÇEK YAŞAM DENEYİMİ

Murat Özbalak[1], Metban Güzel Mastanzade[1], Özden Özlük[1], Tarık Onur Tiryaki[1], Simge Erdem[1], Ezgi Pınar Özbalak[1], Tuğrul Elverdi[2], İpek Yönal Hindilerden[1], Mustafa Nuri Yenerel[1], Teoman Soysal[2], Meliha Nalçacı[1], Burhan Ferhanoğlu[3,4], Sevgi Kalayoğlu Beşışık[1]

[1]İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı
[2]İstanbul Cerrahpaşa Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı
[3]Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı
[4]Vkv Amerikan Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı

POSTER BİLDİRİLER

■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

P-65 **Referans Numarası: 55**

MULTİPL MYELOM TANILI HASTALARDA YAŞ GRUPLARINA GÖRE KLİNİK ÖZELLİKLER VE TEDAVİ SONUÇLARI

İstemi Serin[1], Murat Yakın[2], Osman Yokuş[1]

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

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-66 **Referans Numarası: 168**

NADİR BİR DURUM OLARAK DİFFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMA VE MİYELODİSBLASTİK SENDROM BİRLİKTELİĞİ

Kemal Aygün, Zeynep Kürüm, Serkan Ünal, Sinan Mersin, Merve Gökçen Polat, Emel Merve Yenihayat, Hayrunnisa Albayrak, Haşim Atakan Erol, Ayfer Gedük, Özgür Mehtap, Pınar Tarkun, Abdullah Hacıhanefioğlu

Kocaeli Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi

■ Transfüzyon Tıbbı / Aferez / Hücre İşlenmesi

P-67 **Referans Numarası: 12**

ORAK HÜCRE HASTALIĞI OLAN GEBEDE GELİŞEN GEÇİKMİŞ TİPTE HEMOLİTİK VE AĞRILI KRİZ GÖLGESİNDE SAĞLIKLI DOĞUM

Duygu Nurdan Avcı, Nurhilal Büyükkurt, Aslı Korur, Cem Kis, Mutlu Kasar, Mahmut Yeral, İlknur Kozanoğlu, Can Boğa, Hakan Özdoğu

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Dr.turgut Noyan Uygulama ve Arştırma Merrkezi

■ Transfüzyon Tıbbı / Aferez / Hücre İşlenmesi

P-68 **Referans Numarası: 183**

ORAK HÜCRELİ ANEMİ TANILI HASTADA AĞIR GEÇ HEMOLİTİK REAKSİYON

Ezgi Durna[1], Gülay Çetin[2], Ceren Çevik[1], Volkan Karakuş[2], Erdal Kurtoğlu[2]

[1]Sbü Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği
[2]Sbü Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği

■ İnfeksiyon ve Destek Tedaviler

P-69 **Referans Numarası: 326**

İMMUNSUPRESİF TEDAVİ ALTINDAKİ HEMATOLOJİK KANSERLİ HASTALARDA HEPATİT BELİRTEÇLERİNİN TEDAVİ ÖNCESİ VE SONRASI DEĞİŞİMİ

Halil Kelebek[1], Mine Miskioğlu[2], İsmet Aydoğdu[2], Beyhan Özyurt[3], Tahir Buran[4]

[1]Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı
[2]Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalılları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı
[3]Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı
[4]Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalılları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı

■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

P-70 **Referans Numarası: 362**

MULTİPL MYELOMDA MUTLAK LENFOSİT SAYISI PROGNOSTİK BİR FAKTÖR OLABİLİR Mİ?

Işıl Erdoğan Özünal, Emrah Kılıçaslan

İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Erişkin Hematoloji Kliniği

■ Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları

P-71 **Referans Numarası: 378**

COVID-19 PANDEMİSİ SÜRECİNDE HEMOFİLİ HASTALARINDA ÇENE CERRAHİSİ UYGULAMALARI

Mustafa Mert Açıkgöz, Gülsüm Ak

İstanbul Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Ana Bilim Dalı

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-72 **Referans Numarası: 56**

DİFFÜZ BÜYÜK B-HÜCRELİ LENFOMALARDA KLİNİK VE DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİN MEVSİMLERE GÖRE ARAŞTIRILMASI

İstemi Serin[1], Adem Pusti[2], Osman Yokuş[1]

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

■ Erişkin Akut Lösemiler

P-73 **Referans Numarası: 172**

GEBELİKTE HEMATOLOJİK MALİGNİTELER; OLGU SERİSİ

Kemal Fidan, Serhat Çelik, Zeynep Tuğba Güven, Mustafa Baydar, Neslihan Mandacı Şanlı, Muzaffer Keklik, Ali Ünal

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Mehmet Kemal Dedeman Hematoloji-onkoloji Hastanesi

■ Kemik İliği Yetersizliği ve Myelodisplastik Sendromlar

P-74 **Referans Numarası: 197**

ELTROMBOPAG İLİŞKİLİ PSÖDO-İKTERUS

Ece Vural, Ünal Ataş, Fadime Nurcan Alhan, Utku Iltar, Orhan Kemal Yücel, Ozan Salim, Levent Ündar

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

■ İnfeksiyon ve Destek Tedaviler

P-75 **Referans Numarası: 71**

İLK TANI PCR (-) COVİD-19 HASTALARINDA MBL2 VE NOS3 FONKSİYONEL GEN VARYANTLARININ ARAŞTIRILMASI

İstemi Serin[1], Sacide Pehlivan[4], Murat Köse[2], Sevim Meşe[3], Naci Şenkal[2], Yasemin Oyacı[4], Alpay Medetalibeyoğlu[2], Mustafa Pehlivan[7], Gözde Yeşil Sayın[5], Ümmühan İşoğlu Alkaç[6], Tufan Tükek[2]

[1]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği
[2]İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı
[3]İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
[4]İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı
[5]İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı
[6]İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı
[7]Gaziantep Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı.

■ İnfeksiyon ve Destek Tedaviler

P-76 **Referans Numarası: 72**

DNA ONARIM GEN VARYANTLARI (XRCC4 VE XRCC1) İLE COVİD-19 ENFEKSİYONU ARASINDA BİR BAĞLANTI OLABİLİR Mİ?

İstemi Serin[1], Murat Köse[2], Sacide Pehlivan[3], Naci Şenkal[2], Mustafa Pehlivan[6], Alpay Medetalibeyoğlu[2], Yasemin Oyacı[3], Gözde Yeşil Sayın[4], Ümmühan İşoğlu Alkaç[5], Tufan Tükek[2]

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

POSTER BİLDİRİLER

İnfeksiyon ve Destek Tedaviler

P-77 **Referans Numarası: 88**

ATRAVMATİK SPLENİK RÜPTÜRE NEDEN OLAN COVİD-19 İLİŞKİLİ HEMOFAGOSİTOZ

Işıl Nur İşel[2], İstemi Serin[1], Tahir Alper Cinli[1], Hasan Göze[1], Osman Yokuş[1], Mahmut Emin Çiçek[3], Gülben Erdem Huq[4]

[1]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği
[2]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği
[3]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği
[4]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Kliniği

Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar

P-78 **Referans Numarası: 125**

RELAPS/REFRAKTER TÜYLÜ HÜCRELİ LÖSEMİ OLGUSUNDA VEMURAFENİB TEDAVİSİ: OLGU SUNUMU

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

Kocaeli Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Bilim Dalı

Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-79 **Referans Numarası: 164**

BÖBREKTE EŞ ZAMANLI MANTLE HÜCRELİ LENFOMA VE RENAL HÜCRELİ KARSİNOM

Dilek Özden Özlük[1], Mustafa Murat Özbalak[1], Sevgi Kalayoğlu Beşışık[1], Evşen Apaydın Arıkan[2], Işın Kılıçaslan[2], Gülçin Yeğen[2]

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

Erişkin Akut Lösemiler

P-80 **Referans Numarası: 216**

BLASTÜRİ; AKUT MİYELOİD LÖSEMİNİN ATİPİK BİR PREZENTASYONU

Ece Vural, Ünal Ataş, Fadime Nurcan Alhan, Utku Iltar, Orhan Kemal Yücel, Ozan Salim, Levent Ündar

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

Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-81 **Referans Numarası: 252**

LÖSEMİK PREZENTASYONLU FOLİKÜLER LENFOMA OLGUSU

Mustafa Akıncı[1], Dilek Keskin[2], Can Özlü[2], Aysun Gönderen[2], Çiğdem Özdemir[3]

[1]Ksbü Evliya Çelebi Eğitim Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı
[2]Ksbü Evliya Çelebi Eğitim Araştırma Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı
[3]Afsü Patoloji Anabilim Dalı

Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

P-82 **Referans Numarası: 376**

ENGRAFTMAN YETERSİZLİĞİNDE KURTARMA TEDAVİSİ OLARAK HAPLOİDENTİK NAKİL: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Mebrure Burçak Yüzbaşıoğlu[2], Tuğrul Elverdi[1], Selin Küçükyurt Kaya[1], Abdülkadir Erçalışkan[1], Tuba Özkan[1], Damla Ortaboz[1], Umut Yılmaz[1], Ayşe Salihoğlu[1], Ahmet Emre Eşkazan[1], Muhlis Cem Ar[1], Teoman Soysal[1]

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

Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları

P-83 **Referans Numarası: 401**

HEMOFİLİ B: TEK MERKEZ DENEYİMİ

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

[1]Neü Meram Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı
[2]Karatay Ün Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

İnfeksiyon ve Destek Tedaviler

P-84 **Referans Numarası: 45**

COVID-19 BİLMECESİ: "YETİŞKİNLERDE ÇOKLU SİSTEM İNFLAMATUAR SENDROMU" (MIS-A) ÖNGÖRÜLEBİLİR Mİ?

İstemi Serin[1], Murat Günaltılı[3], Nagehan Didem Sarı[2], Ayşe Karakılıç[3], Begüm Güleşir[3], Beyza Kal Kolik[3], Gülnihal Çevik[3], Hilal Sungurlu[3], Melike Keskin[3], Muhammed Baltık[3], Onurhan Çakmak[3], Tahir Alper Cinli[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

İnfeksiyon ve Destek Tedaviler

P-85 **Referans Numarası: 120**

SCHİSTOSOMİASİS SEROPOZİTİVİTESİNİN EŞLİK ETTİĞİ VE HEMOFAGOSİTOZ EŞLİK EDEN BİR VİSERAL LEİSHMANİASİS OLGUSU

Mustafa Yıldırım[1], İstemi Serin[2], Nagehan Didem Sarı[1], Gamze Durmaz[1], Tahir Alper Cinli[2], Hasan Göze[2], Osman Yokuş[2]

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

Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-86 **Referans Numarası: 123**

TEK ODAK TUTULUM: DİFFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMA VE ENDOMETRİOİD TİP ADENOKARSİNOM

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

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi

Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-87 **Referans Numarası: 268**

ORBİTA TUTULUMU İLE PREZENTE OLAN T LENFOBLASTİK LENFOMA

Ceyda Özçelik Şengöz, Merve Kestane, Emre Aksu, Osman Akıdan, Nergiz Erkut, Özlen Bektaş, Mehmet Sönmez

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı-trabzon

Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-88 **Referans Numarası: 50**

NADİR KLİNİK VE RADYOLOJİK BULGULARI OLAN BİR DİFFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMA OLGUSU

İstemi Serin[1], Yüksel Erdal[3], Tahir Alper Cinli[1], Oğuz Altunok[2], Emre Eğilmez[5], Hayri Polar[2], Gülben Erdem Huq[4], Osman Yokuş[1]

[1]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği
[2]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği
[3]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği
[4]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Kliniği
[5]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroşirurji Kliniği

POSTER BİLDİRİLER

■ Erişkin Akut Lösemiler

P-89 **Referans Numarası: 154**

HEMATOLOJİK MALİGNİTELERDE YOĞUN BAKIMA YATIŞ VE PROGNOZU BELİRLEYEN KLİNİK VE LABORATUVAR ÖZELLİKLERİN İNCELENMESİ

Özge Yoğurtçu[1], Hayriye Mine Miskioğlu[2], İsmet Aydoğdu[2], Beyhan Cengiz Özyurt[3]

[1]Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı
[2]Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı
[3]Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı

■ Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi

P-90 **Referans Numarası: 250**

TETANOZ-DİFTERİ AŞISI İLE İLİŞKİLİ TROMBOTİK TROMBOSİTOPENİK PURPURA

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

Kocaeli Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi

■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

P-91 **Referans Numarası: 184**

RELAPS MULTİPL MYELOM OLGUSUNDA KEMİK İLİĞİ BİYOPSİSİNDE PROSTAT ADENOKARSİNOM METASTAZI: OLGU SUNUMU

Hasan Mücahit Özbaş[1], Birgül Tok[2], Nursena İpek[3], Abdülbaki Elmas[1]

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

■ Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları

P-92 **Referans Numarası: 221**

BETA-TALASEMİ İNTERMEDİA İLE TAKİPLİ OLGUDA EKSTRAMEDÜLLER HEMATOPOEZE BAĞLI SPİNAL KORD BASISI: OLGU SUNUMU

Bedrettin Orhan[1], Fatma Banu Demir[2], Vildan Özkocaman[1], Fahir Özkalemkaş[1]

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

■ Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları

P-93 **Referans Numarası: 281**

M-RNA COVİD-19 AŞISI (PFİZER-BİONTECH) SONRASI TETİKLENEN NÜKS OTOİMMÜN HEMOLİTİK ANEMİ

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

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi

■ Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları

P-94 **Referans Numarası: 348**

BNT162B2 (BİONTECH) AŞISI SONRASI TROMBOTİK TROMBOSİTOPENİK PURPURA, VAKA SUNUMU

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

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

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-95 **Referans Numarası: 68**

PRİMER KUTANÖZ LENFOMA GİBİ PREZENTE OLAN CD20(-), ALK(-) DİFFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMA

Dilek Keskin[1], Aysun Gönderen[1], Can Özlü[1], Sercan Şimşek[2], Mustafa Gürol Celasun[3]

[1]Ksbü Evliya Çelebi Eğitim Araştırma Hastanesi, Hematoloji Bilim Dalı
[2]Ksbü Evliya Çelebi Eğitim Araştırma Hastanesi, Patoloji Anabilim Dalı
[3]Ksbü Evliya Çelebi Eğitim Araştırma Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi Bilim Dalı

■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

P-96 **Referans Numarası: 342**

IXAZOMİB LENALİDOMİD DEKSAMETAZON İLE YANIT ELDE EDİLEN SİSTEMİK AL AMİLODOZ, OLGU SUNUMU

Ferda Can[1], Derda Gökçe[2], Tekin Güney[3], İmdat Dilek[2], Sema Akıncı[1]

[1]Sağlık Bakanlığı Ankara Şehir Hastanesi
[2]Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Ankara Şehir Hastanesi
[3]Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Şehir Hastanesi

■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

P-97 **Referans Numarası: 347**

EMPOTANSIN NADİR VE KARMAŞIK BİR NEDENİ: POEMS SENDROMU

Buğra Sağlam[1], Murat Albayrak[1], Mustafa Önder[2], Hacer Berna Afacan Öztürk[1], Merih Reis Aras[1], Pınar Tığlıoğlu[1], Mesut Tığlıoğlu[1], Fatma Yılmaz[1], Senem Maral[1]

[1]Sağlık Bakanlığı Üniversitesi, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Bölümü
[2]Sağlık Bakanlığı Üniversitesi, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği Bölümü

■ Erişkin Akut Lösemiler

P-98 **Referans Numarası: 61**

AKUT MİYELOİD LÖSEMİDE YENİ YAKLAŞIM: SAMATYA SKORU

İstemi Serin[1], Tahir Alper Cinli[1], Hasan Göze[1], Bağnu Orhan[2], Huriye Serin[2], Derya Sönmez[2], Begüm Güleşir[3], Osman Yokuş[1]

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

■ İnfeksiyon ve Destek Tedaviler

P-99 **Referans Numarası: 73**

PERIOD 3 (PER3) (RS57875989) VARYANTI İLE COVİD-19 ENFEKSİYONUNUN ŞİDDETİ ARASINDA BİR BAĞLANTI OLABİLİR Mİ?

İstemi Serin[1], Sacide Pehlivan[3], Murat Köse[2], Naci Şenkal[2], Yasemin Oyacı[3], Alpay Medetalibeyoğlu[2], Mustafa Pehlivan[6], Gözde Yeşil Sayın[4], Ümmühan İşoğlu Alkaç[5], Tufan Tükek[2]

[1]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği
[2]İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı
[3]İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı
[4]İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı
[5]İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı
[6]Gaziantep Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı

47. ULUSAL HEMATOLOJİ KONGRESİ

Konuşma Metinleri

Periferik Arterial Tromboz

Doç. Dr. İbrahim Eker

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Bilim Dalı

Periferik arterial tromboz, çocuklarda venöz trombozdan çok daha az yaygındır. Tüm pediatrik yaş grubu trombozlarının %26'sı (Price V,) arterial trombozdur. Bunlarında yaklaşık yarısı periferik arterial trombozdur. Genel popülasyonda pediatrik yaş grubunda tromboz insidansı yaklaşık 100 binde 1'dir. Yukarıdaki insidansa göre, genel pediatrik popülasyonda periferik arterial tromboz insidansı yaklaşık 1 milyonda 2'dir. Fakat pediatrik yoğun bakın ünitelerinde arterial girişim yapılan çocukların yaklaşık yüzde 2'sinde görülür. Pediatrik periferik arterial tromboz vakaların çoğu arterial kateterizasyona (periferik arterial, umblikal arterial ve kardiak kateterizasyon) ikincil komplikasyonlara bağlı gelişir; kateterle ilişkili olmayan arterial trombozlar nadirdir ve konjenital nedenlere (ailesel hiperlipidemi, hiperhomosisteinemi) veya edinsel nedenlere (Takayasu arteriti, Kawasaki Hastalığı) bağlı olarak gelişebilir [Streif W,]. Hayati organ hasarını ve uzuv kaybını önlemek için erken tanı ve uygun yönetim zorunludur. Ne yazık ki, çocuklarda arterial tromboembolizmin (TE) optimal önlenmesi ve yönetimi ile ilgili mevcut bilgiler çok yetersizdir. Pediatrik uygulama kılavuzlarının çoğu, yetişkin verilerinden uyarlanmıştır. Bunun yanında pediatrik yaş gurubunda, yenidoğan ve infantlardaki periferik arterial trombozların da yönetimi diğer pediatrik yaş guruplarından farklılık gösterir. Yenidoğanlarda periferik arterial tromboz intrauterin veya postnatal olabilir. İntrauterin periferik arterial trombozlar çoğunlukla tromboembolik kaynaklı (hipofibrinolitik neonatal fizyoloji nedeniyle veya fetal-anne kaynaklı venöz trombüslerin foramen ovale aracılığı ile arteriel sisteme geçerek oklüzyona yol açması nedeniyle) veya intrauterin kompresyona ikincil olabilir iken, postnatal periferik arterial trombozlar çoğunlukla sepsis, koagulasyon bozuklukları veya umblikal arterial kateterizasyonu veya periferik arter kateterizasyonu gibi iatrojenik nedenlere ikincil meydana gelebilir. Tedavide akut dönemde trombolitik tedaviler ve/veya cerrahi uygulamalar kullanılmaktadır.

Kaynaklar

1. Streif W, Andrew M, Marzinotto V et al. Analysis of warfarin therapy in pediatric patients: a prospective cohort study of 319 patients. Blood 94(9), 3007–3014 (1999).
2. Price V, Massicotte MP. Arterial thromboembolism in the pediatric population. Semin Thromb Hemost. 2003;29:557–565.

Relaps/Refrakter Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma; Güncel Tedavi

Dr. Ebru Pekgüç, Dr. Burhan Ferhanoğlu

VKV Amerikan Hastanesi, Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, İstanbul

Diffüz büyük B hücreli lenfoma (DBBHL) Hodgkin dışı lenfomaların %30'unu oluşturur. Hastaların %60'ında R-CHOP bazlı kemoimmunoterapi rejimi ile kür sağlanır. Yaklaşık %10-15 kadar hasta primer refrakter (kısmi yanıt veya tedavi sonrası ilk 6 ay içinde nüks eden) gruba girerken, %20-25 kadar hasta çoğunlukla ilk 2 yıl içinde nüks eder. 2 yıllık süreyi olaysız geçiren hastaların yaşam sürelerinin benzer yaş-cinsiyet grubundaki genel popülasyonla aynı olduğu gösterilmiştir (1).Nüks eden her hasta tam bir değerlendirmeye tabi tutulmalı, evresi ve prognozu (sekonder IPI) belirlenmeli, viral serolojisi ve immun statüsü yeniden gözden geçirilmelidir. Nüks, mümkün olduğunca biyopsi ile kanıtlanmalı ve alternatif histolojinin varlığı ekarte edilmelidir. Geç nükste %17 kadar hastanın indolen lenfoma şeklinde karşımıza çıkabileceği unutulmamalıdır (2). Günümüzde farklı mutasyonların varlığına göre DBBHL'nin, germinal merkez B hücreli (GCB), aktive B hücreli (ABC) fenotipleri dışında, farklı genetik altgrupların varlığı ortaya konmuştur ve her hastaya merkezin imkanları dahilinde subtip analizi yapılması önerilir (3,4).

Transplant adayı olan hastaların tedavisi

Relaps/refrakter diffüz büyük B hücreli lenfoma (R/R DBBHL) tanılı, kurtarma kemoterapisine yanıtlı ve transplant adayı olabilecek hastalarda kök hücre destekli yüksek doz kemoterapi ilk tedavi seçeneği olarak düşünülse de ileri yaş, komorbid hastalıkların varlığı nedeniyle hastaların yaklaşık %50'si kök-hücre nakline aday olabilir ve bu hastaların yarısında (%25-35) kür sağlanabilir (5,6).

Kurtarma tedavi seçenekleri

Kurtarma rejimi olarak en çok araştırılan R-DHAP (deksametazon, sitarabin, sisplatin) ve R-ICE (ifosfamid, carboplatin, etoposid) bazlı rejimlerin karşılaştırıldığı Coral randomize faz 3 çalışmasında, her iki tedavi protokolünün eşit oranda etkin oldukları (ORR %63), DHAP ile daha fazla renal yetersizlik ve trombositopeninin görüldüğü gösterilmiştir (5). Buna karşılık Kanada Kanser Enstitüsü'nün faz 3 randomize çalışmasında da R-GDP'nin (gemsitabin, deksametazon, sisplatin), R-DHAP ile eşit etkinliğe sahip olduğu kanıtlanmıştır. Bu nedenle en çok kullanılan kurtarma rejimleri R-DHAP, R-ICE ve R-GDP olmuştur (5, 6). Kurtarma rejimi sonrası PET-CT ile yanıt alınan hastaların (Deauville skor 3 dahil) 3 yıllık PFS ve OS oranları %77 ve %86 iken, bu oran Deauville skoru 4 olan hastalarda %49 ve %54 olarak sonuçlanmıştır (7). Hazırlama rejimi olarak en sık kullanılan protokolün BEAM (karmustin, etoposid, sitarabin ve melfalan) olduğu görülmektedir. Retrospektif analizler primer refrakter DBBHL'de 2 yıllık sağkalımın %15-35 arasında olduğunu göstermiştir (8,).Coral çalışması doğrultusunda rituksimab almış ve 1 yıldan erken nüks eden hastalalarda 3 yıllık EFS nin %20 olduğu verisine dayanarak OKIT ile ilgili olumsuz bir düşünce oluşmuşsa da (5), Hamadani ve ark., yayınladıkları CIBMTR (Center for International Blood and Marrow Transplant Research) verilerinde, 2000-2010 yılları arasında kurtarma rejimine yanıtlı olup OKIT uygulanan DBBHL olgularını primer refrakter/erken nüks eden, ERF (erken rituksimab yanıtsızlığı) ve 1 yıldan sonra nüks eden, LRF (geç rituksimab yanıtsızlığı) olarak iki kohorta ayırıp karşılaştırdıklarında,

non relaps mortalite (NRM) açısından her iki grupta fark olmadığını (%9 mortalite), 3 yıllık PFS'in (progresyonsuz sağkalım) ERF ve LRF grubunda sırasıyla %44 ve %52 olduğunu , keza 3 yıllık OS'nin (genel sağkalım) %50 ve %67 olduğunu ve her iki grupta kurtarma rejimine sensitivitenin prognoz açısından en önemli parametre olduğunu ortaya koymuşlardır (9)

Transplant adayı olmayan hastaların tedavisi

Düşük performansa sahip ve komorbid hastalıkları olan, kurtarma tedavisine yanıt vermeyen veya otolog kök hücre nakli sonrası nüks eden hastalar, transplant adayı olmayan hastalar olarak sınıflandırılır. Bu hasta grubunda yeni ajanlara ulaşılamayan ülkelerde R-GemOx (gemsitabin, oxaliplatin) ve R-Bendamustin gibi ajanlar çoğunlukla palyatif amaçlı kullanılır (10,11). Bu grup hastaya sunulabilecek yeni ajanlar ileride ayrıca özetlenecektir.

R/R DBBHL'de CAR-T cell tedavisi

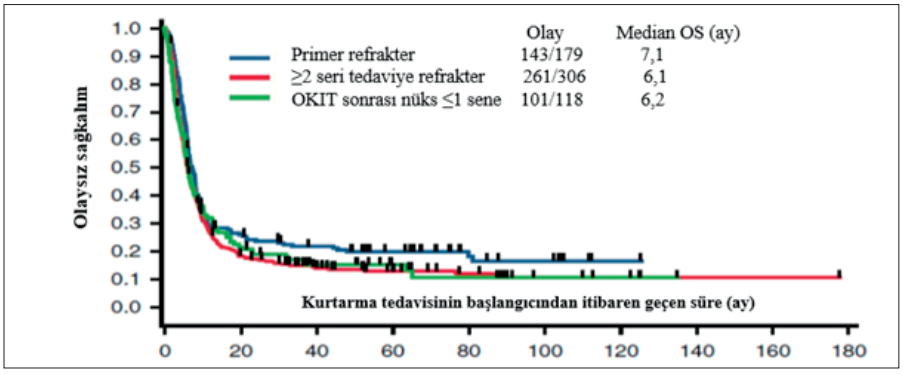
Uluslararası çok merkezli 3 farklı faz 3 çalışma ve 2 gözlemsel kohorttan oluşan relaps/refrakter DBBHL tanılı 636 hastanın geriye dönük verilerinin incelendiği SCHOLAR-1 çalışmasında(12), 4 kür indüksiyon rejimine refrakter veya ikinci sıra tedaviye yanıtsız, kök hücre nakli sonrası 1 yıl veya daha erken sürede nüks etmiş hastaların prognozunun çok olumsuz olduğu ve yaşam sürelerinin yaklaşık 6.1 ay ile 7.1 ay arasında değiştiği gösterilmiştir (Şekil 1). Bu veriler dikkate alınarak yeni çalışmalarda CD19 hedeflenmiştir.

Çoğu B hücre malignitesinde var olan ve pre-B lenfositlerden plasma hücresine kadar uzanan diferansiasyon aşamasında eksprese edilen CD-19 antijeni, 95 kd ağırlığında, tip1 transmembran bir glikoprotein olup ekspresyonu B lenfositlere ve foliküler dendritik hücrelere spesifiktir. CD-19 antijeni CAR-T cell (kimerik antijen reseptör modifiye T hücreleri) tedavisi için ideal bir hedef olarak belirlenmiştir. Günümüzde DBBHL tedavisinde 3. sırada onay almış CD-19 antijenini hedefleyen 3 farklı CAR-T cell mevcut olup bunlardan Axicabtagene ciloleucel (Axi-cel) ve Tisagenlecleucel (Tisa-cel) FDA&EMA tarafından onay alırken, Lisocabtagene maraleucel (Liso-cel) sadece FDA tarafından onaylanmıştır (13, 14, 15). (Şekil 1). Bunlardan Axi-cel; DBBHL, HGBHL (high grade B hücreli lenfoma), PMBHL (primer mediastinal B hücreli lenfoma), TFL (transforme foliküler lenfoma) için endikasyon alırken Tisa-cel DBBHL, HGBHL, TFL için, Liso-cel ise DBBHL, FLG3b (foliküler lenfoma grade 3b) , HGBHL, PMBHL için onay almıştır

Axi-cel (ZUMA-1) çalışmasına dahil edilen 119 hastanın ortalama yaşı 58 olup (51-64), 108 hastaya CAR-T infüze edilmiş. Median 3 seri tedavi almış hastalarda ORR %83, CR %58, median PFS 5.9 ay, median OS 25.8 ay bulunmuştur. Tisa-cel (JULIET) çalışmasında 165 hastanın 111'ine CAR-T infüze edilmiş olup median yaş 56 olup hastaların %51'inin 3 veya daha fazla tedavi seçeneği uygulanmış olgularda ORR %52, CR %40, median OS 12 ay olarak belirlenmiştir. Lico-cel (TRANSCEND) çalışmasında 344 hastanın 294'üne CAR-T infüze edilirken median yaş 63, median 3 seri tedavi almış DBBHL hastalarda ORR %73, CR %53 median PFS 6.8 ay ve median OS 21.1 ay bulunmuştur (13,14, 15) (Tablo 1).

Uzun vadeli verilerin yayınlandığı ZUMA-1 çalışmasında 4 yıllık OS %41, median OS ise 25.8 ay (16), Juliet çalışmasında ise 5 yıllık PFS %31 (17) bulunmuştur.

Yaş, CAR-T cell tedavisi için bir bariyer olmamasına karşın, hastaların sadece %24'ünün 65 yaş üstü olması, tedavinin ileri yaş hasta grubunda güvenliği ve etkinliği konusunda kuşku yaratmaktadır. 65 yaş ve üstü 244 hastanın, 65 yaştan genç 153 hasta ile karşılaştırıldığı gerçek yaşam verilerinde Axicell ile daha yüksek nörotoksisite ve atrial fibrilasyon oranı tespit edilmiştir (18). CAR-T cell tedavisinin sadece sertifikasyonlu CAR-T merkezlerinde kullanılabiliyor olması, lojistik zorluk nedeniyle tüm hastaların bu tedaviye ulaşamaması, aferez ile CAR-T cell infüzyonu arasındaki sürenin 2 ile 5 hafta olması, tüm hastaların etkin bir bridging tedaviye (CAR-T cell tedavisine kadar tümör yükünü azaltıcı köprü tedavi) uygun olmaması tedavinin dezavantajları arasında yer almaktadır (19, 21, 22). Randomize çalışmaların olmama-



Şekil 1. SCHOLAR-1 çalışma sonuçları. * Crump et al, Blood 2017

Tablo 1. Onay alan 3 farklı CAR-T cell çalışmasının verileri. *Locke et al. Lancet Oncol 2019. * Schuster et al. NEJM 2019 *Abramson et al. Lancet 2020

	Axicabtagene ciloleucel (ZUMA-1)	***Tisagenlecleucel (JULIET)***	***Lisocabtagene maraleucel (TRANSCEND)***
Faz	1/2	2	1
Hasta popülasyonu	Refrakter BBHL erişkin hastalar	R/R DBBHL erişkin hastalar	R/R DBBHL erişkin hastalar
Hasta sayısı, kayıtlı/infüze edilen	119/108	165/111	344/294
Hasta özellikleri			
Yaş, median	58 (51-64)	56 (22-76)	63 (54-70)
Tedavi seri sayısı, median (IQR)	3 (2-4)	Kayıtlı değil.	3 (2-4)
≥3 seri tedavi alan, n(%)	70 (69)	57 (51)	139 (52)
OKIT uygulanan, n(%)	Kayıtlı değil	54 (49)	90 (33)
Yanıt			
ORR, %	83	52	73
CR, %	58	50	53
PFS, ay, (%95 CI)	5.9 (3.3-15.0)	Kayıtlı değil.	6.8 (3.3-14.1)
OS, ay, (%95 CI)	25.8 (12.8-NE)	12.0 (7.0- NR)	21.1 (13.3-NR)
DOR, ay, (%95 CI)	11.1 (4.2-NE)	NR (10.0-NR)	NR (8.6-NR)

sı, yüksek maliyet, çoğu hastanın tedaviye yanıt vermemesi ve direnç mekanizmasının tam çözülememiş olması diğer önemli dezavantajları oluşturur (20, 22).

CAR-T cell varlığında allojenik transplantasyonun yeri

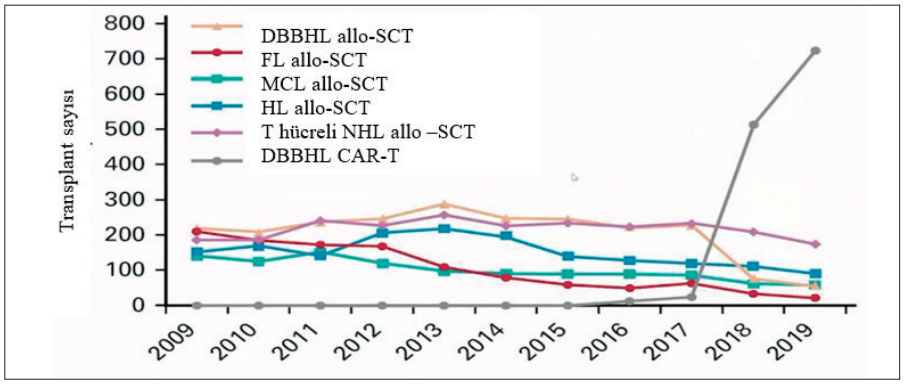
Diffüz büyük B hücreli lenfoma için standart allojenik transplantasyon endikasyonu, otolog kök hücre nakli sonrası nüks eden hastalar için geçerli olup, 3.sıra tedaviyi oluşturmaktadır. CIBMTR verilerine bakacak olursak son 3 dekatta allojenik transplantasyonun sonuçlarının gerek NHL'de gerekse HL'de iyileşmekte olduğunu görürüz. Allo-SCT seçeneğinin toksisite riski sorgulanmakta iken, yeni adaptif bir immunoterapinin CD19'u hedefleyen CAR-T cell şeklinde karşımıza çıkması ve CAR-T cell ile düşük non-relaps mortalite ve etkin ve devamlı bir yanıt elde edilebilmesi, tedavinin uzun vadeli toksisitesinin kontrol edilebilir olması gibi avantajlara sahip olması nedeniyle allo-SCT'nin rolü yeniden tartışılır hale gelmiştir (23). CIBMTR verilerine göre yakın bir tarihe kadar DBBHL en sık allo-SCT endikasyonunu oluşturmakta idi. Otolog kök hücre nakli sonrası nüks eden ve allo-SCT uygulanan hastaların EBMT (European Society for Blood and Marrow Transplantation) kayıtlarına göre 3 yıllık PFS ve OS oranları %42 ve %54 olarak bildirilmiştir (24). Ancak lenfomada allojenik-SCT aktivitesine baktığımızda, 2017 CIBMTR allojenik transplantasyon sayısında 2017'den başlayarak ciddi bir düşüş ve CAR-T cell uygulamasında ciddi bir artış örmek mümkündür (23) (Şekil 2).

CAR-T cell verilmesini takiben gelişen sitokin salınım sendromu ve immun hücre ilişkili nörotoksisite ciddi seyirli olsa da, NRM riski düşüktür. CAR-T cell tedavisi ile geç toksisitelere az rastlanmaktadır. Uzun sağkalım süresine sahip olan hastalarda kaliteli bir yaşam sağlanabilmektedir. Günümüz Avrupa ve Amerika pratiğinde ticari CAR-T cell aktivitesi giderek artsa da, hastaların >%50'den fazlası nüks eder ve bu hastalar son derece kötü bir prognoz ile karşı karşıya kalırlar. Performansı iyi olan hasta grubu için allo-SCT standart tedavi seçeneği olarak kalacaktır. Allo-SCT ile CAR-T cell tedavisini doğrudan karşılaştıran bir çalışma maalesef yoktur. Dreger ve arkadaşlarının çalışmasında, Temmuz 2018 ile Şubat 2020 tarihleri arasında R/R DBBHL tanısı alıp tümör konseyinden çıkan kararla CAR-T cell endikasyonu alan hastalarla, 2004-2019 tarihleri arasında aynı konseyden allo-SCT kararı alınan hastalar karşılaştırıldığında, CAR-T cell tedavi sonuçlarının en azından allo-SCT'den kötü olmadığı gösterilmiştir (25).

Otolog nakil sonrası performansı iyi olan ve kemosensitif her hasta allo-SCT'ye yönlendirilmelidir. Kemosensitif olmayan ve otolog nakil sonrası çok erken nüks eden hastalar, CAR-T cell tedavisini yapmakta olan merkezlere refere edilmelidir. Güncel değerlendirmede allo-SCT ile CAR-T'yi doğrudan karşılaştıran verilerin olmamasına karşın, ekonomik bilançosu bu derece yüksek bir tedavi yaklaşımının üçüncü dünya ülkelerine ulaşamaması nedeniyle, ülkemizde bu tedaviyi daha ekonomik şekilde programlayacak merkezlerle ortak çalışmak uygun olacaktır.

R/R DBBHL'de yeni ajanlar

R/R DBBHL tedavisinde son yıllarda çok sayıda yeni ajan FDA'den onay almıştır. CD79b'yi hedef alan antikor Polatuzumab vedotin (Pola) ile Bendamustin ve Rituksimab (Pola-BR) kombinasyonu, oral nükleer transport XPO1 inhibitörü olan Selinexor, anti-CD19 monoklonal antikoru olan Tafasitamab'ın Lenalidomid kombinasyonu ve yine farklı bir antikor-ilaç konjugatı olan Loncastuximab tesirine (Lonca) onay alan diğer ajanlardandır (26,27,28)



Şekil 2. Lenfomada allo-SCT akvivitesi. *Shah & Hamadani; JCO 2021

Polatuzumab-Bendamustin-Rituksimab

Sehn ve arkadaşlarının transplant adayı olmayan, %25'i 2 .seri, %45'i 3 veya daha fazla seri tedavi almış olan R/R DBBHL tanılı hastaların dahil edildiği faz 2 çalışmada; Polatuzumab-BR ve BR (Bendamustin-Rituksimab) kollarına randomize edilen hastalarda ; Pola-BR (n:40) koluna göre BR kolunda (n:40) CR oranı %40 vs %17.5 ve median PFS 9.5 ay vs 4.7 ay, OS ise 4.7 ay vs 1.2 ay olmuştur (p=0.002). Pola-BR kolunda grade 3-4 nötropeni daha fazla (%46.2 vs %33.3) görülürken, grade 3-4 enfeksiyon oranı benzer oranda (%23.1 vs %20.5) tespit edilmiştir (26).

Selinexor

Kalakonda N ve arkadaşlarının SADAL olarak bilinen Faz 2b açık etiketli, ECOG performans skoru 2 veya daha düşük olan ve daha önce 2 ile 5 seri, %41'i en az 3 seri tedavi almış olan 127 hastanın dahil edildiği çok merkezli çalışmasında, Selinexor'a 60 mg haftanın 1. ve 3. günü, progresyon ve kabul edilemeyen toksisite oluşuncaya kadar devam edilmiş, ORR %28, CR %12, PR%17 olarak sonuçlanmıştır. En sık görülen grade 3-4 yan etkiler olarak trombositopeni (n:58), nötropeni (n:31), anemi (n:28) raporlanmış ve tedavi ile ilişkili ölüm tanımlanmamıştır (27).

Tafasitamab

Tafasitamab, anti-CD19 monoklonal antikor olup Fc'ye karşı güçlendirilmiş fragmanı nedeniyle Fc gama reseptörüne karşı artmış affiniteye sahiptir. Bu reseptörler NK (Natural killer) hücreleri gibi immun effektör hücrelerde var olduğundan ADCC (Antibody-dependent cellular cytotoxicity) mekanizmasını başlatabilmektedir. Aynı zamanda makrofajların hücre yok etme özelliğini de arttırmaktadırlar. In vitro çalışmalarda NK hücre kaynaklı ADCC etkinliğinin Lenalidomid ile daha fazla arttığı gösterilmiştir. Bu bilgiler doğrultusunda Duell ve ark., L-MIND çalışmasında R/R DBBHL tanılı hastalarda Lenalidomid ile Tafasitamab kombinasyonunun etkinliğini araştırmışlardır. Çalışmaya tanısı histolojik olarak doğrulanmış, 18 yaş üstü, en az anti-CD20 içeren tedavi rejimi

almış, ASCT adayı olmayan, ECOG skoru 0-2 aralığında 81 hasta dahil edilmiştir. Çalışmada intravenöz Tafasitamab'a (12 mg/kg) 1-3 siklüslerde 1., 8., 15. ve 22. günlerde, 4-12 siklüslerde ise 1., 15. ve 22. günlerde ve oral Lenalidomid'e (25 mg/gün) 28 günlük intervallerle, 12 kür tamamlandıktan sonra ise tek ajan olarak Tafasitamab ile progresyon veya ciddi yan etki oluşuncaya kadar 1.ve 15.günlerde devam edilmiştir. Median takip süresi 13.2 ay olup, ORR %60, CR %43 tespit edilmiştir. Yan etki profili açısından değerlendirildiğinde grade 3-4 nötropeni %48, trombositopeni %17, febril nötropeni %6, pulmoner emboli ise %4 oranında rapor edilmiştir (28). Bu çalışmanın sonuçlarını değerlendirirken, hastaların %50'sinin sadece bir seri tedavi aldığı, %19'unun primer refrakter olduğu, bir başka deyişle daha az seri tedavi almış hasta grubu sonuçları olduğu göz önünde bulundurulmalıdır.

Bispesifik antikorlar

Bispesifik antikor, iki farklı antijene bağlanma potansiyeli olan antikor anlamını taşır. Yeni geliştirilen bispesifik antikorlar, B lenfoma hücrelerinde CD20'yi bağlarken diğer taraftan CD3 ile 1:1 veya 2:1 CD20:CD3 Fab formatı oluştururlar. Nörotoksisite, gerek CAR-T ile gerekse CD19'u hedef alan Blinatumomab ile karşılaştırıldığında daha azdır. R/R DBBHL'da total yanıt oranı %37 ile %91 ve CR oranı da %19-%55 arasında değişir. Ancak takip süresinin kısa olduğu ve daha uzun takip gerektirdiği bir gerçektir.

Mosunetuzumab, Odronextamab, Epcoritamab, Glofitamab verilerinin değerlendirildiği faz 1/2 çalışmaları halinde yürütülen çalışmada hastaların yaş aralığı 62-68 olup, çoğu daha önce 3 seri tedavi almıştır. Hastaların %6 ile %11'inin daha önce CAR-T cell tedavisi aldığı çalışmada, Mosunetuzumab ile ORR %39 ve CR %19 iken Odronextamab ile CR %55, Epcoritamab ile %46, Glofitamab ile %54 olarak sonuçlanmıştır. Grade 3 ve üstü CRS oranının %1-7 arasında değiştiği ve keza grade 3 ve üstü nörotoksisitenin %4 civarında görüldüğü bispesifik antikorların, bu yönüyle yan etki profili açısından CAR-T cell'den daha güvenli olduğu söylenebilir (Tablo 2-3) (29,30,31,32).

Loncastuximab tesirine

Loncastuximab tesirine bir antikor-toksin konjugatı olup, CD19'u hedef alan monoklonal antikor yanında pyrolobenzodiazepin (PBD) konjüge sitotoksini ile DNA distorsiyonuna neden olarak hücre ölümünü gerçekleştirir. Kısa yarılanma ömrü nedeniyle sistemik toksisitesi sınırlıdır (33).

R/R DBBHL tanılı, 18 yaş ve üstü, ECOG skoru 0-2 olan, 2 veya daha fazla sistemik tedavi almış 145 hastanın dahil edildiği çok merkezli çalışmada, Loncastuximab, her biri 21 gün olan sikluslarda siklusun 1.günü 150 mikrogram/kg dozda ve 2 siklüs tamamlandıktan sonra dozun 75 mikrogram/kg'a indirilerek devam edildiği ve progresyona kadar uygulandığı çalışmada; primer refrakter DBBHL, DHL, THL (%10) transforme DBBHL hastalar (%20) oranında çalışmaya alınmış olup, total yanıt %48, CR %24, ciddi yan etki oranı grade 3 ve üstü nötropeni %26, trombositopeni %18 olarak sonuçlanmış ve tedavi ilişkili ölüm %6 oranında gözlenmiştir.

Sonuç olarak;

DBBHL'de kemoimmunoterapi etkili olmasına rağmen %40 kadar hasta tedaviye refrakter kalacak veya nüksedecektir.

Relaps/refrakter diffüz büyük B hücreli lenfoma (R/R DBBHL) tanılı, kurtarma kemoterapisine yanıtlı ve transplant adayı olabilecek, performansı iyi olan hastalarda kök hücre destekli yüksek doz kemoterapi standart seçeneği olarak düşünülmelidir.

Yeni uygulanan tedaviler arasında olan CAR-T cell lösemi ve lenfoma tedavisinde çığır açan bir tedavi modalitesidir. Ancak birçok ülkede olduğu gibi , ülkemizde de çoklu klinik ve finansiyel sorunlar söz konusudur. Ülkelerin kendi ürünlerini geliştirmekte aktif rol almaları ve ulusal CAR-T cell projelerine destek vermeleri birincil hedefleri olmalıdır.

Tablo 2. Bispesifik antikorlar. *Schuster et al. ASH 2019 *Bannerj et al. ASH 2020 *Hutchings et al. ASH 2020. *Matasar et al. ASH 2020

	Mosunetuzumab	***Odronextamab***	***Epcoritamab***	***Glofitamab***
Faz	1/1b	1	1/2	1
Hasta popülasyonu	R/R B-NHL (1 seri tedavi sonrası)	CD20 + R/R B-NHL (anti CD20 tedavi sonrası)	CD20 + R/R B-NHL (anti CD20 tedavi içeren en az 1 seri tedavi sonrası)	CD20 + R/R B-NHL (1 seri tedavi sonrası)
Kayıtlı hasta sayısı/agresif NHL/DBBHL	270/180/117	136/bildirilmemiş/78	68/46/46	52/28/10
Hasta özellikleri				
Yaş, median	62 (19-96)	67 (27-89)	68 (21-84)	66 (44-85)
Tedavi seri sayısı,median	3 (1-4)	3 (1-11)	3 (1-18)	3 (1-12)
Son tedaviye refrakter, n(%)	194 (72)	109 (80)	59 (87)	40 (77)
Önceki tedavide CAR-T n(%)	30 (11)	35 (26)	6 (9)	3 (6)
Önceki tedavide OKIT	77 (29)	10 (7)	7 (10)	11 (21)

Tablo 3. Bispesifik antikorlar. *Schuster et al. ASH 2019 *Bannerj et al. ASH 2020 *Hutchings et al. ASH 2020

	Mosunetuzumab	***Odronextamab***	***Epcoritamab***	***Glofitamab***
	Agresif NHL	DBBHL	DBBHL	Agresif B-NHL
Yanıt				
ORR, %	37 (Post-CART:39)	CAR-T olmayan:55 Post-CAR-T:33	12-60 mg:68 48-60 mg:91	61
CR, %	19 (Post-CART:22)	CAR-T olmayan:55 Post-CAR-T:21	12-60 mg:46 48-60 mg:55	54
	Tüm hastalar			
CRS olay,%				
Tüm grade **Grade ≥3**	29 1	61 7	59 0	64 4
Nörotoksik, Nörolojik olay, %				
Tüm grade **Grade ≥3**	44 4	Bildirilmemiş 4	6 3	Bildirilmemiş

Daha etkili ve daha az toksik ajanların DBBHL'de kritik bir öneme sahip olduğu tartışmasızdır.

Polatuzumab, Tafasitamab, Loncastuximab ve bispesifik antikorlar önemle takip edilmesi ve uygulanması gereken ajanlardır.

Spesifik ajanlarla yürütülen çalışmalara tüm merkezlerin destek vermesi büyük önem taşımaktadır.

Kaynaklar

1. Maurer MJ, Ghesquières H, Jais JP, Witzig TE, Haioun C, Thompson CA, Delarue R, Micallef IN, Peyrade F, Macon WR, Jo Molina T, Ketterer N, Syrbu SI, Fitoussi O, Kurtin PJ, Allmer C, Nicolas-Virelizier E, Slager SL, Habermann TM, Link BK, Salles G, Tilly H, Cerhan JR. Event-free survival at 24 months is a robust end point for disease-related outcome in diffuse large B-cell lymphoma treated with immunochemotherapy .J Clin Oncol. 2014 Apr 1;32(10):1066-73. doi: 10.1200/JCO.2013.51.5866. Epub 2014 Feb 18. PMID: 24550425
2. Larouche JF, Berger F, Chassagne-Clément C, Ffrench M, Callet-Bauchu E, Sebban C, Ghesquières H, Broussais-Guillaumot F, Salles G, Coiffier B. Lymphoma recurrence 5 years or later following diffuse large B-cell lymphoma: clinical characteristics and outcome. J Clin Oncol. 2010 Apr 20;28(12):2094-100. doi: 10.1200/JCO.2009.24.5860. Epub 2010 Mar 22.PMID: 20308668
3. Schmitz R, Wright GW, Huang DW, Johnson CA, Phelan JD, Wang JQ, Roulland S, Kasbekar M, Young RM, Shaffer AL, Hodson DJ, Xiao W, Yu X, Yang Y, Zhao H, Xu W, Liu X, Zhou B, Du W, Chan WC, Jaffe ES, Gascoyne RD, Connors JM, Campo E, Lopez-Guillermo A, Rosenwald A, Ott G, Delabie J, Rimsza LM, Tay Kuang Wei K, Zelenetz AD, Leonard JP, Bartlett NL, Tran B, Shetty J, Zhao Y, Soppet DR, Pittaluga S, Wilson WH, Staudt LM. Genetics and Pathogenesis of Diffuse Large B-Cell Lymphoma. N Engl J Med. 2018 Apr 12;378(15):1396-1407. doi: 10.1056/NEJMoa1801445.PMID: 29641966
4. Chapuy B, Stewart C, Dunford AJ, Kim J, Kamburov A, Redd RA, Lawrence MS, Roemer MGM, Li AJ, Ziepert M, Staiger AM, Wala JA, Ducar MD, Leshchiner I, Rheinbay E, Taylor-Weiner A, Coughlin CA, Hess JM, Pedamallu CS, Livitz D, Rosebrock D, Rosenberg M, Tracy AA, Horn H, van Hummelen P, Feldman AL, Link BK, Novak AJ, Cerhan JR, Habermann TM, Siebert R, Rosenwald A, Thorner AR, Meyerson ML, Golub TR, Beroukhim R, Wulf GG, Ott G, Rodig SJ, Monti S, Neuberg DS, Loeffler M, Pfreundschuh M, Trümper L, Getz G, Shipp MA. Molecular subtypes of diffuse large B cell lymphoma are associated with distinct pathogenic mechanisms and outcomes. Nat Med. 2018 May;24(5):679-690. doi: 10.1038/s41591-018-0016-8. Epub 2018 Apr 30.PMID: 2971308
5. Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, Singh Gill D, Linch DC, Trneny M, Bosly A, Ketterer N, Shpilberg O, Hagberg H, Ma D, Brière J, Moskowitz CH, Schmitz N. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. J Clin Oncol. 2010 Sep 20;28(27):4184-90. doi: 10.1200/JCO.2010.28.1618. Epub 2010 Jul 26.PMID: 20660832
6. Crump M, Kuruvilla J, Couban S, MacDonald DA, Kukreti V, Kouroukis CT, Rubinger M, Buckstein R, Imrie KR, Federico M, Di Renzo N, Howson-Jan K, Baetz T, Kaizer L, Voralia M, Olney HJ, Turner AR, Sussman J, Hay AE, Djurfeldt MS, Meyer RM, Chen BE, Shepherd LE. Randomized comparison of gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin versus dexamethasone, cytarabine, and cisplatin chemotherapy before autologous stem-cell transplantation for relapsed and refractory aggressive lymphomas: NCIC-CTG LY.12. J Clin Oncol. 2014 Nov 1;32(31):3490-6. doi: 10.1200/JCO.2013.53.9593. Epub 2014 Sep 29.PMID: 25267740
7. Sauter CS, Matasar MJ, Meikle J, Schoder H, Ulaner GA, Migliacci JC, Hilden P, Devlin SM, Zelenetz AD, Moskowitz CH. Prognostic value of FDG-PET prior to autologous stem cell transplantation for relapsed and refractory diffuse large B-cell lymphoma. Blood. 2015 Apr 16;125(16):2579-81. doi: 10.1182/blood-2014-10-606939. Epub 2015 Mar 10.PMID: 25758829
8. Costa LJ, Maddocks K, Epperla N, Reddy NM, Karmali R, Umyarova E, Bachanova V, Costa C, Glenn MJ, Chavez JC, Calzada O, Lansigan F, Nasheed H, Barta SK, Zhou Z, Jaglal M, Chhabra S, Hernandez-Ilizaliturri F, Xavier AC, Mehta A, Peker D, Forero-Torres A, Al-Mansour Z, Evens AM, Cohen JB, Flowers CR, Fenske TS, Hamadani M. Diffuse large B-cell lymphoma with primary treatment failure: Ultra-high risk features and benchmarking for experimental therapies. Am J Hematol. 2017 Feb;92(2):161-170. doi: 10.1002/ajh.24615.PMID: 27880984
9. Hamadani M, Hari PN, Zhang Y, Carreras J, Akpek G, Aljurf MD, Ayala E, Bachanova V, Chen AI, Chen YB, Costa LJ, Fenske TS, Freytes CO, Ganguly S, Hertzberg MS, Holmberg LA, Inwards DJ, Kamble RT, Kanfer EJ, Lazarus HM, Marks DI, Nishihori T, Olsson R, Reddy NM, Rizzieri DA, Savani BN, Solh M, Vose JM, Wirk B, Maloney DG, Smith SM, Montoto S, Saber W, Alpdogan O, Cashen A, Dandoy C, Finke R, Gale R, Gibson J, Hsu JW, Janakiraman N, Laughlin MJ, Lill M, Cairo MS, Munker R, Rowlings PA, Schouten HC, Shea TC, Stiff PJ, Waller EK. Early failure of frontline rituximab-containing chemo-immunotherapy in diffuse large B cell lymphoma does not predict futility of autologous hematopoietic cell transplantation Biol Blood Marrow Transplant. 2014 Nov;20(11):1729-36. doi: 10.1016/j.bbmt.2014.06.036. Epub 2014 Jul 5.PMID: 25008330
10. Mounier N, El Gnaoui T, Tilly H, Canioni D, Sebban C, Casasnovas RO, Delarue R, Sonet A, Beaussart P, Petrella T, Castaigne S, Bologna S, Salles G, Rahmouni A, Gaulard P, Haioun C.Rituximab plus gemcitabine and oxaliplatin in patients with refractory/relapsed diffuse large B-cell lymphoma who are not candidates for high-dose therapy. A phase II Lymphoma Study Association trial. Haematologica. 2013 Nov;98(11):1726-31. doi: 10.3324/haematol.2013.090597. Epub 2013 Jun 10.PMID: 2375302
11. Ohmachi K, Niitsu N, Uchida T, Kim SJ, Ando K, Takahashi N, Takahashi N, Uike N, Eom HS, Chae YS, Terauchi T, Tateishi U, Tatsumi M, Kim WS, Tobinai K, Suh C, Ogura M. Multicenter phase II study of bendamustine plus rituximab in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. J Clin Oncol. 2013 Jun 10;31(17):2103-9. doi: 10.1200/JCO.2012.46.5203. Epub 2013 May 6.PMID: 2365040
12. Crump M, Neelapu SS, Farooq U, Van Den Neste E, Kuruvilla J, Westin J, Link BK, Hay A, Cerhan JR, Zhu L, Boussetta S, Feng L, Maurer MJ, Navale L, Wiezorek J, Go WY, Gisselbrecht C. Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study. Blood. 2017 Oct 19;130(16):1800-1808. doi: 10.1182/blood-2017-03-769620. Epub 2017 Aug 3.PMID: 28774879
13. Locke FL, Ghobadi A, Jacobson CA, Miklos DB, Lekakis LJ, Oluwole OO, Lin Y, Braunschweig I, Hill BT, Timmerman JM, Deol A, Reagan PM, Stiff P, Flinn IW, Farooq U, Goy A, McSweeney PA, Munoz J, Siddiqi T, Chavez JC, Herrera AF, Bartlett NL, Wiezorek JS, Navale L, Xue A, Jiang Y, Bot A, Rossi JM, Kim JJ, Go WY, Neelapu SS. Long-term safety and activity of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma (ZUMA-1): a single-arm, multicentre, phase 1-2 trial.Lancet Oncol. 2019 Jan;20(1):31-42. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30864-7. Epub 2018 Dec 2.PMID: 30518502
14. Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS, Waller EK, Borchmann P, McGuirk JP, Jäger U, Jaglowski S, Andreadis C, Westin JR, Fleury I, Bachanova V, Foley SR, Ho PJ, Mielke S, Magenau JM, Holte H, Pantano S, Pacaud LB, Awasthi R, Chu J, Anak Ö, Salles G, Maziarz RT; JULIET Investigators. Tisagenlecleucel in Adult Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma .N Engl J Med. 2019 Jan 3;380(1):45-56. doi: 10.1056/NEJMoa1804980. Epub 2018 Dec 1.PMID: 30501490
15. Abramson JS, Palomba ML, Gordon LI, Lunning MA, Wang M, Arnason J, Mehta A, Purev E, Maloney DG, Andreadis C, Sehgal A, Solomon SR, Ghosh N, Albertson TM, Garcia J, Kostic A, Mallaney M, Ogasawara K, Newhall K, Kim Y, Li D, Siddiqi T. Lisocabtagene maraleucel for patients with relapsed or refractory large B-cell lymphomas (TRANSCEND NHL 001): a multicentre seamless design study. Lancet. 2020 Sep 19;396(10254):839-852. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31366-0. Epub 2020 Sep 1.PMID: 32888407

16. Jacobson CA, Locke FL, Ghobadi A, et al. Long-term survival and gradual recovery of B cells in patients with refractory large B-cell lymphoma (LBCL) treated with axicabtagene ciloleucel (axi-cel). Oral abstract #19-2. 47th Annual Meeting of the EBMT; March 14, 2021; Virtual.
17. Nastoupil LJ, Jain MD, Feng L, Spiegel JY, Ghobadi A, Lin Y, Dahiya S, Lunning M, Lekakis L, Reagan P, Oluwole O, McGuirk J, Deol A, Sehgal AR, Goy A, Hill BT, Vu K, Andreadis C, Munoz J, Westin J, Chavez JC, Cashen A, Bennani NN, Rapoport AP, Vose JM, Miklos DB, Neelapu SS, Locke FL. Standard-of-Care Axicabtagene Ciloleucel for Relapsed or Refractory Large B-Cell Lymphoma: Results From the US Lymphoma CAR T Consortium. J Clin Oncol. 2020 Sep 20;38(27):3119-3128. doi: 10.1200/JCO.19.02104. Epub 2020 May 13.PMID: 32401634
18. Jacobson CA, Farooq U, Ghobadi A. Axicabtagene Ciloleucel, an Anti-CD19 Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy for Relapsed or Refractory Large B-Cell Lymphoma: Practical Implications for the Community Oncologist. Oncologist. 2020 Jan;25(1):e138-e146. doi: 10.1634/theoncologist.2019-0395. Epub 2019 Oct 4.PMID: 31585984
19. Chavez JC, Bachmeier C, Kharfan-Dabaja MA. CAR T-cell therapy for B-cell lymphomas: clinical trial results of available products. Ther Adv Hematol. 2019 Apr 15;10:2040620719841581. doi: 10.1177/2040620719841581. eCollection 2019.PMID: 31019670
20. Cahill KE, Leukam MJ, Riedell PA. Refining patient selection for CAR T-cell therapy in aggressive large B-cell lymphoma. Leuk Lymphoma. 2020 Apr;61(4):799-807. doi: 10.1080/10428194.2019.1691201. Epub 2019 Nov 21.PMID: 31750749
21. Kersten MJ, Spanjaart AM, Thieblemont C CD19-directed CAR T-cell therapy in B-cell NHL.Curr Opin Oncol. 2020 Sep;32(5):408-417. doi: 10.1097/CCO.0000000000000668. PMID: 32740094
22. Vitale C, Strati P .CAR T-Cell Therapy for B-Cell non-Hodgkin Lymphoma and Chronic Lymphocytic Leukemia: Clinical Trials and Real-World Experiences.Front Oncol. 2020 May 27;10:849. doi: 10.3389/fonc.2020.00849. eCollection 2020.PMID: 32670869 .Review.
23. Shah NN, Hamadani M. Is There Still a Role for Allogeneic Transplantation in the Management of Lymphoma? J Clin Oncol. 2021 Feb 10;39(5):487-498. doi: 10.1200/JCO.20.01447. Epub 2021 Jan 12.PMID: 3343407
24. Roel J W van Kampen 1Carmen CanalsHarry C Schouten et all. Allogeneic stem-cell transplantation as salvage therapy for patients with diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma relapsing after an autologous stem-cell transplantation; an analysis of the European Group for Blood and Marrow transplantation Registry. 2011 Apr 1;29(10):1342-8. doi: 10.1200/JCO.2010.30.2596. Epub 2011 Feb 14. PMID: 21321299
25. Dreger P, Dietrich S, Schubert ML, Selberg L, Bondong A, Wegner M, Stadtherr P, Kimmich C, Kosely F, Schmitt A, Pavel P, Liebers N, Luft T, Hegenbart U, Radujkovic A, Ho AD, Müller-Tidow C, Schmitt M. CAR T cells or allogeneic transplantation as standard of care for advanced large B-cell lymphoma: an intent-to-treat comparison. Blood Adv. 2020 Dec 22;4(24):6157-6168. doi: 10.1182/bloodadvances.2020003036. PMID: 33351108
26. Sehn LH, Herrera AF, Flowers CR, Kamdar MK, McMillan A, Hertzberg M, Assouline S, Kim TM, Kim WS, Ozcan M, Hirata J, Penuel E, Paulson JN, Cheng J, Ku G, Matasar MJ.J Polatuzumab Vedotin in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. Clin Oncol. 2020 Jan 10;38(2):155-165. doi: 10.1200/JCO.19.00172. Epub 2019 Nov 6.PMID: 31693429
27. Kalakonda N, Maerevoet M, Cavallo F, Follows G, Goy A, Vermaat JSP, Casasnovas O, Hamad N, Zijlstra JM, Bakhshi S, Bouabdallah R, Choquet S, Gurion R, Hill B, Jaeger U, Sancho JM, Schuster M, Thieblemont C, De la Cruz F, Egyed M, Mishra S, Offner F, Vassilakopoulos TP, Warzocha K, McCarthy D, Ma X, Corona K, Saint-Martin JR, Chang H, Landesman Y, Joshi A, Wang H, Shah J, Shacham S, Kauffman M, Van Den Neste E, Canales MA. Selinexor in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (SADAL): a single-arm, multinational, multicentre, open-label, phase 2 trial. Lancet Haematol. 2020 Jul;7(7):e511-e522. doi: 10.1016/S2352-3026(20)30120-4.PMID: 3258997
28. Salles G, Duell J, González Barca E, Tournilhac O, Jurczak W, Liberati AM, Nagy Z, Obr A, Gaidano G, André M, Kalakonda N, Dreyling M, Weirather J, Dirnberger-Hertweck M, Ambarkhane S, Fingerle-Rowson G, Maddocks K. Tafasitamab plus lenalidomide in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (L-MIND): a multicentre, prospective, single-arm, phase 2 study.Lancet Oncol. 2020 Jul;21(7):978-988. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30225-4. Epub 2020 Jun 5.PMID: 3251198
29. Schuster SJ,Barlett NL,Assouline S,et al. Mosunetuzumab induces complete remissions in poor prognosis non_Hodgkin lymphoma patients, including those who are resistant to or relapsing after chimeric antigen receptor T-cell (CAR-T) therapies, and is active in treatment through multiple lines. Blood. 2019;134(suppl1). ASH Plenary abstract 6.
30. Bannerji R,Allan JN, Arnason JE,et al. Odronextamab (REGN1979), a human CD20XCD3 bispesific antibody, induces durable, complete responses in patients with highly refracter B-cell non-Hodgkin lymphoma, including patients refractory to CART therapy.Blood.2020;136(Suppl1):42-43
32. Hutchings M, Morschhauser F, Iacoboni G, Carlo-Stella C, Offner FC, Sureda A, Salles G, Martínez-Lopez J, Crump M, Thomas DN, Morcos PN, Ferlini C, Bröske AE, Belousov A, Bacac M, Dimier N, Carlile DJ, Lundberg L, Perez-Callejo D, Umaña P, Moore T, Weisser M, Dickinson MJ. Glofitamab, a Novel, Bivalent CD20-Targeting T-Cell-Engaging Bispecific Antibody, Induces Durable Complete Remissions in Relapsed or Refractory B-Cell Lymphoma: A Phase I Trial. J Clin Oncol. 2021 Jun 20;39(18):1959-1970. doi: 10.1200/JCO.20.03175. Epub 2021 Mar 19.PMID: 33739857
33. Caimi PF, Ai W, Alderuccio JP, Ardeshna KM, Hamadani M, Hess B, Kahl BS, Radford J, Solh M, Stathis A, Zinzani PL, Havenith K, Feingold J, He S, Qin Y, Ungar D, Zhang X, Carlo-Stella C. Loncastuximab tesirine in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (LOTIS-2): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2021 Jun;22(6):790-800. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00139-X. Epub 2021 May 11.PMID: 33989558

Double-Triple Hit Lenfomada Güncel Yaklaşım

Dr. Elif Birtaş Ateşoğlu
Koç Üniversitesi, İstanbul

2016 Dünya Sağlık Örgütü (WHO) lenfoma sınıflamasında Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma'dan (DBBHL) ayrı bir kategori eklendi. MYC ve BCL2 veya BCL6 rearanjmanı varlığında Double Hit (çift vurulu) lenfoma, her üçünün rearanjmanı varlığında Triple hit (üçlü vurulu) lenfoma olarak adlandırıldı ve DBBHL-NOS kategorinden ayrılıp Yüksek gradlı B hücreli lenfoma (HGBL-DH/TH) olarak gruplandırıldı (1). Vakaların %58-63'ünde MYC rearanjmanına en az bir rearanjman eşlik etmektedir ve bu rearanjmanlardan en sık görülenler BCL2 ve BCL6 rearanjmanıdır. HGBL-DH/TH tüm DBBHL'ların %7,9'unu oluşturmaktadır. Double Hit-BCL2 ve Triple Hit vakaların %80'ini oluştururken, Double Hit-BCL6 sadece %18,6'sını oluşturmaktadır. Double Hit-BCL2 ve Triple Hit Germinal Merkezli DBBHL hastalarında görülürken, Double Hit-BCL6 her 2 alt-tipte de görülebilmektedir (2). İmmünohistokimyasal verilere dayanarak Myc rearanjmanı istenebileceği gibi ekonomik koşulların uygun olduğu durumda Myc rearanjmanının rutin bakılması, pozitif saptanması durumunda Bcl-2 ve Bcl-6 rearanjmanının da çalışmaya eklenmesi uygun olacaktır.

Double Hit/triple Hit Lenfoma hastaları ileri yaşta, düşük performanslı olarak, yüksek IPI skoru ve agresif bir klinik ile başvurmaktadır. Double Hit/triple Hit Lenfoma hastalarının R-CHOP yanıtları düşüktür ve 5 yıllık tüm sağkalım (OS) ve Progresyonsuz sağkalım (PFS) sırasıyla %27 ve %18 olarak bildirilmiştir (3). Burkitt Lenfomada yoğunlaştırılmış tedavilerle elde edilen başarılar sonucunda Double Hit/triple Hit Lenfomada da benzer strateji izlenmeye başlanmıştır. MD Anderson'dan yapılan 129 hastalık bir çalışmada R-CHOP ile karşılaştırıldığında DA-EPOCH-R ile daha yüksek yanıt oranı, daha yüksek Olaysız Sağkalım (EFS) ve OS elde edilmiştir (4). Kuzey Amerika'dan 23 merkezin yaptığı başka bir çalışmada da DA-EPOCH-R ile R-CHOP veya R-CODOX-M/R-IVAC göre daha fazla tam yanıt elde edilmiş ve R-DA-EPOCH, R-HyperCVD veya R-CODOX-M/R-IVAC alan hastaların PFS R-CHOP alan hastalara göre daha yüksek bulunmuştur. OS açısından bir fark bulunmamış ve ilk remisyonda Otolog Kök Hücre Nakli (OKHN) OS uzatmamıştır (5). 11 merkezden 394 hastanın dahil edildiği bir meta-analizde DA-EPOCH-R tedavisinin progresyon riskini önemli derecede azalttığı ama sağkalım avantajı sağlamadığı gösterilmiştir (6).

İlk tam remisyonda OKHN ile konsolidasyonun yerini araştıran çalışmalar da yapılmıştır. 159 hastanın dahil edildiği bir çalışmada DA-EPOCH-R, R-hyperCVAD, veya R-CODOX-M/R-IVAC gibi yoğun tedavi alan hastaların PFS ve OS benzer bulunurken, hepsi R-CHOP'la karşılatırıldığında PFS avantajı sağlandığı ama OS avanatjı sağlanmadığı gösterilmiştir. İlk remisyonda OKHN'nin yoğun tedavi alan hastalarda fayda sağlamadığı, ancak R-CHOP tedavisi alanlarda önemli fayda sağladığı gösterilmiştir (7).

Santral Sinir Sitemi(SSS)- Uluslararası Prognostik İndeks (CNS-IPI) SSS tutulum riski yüksek hastaları belirlemek üzere oluşturulmuştur (8). Double Hit Lenfoma hastalarında özel olarak test edilmemiş olsa da bu hastalar birçok yüksek risk özelliğini taşımaktadırlar. Yapılan çalışmalarda ilk tanıda taramada %7-10 hastada SSS tutulumu tespit edildiği belirtilmiştir, ancak SSS taraması araştırmacı kararına bağlı olduğu için bu oranın gerçek rakamdan düşük olma olasılığı mevcuttur. MD Anderson çalışmasında Double Hit Lenfoma hastalarında 3 yılda SSS tutulum oranı %13 olarak bildirilmiştir (4). SSS tutulumu gerek

ilk tanıda gerekse relaps sırasında düşük sağkalımla ilişkilidir ve bir çalışmada SSS tutulumu olan hastaların medyan sağkalımı 6 ay iken, SSS tutulumu olmayanların 36 ay olarak bulunmuştur (5). Metotreksat içeren SSS profilaksisi (intratekal veya intravenöz) uygulanan hastaların medyan OS 45 ay iken uygulanmayan hastaların 14 ay olarak bulunmuştur. Double Hit/triple Hit Lenfomalı tüm hastalar tanı sırasında SSS tutulumu açısından araştırılmalı ve SSS profilaksisi uygulanmalıdır.

Kaynaklar

1. Davies A. Double-hit lymphoma: So what? Hematol Oncol. 2019 Jun;37 Suppl 1:19-23.
2. Papageorgiou SG, Thomopoulos TP, Katagas I, et al. Prognostic molecular biomarkers in diffuse large B-cell lymphoma in the rituximab era and their therapeutic implications. Ther Adv Hematol. 2021; 12: 1-26
3. Johnson NA, Slack GW, Savage KJ, et al. Concurrent expression of MYC and BCL2 in diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone. J Clin Oncol. 2012;30(28):3452-3459
4. Oki Y, Noorani M, Lin P, et al. Double hit lymphoma: the MD Anderson Cancer Center clinical experience. Br J Haematol. 2014;166(6): 891-901.
5. Petrich AM, Gandhi M, Jovanovic B, et al. Impact of induction regimen and stem cell transplantation on outcomes in double-hit lymphoma: a multicenter retrospective analysis. Blood. 2014;124(15):2354-2361.
6. Howlett C, Snedecor SJ, Landsburg DJ, et al. Front-line, dose-escalated immunochemotherapy is associated with a significant progression-free survival advantage in patients with double-hit lymphomas: a systematic review and meta-analysis. Br J Haematol. 2015;170(4):504-514.
7. Landsburg DJ, Falkiewicz MK, Maly J, et al. Outcomes of patients with double-hit lymphoma who achieve first complete remission. J Clin Oncol. 2017;35(20):2260-2267.
8. Schmitz N, Zeynalova S, Nickelsen M, et al. CNS international prognostic index: a risk model for CNS relapse in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. J Clin Oncol. 2016;34(26):3150-3156.

Mantle Hücreli Lenfomada Güncel Yaklaşım

Dr. Ozan Salim
Akdeniz Üniversitesi, Antalya

Mantle hücreli lenfoma (MHL), siklin D1'in düzensiz ekspresyonuna yol açan, t(11;14)(q13; q32) olarak adlandırılan bir ayırt edici moleküler belirteç ile karakterize olan B hücreli Hodgkin-dışı lenfomadır. MHL hastalarının bir kısmı, tedavi olmaksızın aylar veya yıllar boyunca indolen hastalık sergileyebilirken, çoğunluğu sağkalımı düşük oldukça agresif hastalığa sahiptir. Hastalığın heterojenliği nedeniyle tedavi seçenekleri, ilaçsız izlemden yüksek doz tedaviye ve otolog kök hücre nakline (OKHN) kadar çeşitlilik gösterir. Yakın zamana kadar, MHL'lı hastaların prognozu kötüydü ve medyan genel sağkalım oranları 3-5 yıldı. Sitarabin ve CD20'ye yönelik bir monoklonal antikor (mAb) kombinasyonu olan kemoimmünoterapi seçeneği ile MHL hastalarında sağkalım iyileşmiştir; bununla birlikte, nüksetmiş veya refrakter (R/R) hastalığı olan hastaların etkili tedavi seçenekleri sınırlıdır.

Günümüzde indüksiyon tedavisinin zamanlamasını veya türünü belirlemek için klinik uygulamada herhangi bir biyo-belirteç veya MIPI skorlama sistemi kullanılmamaktadır. TP53 mutasyonu veya delesyonu olan olgular tipik olarak kısa remisyon sürelerine sahiptir. İndüksiyon tedavisinin tamamlanmasının ardından derin bir yanıtın elde edilmesi (periferik kan ve kemik iliğinde ölçülebilir rezidüel hastalığın (MRD) varlığı veya yokluğu), progresyonsuz sağkalım (PFS) ve genel sağkalım (OS) için en güçlü göstergedir. Son zamanlarda LRPAP1, MHL için tanımlanmış bir otoantijendir. Güncel bir çalışmada Thurner ve arkadaşları LRPAP1 otoantikor seropozitifliğinin, diğer bilinen prognostik belirteçlerden bağımsız olarak 5 yıllık tedavi başarısızlığı olmaksızın sağkalımı (FFS) ve genel sağkalımı (OS) iyileştirdiğini bildirdiler.

Güncel tedavi yaklaşımında, MHL'lı çoğu hasta için standart tedavi, kemoterapiye dayalı bir indüksiyon rejimi ve ardından OKHN ile konsolidasyondur. OKHN, MHL için tedavi paradigmasında kilit bir oyuncu olmuştur. Ancak, hedefe yönelik yeni tedaviler ile gereksiz hale gelebilir mi, sorusu tartışılmaktadır. Anti-CD20 monoklonal antikor ile idame tedavisi, transplantasyona uygun hastalarda OKHN'i takiben ve yoğun tedaviye uygun olmayan hastalarda indüksiyondan sonra sağkalım sonuçlarını daha da iyileştirmiştir. Bir anti-CD20 mAb olan rituksimab, MHL da antikor bazlı tedavilerin yolunu açmış, yanı sıra alternatif bir anti-CD20 mAb olan obinutuzumab ile de yanıtlar umut verici olmuştur. Transplantasyon için uygun, daha önce tedavi edilmemiş hastalarda obinutuzumab+DHAP tedavisini değerlendiren Faz II LyMa-101 çalışmasında, potansiyel olarak uzun vadeli hastalık kontrolünü öngördüren kemik iliği MRD negatifliği ile indüksiyon kemoterapisi olarak potansiyel aktiviteye sahip olduğu görülmüştür.

MHL'nın patofizyolojik nedenlerinin giderek daha iyi anlaşılması, kinaz enzimine spesifik bir dizi inhibitörün geliştirilmesiyle sonuçlanmıştır. Bruton Tirozin Kinaz (BTK) ve Fosfoinositid 3-Kinaz (PI3K) en iyi anlaşılan hastalık aracıları arasındadır. R/R MHL hastaları için ikinci basamak tedavide, ibrutinib veya acalabrutinib gibi Bruton Tirozin Kinaz inhibitörleri (BTKi) öne çıkmaktadır. B-hücreli lenfoma (BCL)-2 inhibitörü olan anti-apoptotik protein venetoklaksın ibrutinib ile kombinasyon çalışmasında başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Kimerik antijen reseptörü (CAR) T-hücresi tedavisi ile son yıllarda özellikle hematolojik malignite-

lerin tedavisinde başarılı sonuçların elde edildiği bilinmektedir. Otolog anti-CD19 ile transdüksiyonlu CD3+ CAR T-hücre tedavisi, KTE-X19, faz II ZUMA-2 çalışmasında R/R MHL hastalarında cesaret verici yanıt oranları göstermiştir ve bu sonuç MHL tedavisi için 2020'de ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) ve Avrupa İlaç Ajansı (EMA) tarafından onaylanmasını sağlamıştır. KTE-X19, MHL da CAR T-hücre tedavisinin öncüsü olmasına rağmen, çeşitli alternatif CAR tabanlı tedaviler bulunmaktadır.

Sonuç

MHL yönetiminde her hastaya uygun tek bir yaklaşım yoktur ve MHL'lı hastalar için tedavi kararları verilirken dikkate alınması gereken bir dizi faktör vardır. Güncel çalışmalar yüksek riskli hastalığı tanımlayan prognostik belirteçleri belirlemeye odaklanmıştır.

Kaynaklar

1. Swerdlow SH, Yang W-I, Zukerberg LR, et al. Expression of cyclin D1 protein in centrocytic/ mantle cell lymphomas with and without rearrangement of the BCL1/ cyclin D1 gene. Hum Pathol. 1995;26(9):999-1004.
2. Maddocks K. Update on mantle cell lymphoma. Blood. 2018;132(16):1647-1656.
3. Nadeu F, Martin-Garcia D, Clot G, et al. Genomic and epigenomic insights into the origin, pathogenesis, and clinical behavior of mantle cell lymphoma subtypes. Blood. 2020;136(12):1419-1432
4. Thurner L, Fadle N, Bittenbring JT, et al. LRPAP1 autoantibodies in mantle cell lymphoma are associated with superior outcome. Blood. 2021;137(23):3251-3258.
5. Callanan MB, Macintyre E, Delfau-Larue M-H, et al. Predictive power of early, sequential MRD monitoring in peripheral blood and bone marrow in patients with mantle cell lymphoma following autologous stem cell transplantation with or without rituximab maintenance; Final results from the LyMa-MRD Project [abstract]. Blood. 2020;136(suppl 1). Abstract 120.
6. Wang ML, Rule S, Martin P, et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma. N Engl J Med. 2013 Aug 8;369(6):507-16.
7. Wang M, Rule S, Zinzani PL, et al. Acalabrutinib in relapsed or refractory mantle cell lymphoma (ACE-LY-004): a single-arm, multicentre, phase 2 trial. Lancet. 2018 Feb 17;391(10121):659-667.
8. Le Gouill S, Beldi-Ferchiou A, Alcantara M, et al. Molecular response after obinutuzumab plus high-dose cytarabine induction for transplant-eligible patients with untreated mantle cell lymphoma (LyMa-101): a phase 2 trial of the LYSA group. Lancet Haematol. 2020 Nov;7(11):e798-e807.
9. Wang M, Munoz J, Goy A, et al. KTE-X19 CAR T-Cell Therapy in Relapsed or Refractory Mantle-Cell Lymphoma. N Engl J Med. 2020 Apr 2;382(14):1331-1342.
10. Tam CS, Anderson MA, Pott C, et al. Ibrutinib plus Venetoclax for the Treatment of Mantle-Cell Lymphoma. N Engl J Med. 2018 Mar 29;378(13):1211-1223.

Kemik İliği Yetmezliklerinde Lösemiye Yatkınlık

Dr. Şebnem Yılmaz
Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir

Hem edinsel aplastik anemide (EAA), hem de kalıtsal kemik iliği yetmezliklerinde (KKİY) miyelodisplastik sendrom (MDS) ve akut miyeloid lösemi (AML) gelişim riskinin arttığı bilinmektedir. İmmunsupresif tedavi verilen EAA olgularında somatik mutasyonların kazanılması ile artmış MDS/AML gelişimi olurken bu risk KKİY'lerde, özellikle de Fanconi anemisinde (FA) daha yüksektir. Birçok tanısal KKİY germline mutasyonu somatik mutasyonların ve sitogenetik değişikliklerin de eklenmesi için zemin hazırlamaktadır. Lösemik transformasyona yol açan adımlar KKİY'lerin bir kısmında daha iyi anlaşılmışken bu alanlardaki çalışmalar sürmektedir. EAA sıklıkla KKİY düşündürecek büyüme geriliği, doğumsal anomalilerin olmadığı normal çocuk ve erişkinlerde gelişmektedir, ancak iyi bilinen KKİY'lerin yanında yeni nesil dizileme ve konvansiyonel genetik dizileme ile yakın zamanlarda EAA olgularında daha önce tahmin edilenden daha sık olarak hematopoietik kök hücrelerde defekte yol açan yeni germline mutasyonların varlığı da gösterilmiştir. KİY'de kalıtsal olguların saptanması hem tedavi seçeneklerinin değerlendirilmesinde hem de MDS/AML gelişiminin izlemi için kritik önem taşımaktadır.

Edinsel aplastik anemi

EAA hematooetik kök ve öncül hücrelere otoimmun T lenfosit aracılı atağın sonucunda gelişen bir KİY'dir. ATG ve CSA sonrası remisyonda olan hastalarda klonal MDS/AML progresyonu riski %15'tir. Çalışmalar ile klonal hematopoezin EAA'de immun kaçış ve proliferasyonda artış mekanizmaları ile sık görüldüğü gösterilmiştir, önceleri bu durumun daha çok yaşlı hastalarda görülen bir geç komplikasyon olduğu düşünülmekteydi. Somatik mutasyonların sıklığı yaşla birlikte artmaktadır, ancak çocukluk çağında başlayan EAA'da da tüm ekzom dizilemesi SNP-A analizi ile olguların %67'sinde klonal hematopoez saptanmıştır. Somatik mutasyonların en sık görüldüğü genler *ASXLI, DNMT3A, BCOR/BCORL1* ve *PIGA* ve sıklıkları 1/5-1/3 arasında. *ASXLI, DNMT3A, TP53, RUNX1, CSMD1* ve *NOTCH1* gen mutasyonlarının genel sağ kalım ve ATG/CSA yanıtının daha kötü olması, klon büyüklüğünün daha fazla olması ve MDS/AML gelişim riskinde artış ile ilişkili olduğu görülmüştür. *BCOR/BCORL1* ve *PIGA* mutasyonlarında ise ekspresyon zamanla azalabilmekte ve artmış MDS/AML riskini göstermemektedir.

Fanconi anemisi

FA KİY yanında konjenital anomalilerin de sıklıkla eşlik ettiği heterojen bir hastalıktır. Şimdiye de FA'ne neden olan en az 21 gen belirlenmiştir. FA genleri tarafından kodlanan proteinlerin işlevi DNA tamirinin yanında reaktif oksijen türlerinin detoksifiye edilmesi, enerji metabolizması ve pro-enflamatuvar ve miyelosupresif sitokin dengesindedir. KİY FA'de başlıca morbidite ve mortalite nedenidir ve 40 yaşına kadar KİY'nin gelişmiş olma riski %50 dolayındadır. FA'da MDS gelişim riski genel popülasyona göre ~6600 kat daha yüksektir ve 50 yaşında kümülatif insidans %40 olarak bildirilmiştir. AML riski ise ~700 kat daha fazladır ve 40 yaşında kümülatif insidans %15-20. AML riski özellikle FANCD1/BRCA2 grubunda 10 yaşında %80'lik kümülatif insidans ile daha da fazladır. Akut lenfob-

lastik lösemi FA'da çok nadirdir. FA'da olguların büyük kısmında MDS/AML gelişiminden önce tanının konmasını sağlayacak ağırlıkta sitopeniler ortaya çıkmaktadır, ancak kanser de FA'nın ilk bulgusu olabilir. FA'de solid malignite gelişme riski 50 yaşında %16 olarak tahmin edilmektedir. MDS/AML veya bir solid tümör için verilen kemoterapi veya ışınlama ile çok ağır toksisite görülmesi FA tanısı açısından uyarıcı olabilir. FA olgularında tanı sonrasında klonal hastalık gelişimi açısından bazal bir kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi yapılarak displastik değişiklikler, blast varlığı, sitogenetik anomali ve lökomojenik genetik değişikikler açısından inceleme yapılmalıdır. Displastik değişiklik ve/veya sitogenetik anomali gelişmesi durumunda Kİ inceleme aralığı kısaltılmalıdır. Kök hücre naklinin (KHN) FA'da klonal hastalık gelişimi olmadan, progresif sitopeni varlığında endike olduğu kabul edilmektedir. Kompleks sitogenetik anomaliler, 7q-, 3q+ veya *RUNX1* mutasyonları veya dengeli translokasyonları saptanması durumunda, yüksek blast sayılı MDS ve AML gelişiminde ise mutlak KHN endikasyonu vardır.

Diskeratozis konjenita

Diskeratozis konjenitada (DK) mukokütanoz bulgular, KİY, hematolojik ve solid maligniteler için risk artışı ile karakterize olan bir telomer biyolojisi bozukluğudur. Lenfosit telomer uzunluğunun yaşa göre 1 persentilden az olması DK tanısı için yüksek oranda duyarlı ve özgündür. Telomer biyolojisi genlerindeki germline mutasyonlar ile ortaya çıkan DK'da genel popülasyona göre gözlenen/beklenen oranı MDS ve AML gelişimi için sırasıyla 2362 ve 195'tir. DK tanılı 197 hastada izlenen malignitelerin değerlendirildiği bir çalışmada 50 yaşında kümülatif %47 ağır KİY, %2 lösemi ve %11 solid kanser gelişimi gösterilmiştir.

Shwachman-diamond sendromu

Pankreatik yetmezliğin görüldüğü bir ribozomal biyoloji defekti olan Shwachman-Diamond sendromu (SDS) olgularında da MDS/AML gelişim riski artmıştır. Ağır kronik ntropeni uluslararası veritabanı SDS olgularında yıllık ~%1'lik bir MDS/AML gelişim oranı ortaya koymuştur. MDS/AML gelişimi için kümülatif risk 30 yaş için bu veritabanındaki 102 olguda %36 bulunmuştur.

Diamond-blackfan anemisi

Diamond-Blackfan anemisi (DBA) de ribozomal biyoloji defekti ile gelişmektedir ve olguların MDS, AML, kolon adenokarsinomu, osteosarkom ve kadın genital kanserleri için artmış riski bulunmaktadır. DBA veritabanında genel popülasyona göre gözlenen/beklenen oranı MDS için 352 ve AML için 29 saptanmıştır.

Ağır konjenital nötropeni

Ağır konjenital nötropeni (AKN) miyeloid gelişim için gerekli olan genlerde patojenik varyantlar nedeniyle ortaya çıkan, erken başlangıçlı, mutlak nötrofil sayısının 500/µL'nin altında olduğu ve genellikle ağır enfeksiyonların geliştiği heterojen bir hastalık grubudur. Granülosit koloni stimüle edici faktör kullanımı (G-KSF) AKN'de yaşamı tehdit eden enfeksiyonların sıklığını azaltarak sağ kalımı önemli ölçüde azaltmıştır, ancak G-KSF uygulaması aynı zamanda klonal hastalık gelişimi üzerine de etkili görünmektedir. Kümülatif MDS/AML insidansı 20 yaşında %11 ve 15 yıllık G-KSF kullanımı sonrasında %22 olarak belirlenmiştir. MDS/AML riski artışının hem yaşam süresinin uzaması ile hastalığın doğasında olan klonal hastalık gelişiminin ortaya çıkabilmesi, hem de G-KSF dozu ve veriliş süresine bağlı olabildiği düşünülmektedir. Özellikle 8 µg/kg/gün üzerindeki G-KSF'nin dozlarının en yüksek MDS/AML riski ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. AKN'de MDS/AML hem hastalığın kendisine ait etmenler, hem de zaman içinde eklenen diğer lösemi öncülü olaylara bağlı olarak gelişmektedir. Edinsel *CSF3R* mutasyonlarının AKN'de MDS/AML gelişimi ile belirgin şekilde ilişkili olduğu görülmektedir, bu mutasyonlar lösemi gelişmeyen olgularda %34 oranındayken AML gelişenlerin %78'inde bulunmuştur. *CSF3R* mutasyonunun STAT5 yolağı aktivasyonuyla DNA hasarına yol açan reaktif oksijen türlerinin oluşumunu, RAS onkogenini aktive eden mutasyonlar ve *CSFR3* geninde proliferatif avantaj sağlayan mutasyonların gelişiminin klonal transformasyona katkıda bulunduğu öne sürülmüştür *CSFR3* mutasyonları sonrasında oluşan *RUNX1* mutasyonlarının ve monozomi 7, trizomi 8, trizomi 21 gibi ek anomalilerin MDS/AML gelişimi için gerekli vuruşlardan olduğu düşünülmektedir. AKN hastalarında yılda bir kez kemik iliği aspirasyonu yapılarak sitogenetik inceleme ve *CSFR3* ve *RUNX1* mutasyon analizi yapılması, yeni mutasyon veya klon gelişimi durumunda bu tetkiklerin arasının 6 ay veya daha az olacak şekilde belirlenmesi önerilmektedir. Yüksek G-KSF dozu gerektiren veya yanıtsız olgularda ve MDS/AML gelişiminde KHN önerilmektedir.

Yeni kalıtsal kemik iliği yetmezliği sendromları

Klasik KKİY'nin dışında *GATA2, MECOM/EVI1, HOXA11, SAMD9, SAMD9L, ERCC6L2, RUNX1, SRP72* gen mutasyonları ile gelişen, sitopeniler ve MDS/AML gelişiminin görülebildiği heterojen bir hastalık grubu da bulunmaktadır.

Kaynaklar

1. Babushok DV. A brief, but comprehensive, guide to clonal evolution in aplastic anemia. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2018;2018:457–466.
2. Babushok DV, Perdigones N,. Perin JC, Olson TS, Ye W, Roth JJ ve ark. Emergence of Clonal Hematopoiesis in the Majority of Patients with Acquired Aplastic Anemia Cancer Genet. 2015;208:115–128.
3. Savage SA, Dufour C. Classical inherited bone marrow failure syndromes with high risk for myelodysplastic syndrome and acute myelogenous leukemia. Semin Hematol. 2017;54:105-114.
4. Sieff CA. Introduction to Acquired and Inherited Bone Marrow Failure. Hematol Oncol Clin North Am. 2018;32:569-580.
5. McReynolds LJ, Savage SA. Pediatric leukemia susceptibility disorders: manifestations and management. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2017;2017:242–250.
6. Rosenberg PS, Zeidler C, Bolyard AA, Alter BP, Bonilla MA, Boxer LA, ve ark. Stable long-term risk of leukaemia in patients with severe congenital neutropenia maintained on G-CSF therapy. Br J Haematol. 2010;150:196–199.
7. Touw I. Games of clones the genetic evolution of severe congenital neutropenia. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2015;2015:1-7.
8. Freedman MH, Alter BP. Risk of myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia in congenital neutropenias. Semin Hematol. 2002;39:128-33.
9. Skokowa J, Steinemann D, Katsman-Kuipers JE. Cooperativity of RUNX1 and CSF3R mutations in severe congenital neutropenia: a unique pathway in myeloid leukemogenesis. Blood. 2014;123:2229-37.
10. Fioredda F, Calvillo M, Bonanomi S, Coliva T, Tucci F, Farruggia P. Congenital and acquired neutropenias consensus guidelines on therapy and follow-up in childhood from the Neutropenia Committee of the Marrow Failure Syndrome Group of the AIEOP (Associazione Italiana Emato-Oncologia Pediatrica). Am J Hematol. 2012;87:238-43.

Dyskeratosis Congenita and Related Haematological Diseases

Profe. Inderjeet Dokal

Barts and The London School of Medicine and Dentistry, Queen Mary University of London, London, England

Dyskeratosis congenita is a multi-system syndrome exhibiting marked clinical and genetic heterogeneity. In its classical form it is characterised by muco-cutaneous abnormalities (abnormal skin pigmentation, nail dystrophy and leucoplakia), bone marrow failure and a predisposition to malignancy. Bone marrow failure is the principal cause of mortality and patients display variable features of premature aging.

Studies over the last three decades have led to significant advances with several disease genes [*DKC1* (1998), *TERC* (2001), *TERT* (2005), *NOP10* (2007), *NHP2* (2008), *TINF2* (2008), *USB1* (2010), *TCAB1* (2011), *CTC1* (2012), *RTEL1* (2013), *ACD* (2014), *PARN* (2015), *NAF1* (2016), *ZCCHC8* (2019), *NPM1* (2019), *MDM4* (2020)] having been characterized. Many of these have an important role in telomere maintenance because they encode components that are part of the telomerase holoenzyme (TERC, TERT, DKC1, NOP10, NHP2, NAF1), are important in telomerase trafficking (TCAB1), constitute the shelterin complex (ACD, TINF2), necessary for telomere replication (RTEL1, CTC1) or are required for processing of the telomere genes (ZCCHC8, PARN). Dyskeratosis congenita is therefore principally a disease of defective telomere maintenance and patients usually have very short/and or abnormal telomeres. However, it should be noted that some of the DC genes also have other important biological functions (e.g. DKC1, NOP10 and NHP2 are also important in ribosome biogenesis).

The genetic advances have also led to the unification of dyskeratosis congenita with a number of other human diseases. This includes the severe multi-system disorders Hoyeraal-Hreidarsson (1999) and Revesz syndromes as well as a subset of patients with aplastic anaemia (2002), myelodysplasia (2003), leukaemia (2009), liver disease (2009) and idiopathic pulmonary fibrosis (2007). This wide spectrum of diseases ranging from syndromic dyskeratosis congenita to subgroups of aplastic anaemia can now be regarded as principally disorders of defective telomere maintenance - "the telomeropathies" or "telomere diseases".

In the clinic this has translated into improvements in diagnosis and clinical outcomes. Patients with bone marrow failure arising primarily from defective primary telomere maintenance show good responses to drugs such as danazol rather than conventional immunosuppressive agents employed in idiopathic forms of aplastic anaemia. Genetic tests based on next generation sequencing are proving very helpful in diagnosing patients particularly those with atypical presentations. Equally, this has also brought into focus difficulties in assigning clear pathogenic status to many genetic variants that are being routinely identified in telomere genes such as *RTEL1*.

In conclusion, studies on dyskeratosis congenita and related diseases has shown the importance of telomere maintenance in human physiology including normal haematopoietic function. Defective telomere maintenance arising from germline disease variants results in a wide range of clinical phenotypes including bone marrow failure. These patients achieve a better response to danazol rather than conventional immunosuppressive therapy employed in idiopathic forms of aplastic anaemia.

References

1. Heiss NS, Knight SW, Vulliamy TJ, Klauck SM, Wiemann S, Mason PJ, Poustka A, Dokal I. X-linked dyskeratosis congenita is caused by mutations in a highly conserved gene with putative nucleolar functions. Nature Genetics 1998; 19: 32-38.
2. Knight SW, Heiss NS, Vulliamy TJ, Aalfs CM, McMahon C, Richmond P, Jones A, Hennekman RCM, Poustka A, Mason PJ, Dokal I. Unexplained aplastic anaemia, immunodeficiency, and cerebellar hypoplasia (Hoyeraal-Hreidarsson syndrome) due to mutations in the dyskeratosis congenita gene, DKC1. British Journal of Haematology 1999; 107: 335-339.
3. Vulliamy T, Marrone A, Goldman F, Dearlove A, Bessler M, Mason PJ, Dokal I. The RNA component of telomerase is mutated in autosomal dominant dyskeratosis congenita. Nature 2001; 413: 432-435.
4. Vulliamy T, Marrone A, Dokal I, Mason PJ. Association between aplastic anaemia and mutations in telomerase RNA. Lancet 2002; 359: 2168-2170.
5. Yamaguchi H, Baerlocher GM, Lansdorp PM, Chanock SJ, Nunez O, Sloand E, Young NS. Mutations of the human telomerase RNA gene (TERC) in aplastic anemia and myelodysplastic syndrome. Blood 2003; 102: 916-918.
6. Yamaguchi H, Calado RT, Ly H, Kajigaya S, Baerlocher GM, Chanock SJ, Lansdorp PM, Young NS. Mutations in TERT, the gene for telomerase reverse transcriptase, in aplastic anemia. New England Journal of Medicine 2005; 352: 1413-1424.
7. Armanios MY, Chen JJ, Cogan JD, Alder JK, Ingersoll RG, Markin C, Lawson WE, Xie M, Vulto I, Phillips JA 3rd, Lansdorp PM, Greider CW, Loyd JE.Telomerase mutations in families with idiopathic pulmonary fibrosis. New England Journal of Medicine 2007; 356: 1317-1326.
8. Alter BP, Baerlocher GM, Savage SA, Chanock SJ, Weksler BB, Willner JP, Peters JA, Giri N, Lansdorp PM. Very short telomere length by flow fluorescence in situ hybridization identifies patients with dyskeratosis congenita. Blood 2007; 110: 1439-1447.
9. Kirwan M, Vulliamy T, Marrone A, Walne AJ, Beswick B, Hillmen P, Kelly R, Stewart A, Bowen D, Schonland SO, Whittle AM, McVerry T, Gilleece M, Dokal I. Defining the pathogenic role of telomerase mutations in myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukaemia. Human Mutation 2009, 30: 1567-1573.
10. Calado RT, Regal JA, Kleiner DE, Schrump DS, Peterson NR, Pons V, Chanock SJ, Lansdorp PM, Young NS. A spectrum of severe familial liver disorders associate with telomerase mutations. PLoS One 2009; 4(11): e7926.
11. Islam A, Rafiq S, Kirwan M, Walne A, Cavenagh J, Vulliamy T, Dokal I. Haematological recovery in dyskeratosis congenita patients treated with danazol. British Journal of Haematology 2013; 62: 854-856.
12. Townsley DM, Dumitriu B, Liu D, Biancotto A, Weinstein B, Chen C, Hardy N, Mihalek AD, Lingala S, Kim YJ, Yao J, Jones E, Gochuico BR, Heller T, Wu CO, Calado RT, Scheinberg P, Young NS. Danazol Treatment for Telomere Diseases. New England Journal of Medicine 2016; 374: 1922-3191.
13. Fioredda F, Iacobelli S, Korthof ET, Knol C, van Biezen A, Bresters D, Veys P, Yoshimi A, Fagioli F, Mats B, Zecca M, Faraci M, Miano M, Arcuri L, Maschan M, O'Brien T, Diaz MA, Sevilla J, Smith O, Peffault de Latour R, de la Fuente J, Or R, Van Lint MT, Tolar J, Aljurf M, Fisher A, Skorobogatova EV, Diaz de Heredia C, Risitano A, Dalle JH, Sedláček P, Ghavamzadeh A, Dufour C. Outcome of haematopoietic stem cell transplantation in dyskeratosis congenita. British Journal of Haematology 2018; 183: 110-118.
14. Nagpal N, Wang J, Zeng J, Lo E, Moon DH, Luk K, Braun RO, Burroughs LM, Keel SB, Reilly C, Lindsley RC, Wolfe SA, Tai AK, Cahan P, Bauer DE, Fong YW, Agarwal S. Small-Molecule PAPD5 Inhibitors Restore Telomerase Activity in Patient Stem Cells. Cell Stem Cell 2020 Jun 4;26(6):896-909.e8. doi: 10.1016/j.stem.2020.03.016. Epub 2020 Apr 21.

Nodüler Lenfosit Predominant Hodgkin Lenfoma Güncel Tedaviler

Dr. Mesut Ayer

Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, İstanbul

Farklı patolojik ve klinik özellikler göstermesi nedeniyle Nodüler Lenfosit Predominat Hodgkin lenfoma (NLPHL) nadir görülen bir lenfoma türü olup Hodgkin lenfoma (HL) hastalarının %5'ni oluşturmaktadır. Vakaların çoğunluğunu orta yaşlı erkeklerin oluşturduğu (%75) hastalığın insidansı ABD'de yılda 8-9/100 bin iken Avrupa'da 2,3/100 bin kadardır. Klasik HL'dan farklı olarak siyah ırkta daha yaygındır ve bimodal yaş dağılımı göstermektedir (çocuk-adult çağı ve erişkin yaş -30/40 yaş-). Klasik Hodgkin lenfomanın (cHL) aksine, yavaş ve tekrarlayan bir seyir ile karakterizedir. Geç nüksler ve büyük B hücreli NHL (DLBCL) dönüşüm oluşabilir. Hastaların önemli kısmı indolent klinik seyir gösterir ve tanı sırasında hastaların çoğunluğu erken evrededir. Vakaların yaklaşık %75'i Ann Arbor evre I/II lenf nodu tutulumu ile sınırlıdır. Mediastinal, ekstranodal, kitlesel (Bulky) hastalık veya B semptomları nadirdir. NLPHL prognozu nispeten iyidir. Çok merkezli uzun vadeli verilere dayalı kayıtlara göre, 10 yıllık genel sağkalım, hastalığın klinik evresine ve hastalık zamanına bağlı olarak %57-99'dur. NLPHL, NLPHL'li hastaların birinci derece aile üyeleri arasında beklenenden daha yüksek sıklıkta ortaya çıktığı Finlandiya Kanser Kayıtlarında (Finnish Cancer Registry) NLPHL'li 692 hasta ve bunların 4280 birinci derece akrabasının analizinde gösterilmiştir. Birinci derece akrabalarda NLPHL, cHL ve non-Hodgkin lenfoma (NHL) sırasıyla 9, 15 ve 35 kişide teşhis edildi. Genel popülasyondan yaş, cinsiyet ve ırk uyumlu bireylerle karşılaştırıldığında, genel olarak kanser insidansı aile üyelerinde artmamışken (standartlaştırılmış insidans oranı SIR 1.1; %95 CI 1.1-1.2). NLPHL'li hastaların akrabalarında NLPHL gelişme oranı daha yüksek bulunmuştur ([SIR] 19; %95 CI 8.8-36), cHL (SIR) 5.3; %95 CI 3-8.8) ve NHL (SIR 1.9; %95 CI 1.3-2.6)

Histolojik incelemede, NLPHL'nin önemli bir morfolojik özelliği, NLPHL'nin malign bileşeni olan LP hücrelerinin (çekirdeğin patlamış mısır çekirdeğine benzemesi nedeniyle "patlamış mısır hücreleri" olarak da adlandırılır) varlığıdır. LP hücreleri büyük, genellikle tek büyük veziküler, multilobüler çekirdeğe ve belirgin fakat küçük ve genellikle periferik nükleollere sahiptir, perinükleolar halo yoktur. LP hücreleri, B hücre belirteçleri ekspresyonuna sahip germinal merkezlerdir (CD20, CD45, CD79a, PAX5, OCT2, BOB1, BCL6 için pozitif; CD15 ve CD30 için negatif). NLPHL tanısı için LP hücrelerinin varlığı gereklidir, ancak diğer hastalıklarda benzer morfolojiye sahip hücreler görülebilir. Arka plan hücreleri; küçük B lenfositleri, foliküler dendritik hücreler ve sıklıkla LP hücrelerinin etrafında rozetler oluşturan foliküler CD57+ T lenfositlerinden oluşan bir arka planda dağınık LP hücreleri ile karakterizedir. Buna karşılık, cHL histolojisi, akut ve kronik inflamatuar hücrelerin polimorf arka planında dağınık Hodgkin/Reed-Sternberg (HRS) hücreleri ile karakterize edilir.

LP hücrelerinin karakteristik immünofenotipi, NLPHL'yi cHL'den ayırmanın önemli bir yönüdür. LP hücreleri, B hücresi antijenlerini (CD19, CD20, CD22, CD79a), CD45'i (lökosit ortak antijeni) ve germinal merkez B hücresine özgü transkripsiyon faktörü BCL6'yı eksprese eder; CD15 eksprese etmezler ve nadiren CD30 eksprese ederler. Buna karşılık, cHL'nin HRS hücreleri tipik olarak CD15+, CD30+, CD45- ve CD20- tir.

Epstein Barr Virüsü NLPHL'de nadiren saptanırken, birçok cHL vakasında, özellikle mikst hücreli ve lenfositten yoksun alt tiplerde saptanır. Nadir EBV ile ilişkili NLPHL vakaları genellikle lenfositten zengin cHL'yi andıran atipik özelliklere sahiptir.

Hücre sinyalizasyonu ve sitokin üretimi LP hücrelerinin (normal GCB hücreleri gibi) büyümesi ve hayatta kalması, Ig reseptörü tarafından üretilen sinyallere ve B hücre folikülleri içindeki dendritik hücreler ve foliküler T hücreleri ile etkileşimlere bağlı görünmektedir. Buna karşılık, cHL'nin HRS hücreleri, büyüme ve hayatta kalma için Ig reseptör sinyallemesinden bağımsızdır ve bunun yerine alternatif reseptörlere (CD30 ve CD40 veya Epstein-Barr virüsü [EBV] ile ilişkili durumlarda, EBV kodlu protein) bağlıdır. LP hücreleri zengin bir proinflamatuar sitokin ve kemokin kaynağı değildir ve sonuç olarak sistemik B semptomları (ateş, terleme, kilo kaybı) tipik olarak NLPHL ile ilişkili değildir; bu, hem lokal hem de sistemik etkilere sahip olan, cHL'nin HRS hücreleri tarafından üretilen geniş inflamatuar sitokinler ve kemokinler dizisiyle de farklılık gösterir.

WHO Hematopoetik ve Lenfoid Doku Tümörleri Sınıflandırmasının 2016 revizyonuna göre, patoloji raporunda büyüme paterni varyantına dikkat edilmelidir: NLPHL vakalarının %75'i Tipik nodüler büyüme paterni gösterirken (klasik B-hücresi zengin nodüler: A veya serpiginöz: B), %25'i çevreleyen T hücrelerinin baskın olduğu yaygın infiltratlar veya nodüller ile farklı histoloji paternleri (C, D, E veya F) gösterir. Varyant histolojik paterne sahip NLPHL agresif T-hücreden zengin B hücreli lenfoma ile karışabilir ve dikkatlice ayırt edilmelidir. Tipik histolojik büyüme paterni gösteren vakaların, lokalize hastalık ve varyant histoloji paterni gösterenlere kıyasla artmış yanıt oranı ve progresyonsuz sağkalım (PFS) açısından daha iyi bir prognoz gösterebilirken; varyant histoloji, daha ileri hastalık yükü, daha yüksek genel nüks oranı ve artan erken relaps oranı ile ilişkilendirilmekle birlikte, histopatolojik büyüme paterni şimdiye kadar NLPHL tedavisinin seçimini net olarak etkilememiştir.

NLPHL'li en büyük iki hasta serisinde tanı sırasında semptom ve bulgular şu şekilde saptanmıştır: Lenfadenopati (%100), fizik muayene ile kolayca saptanabilen periferik lenf düğümlerini içeren kronik, asemptomatik bir lenfadenopati olarak ortaya çıkma eğilimindedir. Buna karşılık, merkezi lenf nodu tutulumu daha az yaygındır ve hastaların sadece %2-7'sinde bir mediastinal kitle bulunur. B semptomları (ateş, gece terlemeleri, kilo kaybı) başvuru sırasında yaygın değildir (%6-15). Organomegali de yaygın değildir, dalak tutulumu %8 ve karaciğer tutulumu %2-3'tür. Kemik iliği tutulumu nadirdir (vakaların %1-2'si olduğu tahmin edilmektedir). NLPHL tanısı konan 275 hastadan oluşan bir çalışmada, tamamen nodüler NLPHL'si olan yedi hastada kemik iliği tutulumu vardı. Özellikle, kemik iliği tutulumu olan hastalarda tipik olarak daha önce agresif hastalık veya hematolojik anormalliklerin klinik, laboratuvar, radyolojik veya morfolojik kanıtları vardı. Bu tür hastaların çoğunda, genellikle kemik iliği ve dalağı içeren T hücresi/histiyositten zengin B hücreli olmuş olabilir. Pulmoner lenfoid infiltrat olarak ortaya çıkabilen akciğer tutulumu, başvuru sırasında hastaların %1-4'ünde bildirilmiştir. Kemik- İskelet tutulumu hastaların %1-3'ünde bildirilmiştir.

NLPHL'nin klinik evrelemesi, Cotswolds modifikasyonu ile Ann Arbor evrelemesine dayalı Lugano sınıflamasına dayanmaktadır. Risk grupları genellikle cHL'den tahmin edilir. Alman Hodgkin Çalışma Grubuna (GHSG) üç olumsuz kriter içeren bir prognostik ölçek önermiştir. Risk faktörleri: erkek cinsiyet (2 puan); düşük serum albümini (1 puan) ve varyant büyüme paterni C–F (1 puan). Buna göre hastalar üç risk grubuna ayrılır: düşük (0-1 puan); orta (2 puan); ve yüksek (3-4 puan), 5 yıllık PFS'ler sırasıyla %95, %88 ve %69 olarak öngörülmüştür. Varyant histopatolojik büyüme paterni bağımsız bir prognostik faktördür ancak histopatolojik büyüme paterni şimdiye kadar NLPHL tedavisinin seçimini etkilemediği görülmektedir. Ayrıca 45 yaş üstü, ileri evre, düşük hemoglobin seviyesi ve sistemik semptomlar da olumsuz faktörler olarak kabul edilir. Agresif B hücreli lenfoma dönüşüm riski 10 yılda yaklaşık %7, gözlem ve 20 yıllık NLPHL takibinde %31 olarak saptanmıştır. Agresif lenfomaya dönüşüm riski kitlesel hastalık ve dalak tutulumunda daha yüksektir. Dönüşüm takip sırasında; herhangi bir nükste veya ilk NLPHL tanısından on yıllar sonra bile ortaya çıkabileceğinden, nüks şüphesi olduğunda yeniden biyopsi gereklidir.

Günlük klinik uygulamada, yeni teşhis edilen NLPHL için tedavi türü, hastalık evresine ve risk faktörlerine göre sınıflandırılır. Üç grup ayırt edilir: kitlesel olmayan (<10 cm)/ risk faktörü taşımayan **erken evre NLPHL; orta risk grubu erken evre hastalık** ve **ileri evre hastalık**. Kitlesel olmayan erken evre (non bulky early satge) NLPHL, hastalıkla ilişkili semptomları ve organ hasarı olmayan evre I veya II hastalıktır. Ann Arbor ölçeğine göre evre III ve IV ileri evre (advanced) NLPHL olarak tanımlanır. Erken evre orta risk grubu (intermediate) ise risk faktörü taşıyan erken evre hastaları kapsamaktadır (Şekil 1).

Tedavi

Risk faktörü taşımayan erken evre (IA-IIA) NLPHL

ESMO'nun bu hasta grubu için standart tedavi önerisi ISRT 30 Gy dir. Kombine tedavi modalitesi (CMT) (KT+RT) ile karşılaştırıldığında klinik risk faktörleri olmayan evre IA NLPHL hasta grubunda bu konuyu ele alan en büyük çalışma GHSG tarafından yapılmıştır. Yapılan retrospektif analizler tutarlı bir şekilde bu yaklaşımın eşit derecede etkili ve daha az toksik olduğunu göstermiştir. Hastalar tedavi olarak CMT (n=72), genişletilmiş alan (Extended Field,EF) RT (n=49) veya tutulu alan (involved field, IF) RT (n=18) almıştır. 8 yıllık takipte progresyonsuz sağkalım (PFS) ve genel sağkalım (OS) oranları tüm tedavi grupları için karşılaştırılabilir bulunmuştur (CMT: PFS %88,5 ve OS %98,6; genişletilmiş alan RT: PFS %84,3 ve OS %95,7; ilgili alan RT: PFS %91.9 ve OS %99.0). CMT alan hastalarda sıklıkla grade III/IV akut toksisite görülmüştür. ABD'de yürütülen 93 hastayı kapsayan başka bir analizde de tek başına RT alan sınırlı evre NLPHL'li. 10 yıllık PFS ve evre IA hastalar için OS oranları %89 ve %96 idi. GHSG çalışmasıyla uyumlu olarak, PFS ve OS, tutulu alan RT'si olan hastalar ile RT alan hastalar arasında farklılık göstermedi.

RT alanın daraltılmasının hastalık kontrolü kaybı olmadan mümkün olup olmadığına dair soruya cevap olarak; genişletilmiş alan RT (EFRT) (n=9), tutulu alan RT (IFRT) (n=13) ve ilgili bölge RT (ISRT) (n=14) toplam 36 hasta ve medyan 2,6 yıllık takibi içeren bir analiz yapılmıştır. Tüm gruplar değerlendirildiğinde RT alanından bağımsız olarak hastalık kontrolünün iyi olduğu görülmüştür. Bu nedenle, ilgili alan RT (ISRT) tek başına risk faktörü taşımayan evre IA NLPHL hastalar için muhtemelen yeterlidir. Ancak çalışmanın düşük hasta sayısı ve kısıtlı süre (medyan 2,6 yıl) takipli olması nedeniyle nihai sonuçlara varmak zordur.

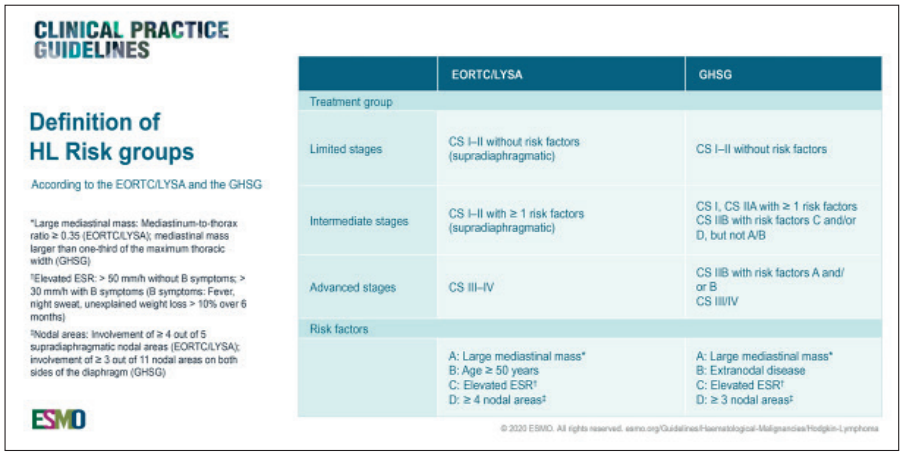
Bununla birlikte bu hasta grubunda seçilmiş olgularda lenf nodunun tamamen çıka-

rılmasının ardından tedavisiz olarak sadece gözleme alınması uygulanabilir. Bu seçilmiş grup için yapılan retrospektif analizde 10 yıllık sağkalım (OS) oranı %91 olarak saptanmıştır.

Risk faktörleri olmayan evre IA NLPHL hasta grubunda grubunda tek başına Anti-CD20 monoklonal antikor (Rituximab) tedavisinin (standart doz, haftada bir kez toplam 4 uygulama) etkinliğinin araştırıldığı 28 hastalık faz II GHSG çalışmasında tüm hastalar tedaviye yanıt vermekle birlikte uzun dönem hastalık kontrol oranı zayıf bulunmuştur (10 yıllık PFS %51,1). Relaps gelişen bu hastalarda kurtarma tedavileri ile başarı sağlanmıştır (10 yıllık OS %91).

Sonuç olarak bu hasta grubunda önerilen ISRT 30 Gy standart tedaviye alternatif olarak lenf nodu total rezeksiyonu+gözlem ve Anti-CD20 monoklonal antikor (Rituximab) monoterapisi alternatif seçenek olarak düşünülebilir.

NLPHL büyük oranda indolent seyir ve iyi bir sağkalım sağlandığı için tedavi kararı verirken etkinlik ile akut veya uzun dönem toksisite arasında bir dengeyi gözetmek gerektirmektedir. **Erken evre ve risk faktörü taşımayan hastalarda** (evre IA) tek başına sınırlı alan RT 30Gy mükemmel bir hastalık kontrolü sağlarken toksisite riskini de azalmaktadır. **Evre IA dışında kalan erken evre hastalarda** (evre IA dışında olup risk faktörü taşımayan hastalar) kısa KT (2 kür ABVD) ve ardından sınırlı alan RT 20 Gy tedavisi yeterli olmaktadır. **İntermidate hasta grubunda** (≥1 risk faktörü taşıyan Eve IA, IIA veya bulky ve/veya ekstranodal hastalık taşımayan, yüksek sedimentasyon ve/veya ≥3 nodal alan olan hastalar) kısa KT (4 kür ABVD) sonrasında sınırlı alan RT 30 Gy tedavi ile iyi bir hastalık kontrolü sağlanırken kabul edilebilir bir toksisite profili sunmaktadır. **İleri evre hastalarda** (yüksek hastalık yükü, varyant histoloji, karaciğer ve dalak tutulumu olan hastalar) kombine tedavi modalitesi uygulanması düşünülmelidir. Bu hasta grubunda diğerleri için kullanılan ABVD tedavisi uygun bir


CLINICAL PRACTICE GUIDELINES

Definition of HL Risk groups

According to the EORTC/LYSA and the GHSG

*Large mediastinal mass: Mediastinum-to-thorax ratio ≥ 0.35 (EORTC/LYSA); mediastinal mass larger than one-third of the maximum thoracic width (GHSG)

†Elevated ESR: > 50 mm/h without B symptoms; > 30 mm/h with B symptoms (B symptoms: Fever, night sweat, unexplained weight loss > 10% over 6 months)

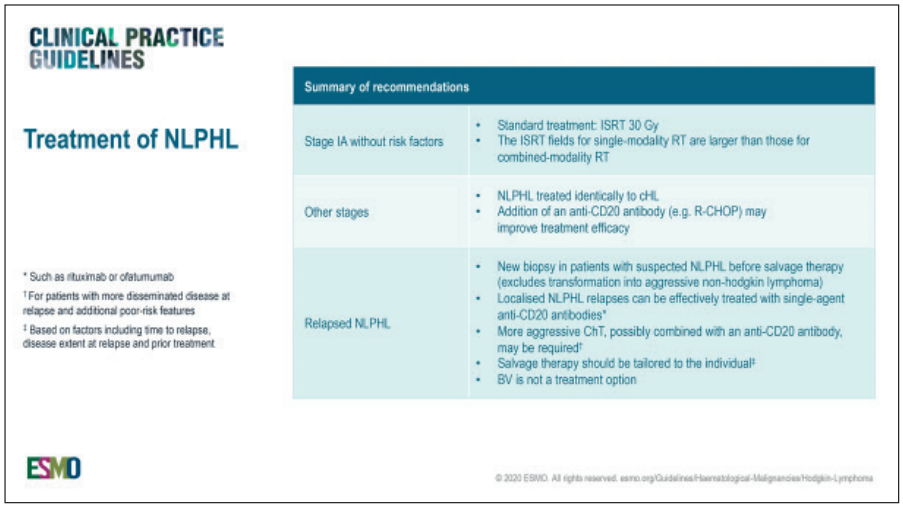
‡Nodal areas: Involvement of ≥ 4 out of 5 supradiaphragmatic nodal areas (EORTC/LYSA); involvement of ≥ 3 out of 11 nodal areas on both sides of the diaphragm (GHSG)

	EORTC/LYSA	GHSG
Treatment group		
Limited stages	CS I–II without risk factors (supradiaphragmatic)	CS I–II without risk factors
Intermediate stages	CS I–II with ≥ 1 risk factors (supradiaphragmatic)	CS I, CS IIA with ≥ 1 risk factors CS IIB with risk factors C and/or D, but not A/B
Advanced stages	CS III–IV	CS IIB with risk factors A and/or B CS III/IV
Risk factors		
	A: Large mediastinal mass* B: Age ≥ 50 years C: Elevated ESR† D: ≥ 4 nodal areas‡	A: Large mediastinal mass* B: Extranodal disease C: Elevated ESR† D: ≥ 3 nodal areas‡

ESMO

© 2020 ESMO. All rights reserved. esmo.org/Guidelines/Haematological-Malignancies/Hodgkin-Lymphoma

Şekil 1. ESMO NLPHL risk sınıflaması ve evreleme.


CLINICAL PRACTICE GUIDELINES

Treatment of NLPHL

Summary of recommendations	
Stage IA without risk factors	• Standard treatment: ISRT 30 Gy • The ISRT fields for single-modality RT are larger than those for combined-modality RT
Other stages	• NLPHL treated identically to cHL • Addition of an anti-CD20 antibody (e.g. R-CHOP) may improve treatment efficacy
Relapsed NLPHL	• New biopsy in patients with suspected NLPHL before salvage therapy (excludes transformation into aggressive non-hodgkin lymphoma) • Localised NLPHL relapses can be effectively treated with single-agent anti-CD20 antibodies* • More aggressive ChT, possibly combined with an anti-CD20 antibody, may be required† • Salvage therapy should be tailored to the individual‡ • BV is not a treatment option

* Such as rituximab or ofatumumab

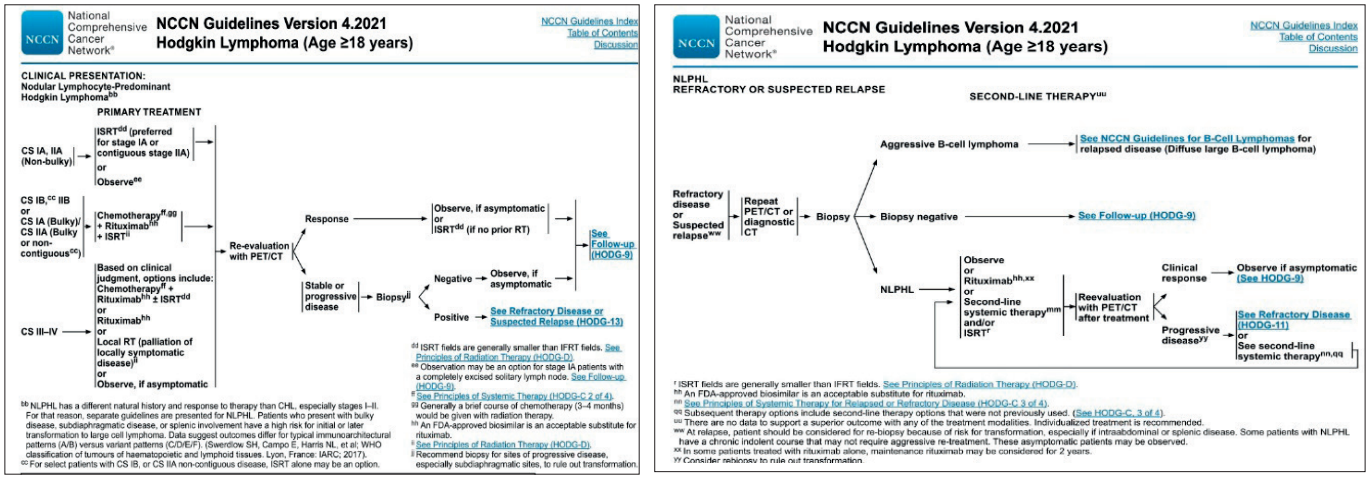
† For patients with more disseminated disease at relapse and additional poor-risk features

‡ Based on factors including time to relapse, disease extent at relapse and prior treatment

ESMO

© 2020 ESMO. All rights reserved. esmo.org/Guidelines/Haematological-Malignancies/Hodgkin-Lymphoma

Şekil 2. ESMO NLPHL tedavi önerileri



Şekil 3. NCCN NLPHL tedavi önerileri

seçenek olarak görülmemektedir. İlk sıra tedavi seçeneği olarak escaleted BEACOPP (4-6 kür) ya da alternatifi olarak RCHOP (6 kür) daha uygun bir tedavi kararı olacaktır. **Nüks hastalarda**, tedavi kararı verirken hastalığın nüks zamanı (erken/geç), hastanın yaşı, sahip olduğu ek hastalıklar ve performans durumu, nüks sırasındaki hastalık yükü ve tutulan alanların genişliği gibi parametreleri göz önünde tutmak gereklidir. Ayrıca hastalığın agresif B hücreli lenfomaya transformasyonu yönünden de dikkatlice değerlendirmek yerinde olacaktır. Transforme hasta grubunda RCHOP veya yüksek doz KT eşliğinde otolog kök hücre tedavileri uygun seçenek olarak görülmektedir (Şekil 1,2,3,4).

Kaynaklar

1. Ewa Paszkiewicz-Kozik.Management of nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: recommendations and unresolved dilemmas Acta Haematologica Polonica 2021 Number 4, Volume 52, pages 314–319

Figure 1

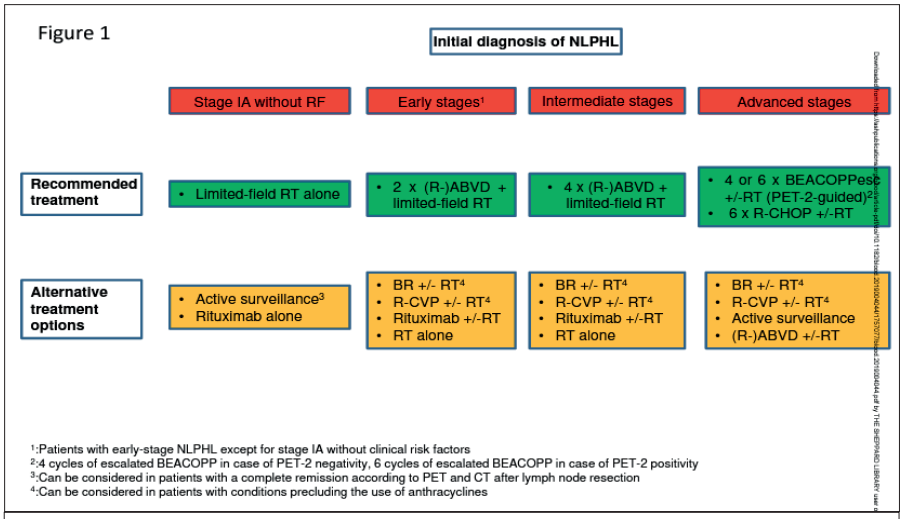
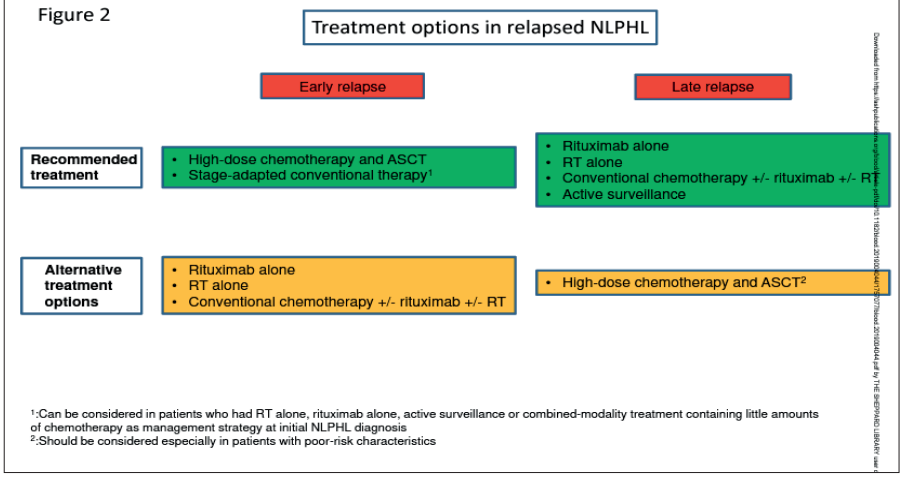


Figure 2



Şekil 4 Dennis A. Eichenauer, Andreas Engert; Blood 2020; 136 (26): 2987–2993.

2. Dennis A. Eichenauer, Andreas Engert; How I treat nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma. Blood 2020; 136 (26): 2987–2993.
3. D. A. Eichenauer , B. M. P. Aleman , M. Andre´, M. Federico , M. Hutchings , T. Illidge, A. Engert & M. Ladetto, Hodgkin lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 29 (Supplement 4): iv19–iv29, 2018.
4. Eichenauer DA, Plutschow A, Fuchs M, et al. Long-Term Course of Patients With Stage IA Nodular Lymphocyte-Predominant Hodgkin Lymphoma: A Report From the German Hodgkin Study Group. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2015;33(26):2857-2862.
5. Eichenauer DA, Fuchs M, Pluetschow A, et al. Phase 2 study of rituximab in newly diagnosed stage IA nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: a report from the German Hodgkin Study Group. Blood. 2011;118(16):4363-4365.
6. Behringer K, Goergen H, Hitz F, et al. Omission of dacarbazine or bleomycin, or both, from the ABVD regimen in treatment of early-stage favourable Hodgkin's lymphoma (GHSG HD13): an open-label, randomised, non-inferiority trial. Lancet. 2015;385(9976):1418-1427.
7. Nogova L, Reineke T, Eich HT, et al. Extended field radiotherapy, combined modality treatment or involved field radiotherapy for patients with stage IA lymphocyte-predominant Hodgkin's lymphoma: a retrospective analysis from the German Hodgkin Study Group (GHSG). Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology. 2005;16(10):1683-1687.
8. Wilson MR, Bagguley T, Smith A, et al. Frontline management of nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma - a retrospective UK multicentre study. British journal of haematology. 2019;186(6):e214-e217.
9. Fanale MA, Cheah CY, Rich A, et al. Encouraging activity for R-CHOP in advanced stage nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma. Blood. 2017;130(4):472-477.

Yeni Tanı, Genç, İleri Evre Hodgkin Lenfomada Tedavi

Doç. Dr. Deniz Gören Şahin
Florence Nigtingale Hastanesi, İstanbul

Hodgkin lenfoma tanılı ve ileri evre hastalığı olan hastalarda (evre IIB-IV), temel amaç, bir taraftan kalıcı remisyon sağlanan hasta sayısını arttırmak, diğer yandan da tedavilerin uzun vadeli yan etki olasılıklarını minimale indirgemeye çalışmaktır. Önceki yıllarda kullanılmış olan MOPP protokolü (nitrogen mustard, vincristine, procarbazine, prednisone) etkin bir tedavi olduğunu göstermiş olsa da, yaklaşık %30 kadar vakanın yine de progrese olması ve uzun dönem yan etkileri dolayısıyla yeni kemoterapi kombinasyon tedavileri gereksinimi ortaya çıkmıştır.[1] Takiben geliştirilen ABVD protokolü (doxorubicin, bleomycin, vinblastine, dacarbazine), MOPP ile çeşitli şekillerde (alterne, hibrit vs) karşılaştırılmış ve sonuçta etkinlik, göreceli uygulama kolaylığı ve kabul edilebilir yan etki profiline bağlı olarak ilerlemiş HL hastalarında tercih edilen tedavi olarak kullanılmaya başlanmıştır. Takiben toksisite endişesi ile Stanford V rejimi geliştirilmiştir. Bu rejim her iki kombinasyon tedavisinin bazı ilaçlarının daha kısa ve yoğun bir doz ile verilmesini içermektedir. Genel olarak 5 yıllık sağkalımda %90 üzeri sonuçların elde edildiği gösterilmiştir. Hoskin ve ark.[2] yaptıkları randomize prospektif bir çalışmada ileri evre Hodgkin hastalığında ABVD ve Stanford V rejimlerini karşılaştırmışlardır. Genel yanıt oranları Stanford V için %91 ve ABVD için %92 bulunmuş olup çalışmada 4,3 yıllık medyan takip sırasında, öngörülen 5 yıllık PFS ve genel sağkalım (OS) oranlarında bir fark olduğuna dair bir kanıt saptanmamıştır (ABVD için sırasıyla %76 ve %90; sırasıyla %74 ve %92, Stanford V için). ABVD için daha fazla pulmoner toksisite rapor edilirken, diğer toksisiteler Stanford V ile daha sık olarak izlenmiştir. ECOG (E2496) ABVD rejimini Stanford V ile karşılaştıran faz 3 bir diğer çalışma olup, ABVD için %73 ve Stanford V için %69'luk tam remisyon ve klinik tam remisyon oranları ile iki kol arasında genel yanıt oranında anlamlı bir fark saptanmamıştır.[3] Bu çalışmadaki 6,4 yıllık medyan takipte, 5 yıllık FFS ABVD için %74 ve Stanford V için %71 olarak bulunmuştur.

İleri evre Hodgkin tedavisinde kullanılmak üzere geliştirilen bir diğer kemoterapi rejimi ise doz ayarlı BEACOPP (bleomycin, etoposide, doxorubicin, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine ve prednisone)'dır. GHSH grubunun en son yayınlanan 10 yıllık takip sonuçlarının verildiği HD9 çalışmasında, ileri evre Hodgkin lenfomalı (HL) 1196 hastada BEACOPP kemoterapi rejiminin iki farklı dozu (standart ve escale) karşılaştırılmıştır[4]. Median takip süresinin 111 ay olduğu çalışmada 10 yılda, COPP/ABVD (grup 1), BEACOPP standart doz (grup 2) ve escale BEACOPP (Grup 3) kollarında, FFTF (freedom from treatment failure) sırasıyla %64, %70 ve %82 iken, toplam sağkalım (OS) yine sırasıyla %75, %80 ve %86 olarak saptanmıştır (P<0,001). Bu çalışmanın sonuçları cesaret verici olmakla birlikte, escale BEACOPP ile tedavi edilen hastalarda akut miyeloid lösemi veya miyelodisplastik sendromun daha sık görülmesi önemli bir detay olarak belirtilmelidir. Takiben İtalyan grubunun yaptığı çalışmada, 307 ileri evre Hodgkin lenfoma tanılı hastada 6 kür ABVD, 4 kür escale BEACOPP+ 2 kür standart BEACOPP ve 6 kür CEC kemoterapi rejimleri karşılaştırılmıştır[5]. Bu çalışmada 5 yıllık genel sağkalım benzer olup sırasıyla %84, %92 ve %91 idi. BEACOPP ve CEC tedavi rejimleri, ABVD'den daha yüksek grade 3-4 nötropeni insidansı ile birlikteydi (P =0,016). Ayrıca BEACOPP rejimi ile ABVD ve CEC'den daha şiddetli enfeksiyon oranları gözlenmiştir (P<0,003). Sonuçta BEACOPP ile tedavi edilen hastalarda daha fazla toksisite görülmüş, ancak yüksek riskli hastalarda BEACOPP'ın ek faydasının da olduğu izlenmiştir.

Toksisitesi yüksek olan bu rejimin optimal siklus sayısını saptayabilmek için yapılan çalışmalardan biri olan HD15 çalışmasında;

18-60 yaşları arasında yeni tanı almış ileri evre Hodgkin lenfomalı 2182 hasta, 8 siklus escale BEACOPP, 6 siklus escale BEACOPP veya 8 siklus BEACOPP (14) gruplarına randomize edilmişlerdir.[6] Üç grupta genel sağkalım sırasıyla %91,9, %95,3 ve %94,5 idi ve 6 siklus BEACOPP ile 8 kür ile karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı olarak daha iyiydi. Sonuçta;

6 siklus escale BEACOPP ve ardından PET kılavuzluğunda radyoterapi ile tedavi, aynı kemoterapi rejiminin 8 siklusuna göre daha az toksikti ve daha efektif FFTF sonuçları ile birlikteydi. Takiben ileri evre Hodgkin lenfomada ABVD ve BEACOPP'nin randomize bir karşılaştırması rapor edildi.[7] Yüksek riskli Hodgkin lenfomalı 331 hastada tedaviye gerekli ise lokal radyoterapi de eklendi. Rezidüel veya ilerleyici hastalığı olanlar daha sonra kök hücre transplantasyonu dahil kurtarma tedavisi ile tedavi edildiler. Bu çalışmada freedom from first progression sonuçları ABVD ile tedavi edilen hastalardaki %73'e kıyasla BEACOPP grubunda %85 ile daha iyiydi. (P = .004). Ciddi yan etkiler ise hastalarına göre BEACOPP hastalarında daha sıktı. Bu sonuçlar bazı hastalarda başlangıç tedavisinin tüm hastalarda çok agresif olmasının gerekmeyebileceğini, çünkü nüks edenlerin daha sonraki yoğun tedavi ile kurtarılabileceğinin öne sürmesine yol açmıştır.

Diğer yandan tedavinin yoğunlaştırılmasından veya tedavi şiddetinin azaltılmasından fayda görebilecek hastaları belirlemek için PET taramaları kullanılmaya başlanmıştır.[8] Bu çalışmada, ileri evre Hodgkin lenfomalı 1214 hasta, iki kür ABVD kemoterapisi sonrası interim PET ile tarandı ve negatif taramalı hastalar (Deauville 1-3), 4 kür daha ABVD veya AVD'ye (bleomisin olmadan) randomize edilmişti. PET taraması pozitif olan hastalar (Deauville 4, 5) ise ya 4 kür BEACOPP-14 ya da 3 kür escale BEACOPP ile tedavinin yoğunlaştırılmasının ardından tekrar PET ile tarandılar. Bu tarama negatifse, hastalar tedaviyi 2 kür BEACOPP-14 veya 1 escale BEACOPP döngüsü ile tamamladılar. Negatif interim PET taraması olan hastalarda, ABVD grubunda 3 yıllık progresyonsuz sağkalım oranı ve genel sağkalım oranı sırasıyla %85,7 ve %97,2 iken, AVD grubunda karşılık gelen oranlar %84.4 ve %97,6 idi. Ayrıca respiratuvar yan etkilerin görülme sıklığı ABVD kolunda anlamlı yüksek izlenmişti. Çalışmanın bu kolundan elde edilen sonuç, negatif bir interim PET taramasından sonra ABVD rejiminden bleomisinin çıkarılmasının, devam eden ABVD ile görülenden daha düşük bir pulmoner toksisite insidansı ile sonuçlandığı, ancak önemli ölçüde bir etkinlik kaybının söz konusu olmadığı şeklinde idi. Çalışmanın devam eden kolunda ise pozitif interim PET taraması olan 174 hastada, tedavinin BEACOPP'a yoğunlaştırılması sonucu, hastaların %74,4'ünde tedavi sonunda PET taramasında negatifleştiği izlenmişti. Bu grupta, 3 yıllık progresyonsuz sağkalım oranı %67,5 ve genel sağkalım oranı %87,8 idi. Bu sonuç da ileri evre Hodgkin lenfomada yoğunlaştırılmış tedavi yaklaşımının sonuçları olumlu etkileyebileceğini ve yanıta göre uyarlanmış tedaviyi destekleyebileceğini düşündürmektedir.

İleri evre Hodgkin hastalığının tedavisinde başlangıç tedavinin bir parçası olarak otolog naklin rolü de araştırılmış ve 4kür doksorubisin içeren tedavi sonrası tam veya kısmi remisyon sağlayan kötü prognostik kriterlere sahip hastalarda otolog nakil ile erken tedavi yoğunlaştırma planının yararı gösterilememiştir.[9] Güncel tek merkezli retrospektif çalışmalardan birinde ise; evre III-IV, IPS ≥3 olan ve interim PET/BT'de Deauville'i 3'den fazla olan 89 HL hastası analiz edilmiştir. Hastaların 45 tanesi otolog nakil, 44 hasta 2 kür DHAP kemoterapisi almıştır. Sonuçta; otolog nakil yapılan hastaların 3 yıllık genel sağkalımı %91,1 ve kemoterapi alan hastalarınki %72,7 (P = 0.025) olarak saptanmıştır. Otolog grubundaki hastaların 3 yıllık progresyonsuz sağkalımı %88,9 iken kemoterapi grubundaki hastalar için bu oran %70,5 (P = 0.017) idi. Bu çalışmada hiçbir hasta otolog nakilden kaynaklanan bir toksisite nedenli kaybedilmemiş ve otolog ve kemoterapi grupları arasında ikincil malignite oranları açısından da fark saptanmamıştır.[10] Özel seçili hasta gruplarında otolog naklin yerinin ilk basamak tedavide değerlendirildiği yeni çalışmalar gerekli görünmektedir.

Bir diğer tedavi stratejisi ise yeni jenerasyon ilaçlar olabilir. Buna örnek olarak

Brentuksimab vedotin'in (BV), kemoterapi ile kombinasyonları verilebilir. Bu tedavi başlangıçta ABVD ile kombine edilmiş ve daha sonra bir faz I çalışmada bleomisin yerine konulmuştur.[11] Bu çalışmada, BV+ABVD alan 22 hastanın %95'inde ve BV+AVD alan 25 kişinin %96'sında ilk basamak tedavide tam yanıtlar elde edilmiştir. Ancak BV'nin bleomisin ile kombinasyonu sonucu gelişen ciddi pulmoner toksisite sonrası iki ilacın birlikte kullanımı kontrendike olarak tanımlanmıştır. Takiben NEJM'da yayınlanan randomize faz 3 çalışma ile BV+AVD ve ABVD karşılaştırılmış ve 2 yıllık modifiye progresyonsuz sağkalım, ABVD ile %77,2, BV+AVD ile %82,1 saptanmıştır.[12] Bu çalışmada tam yanıt oranı, genel yanıt oranı ve olaysız sağkalım da BV+AVD lehine eğilim göstermiş olup araştırmacılar, iler evre Hodgkin tedavisi için nu tedavinin ilk basamakta yeni ve güçlü bir seçenek olduğu sonucunu vurgulamışlardır.

Yeni jenerasyon ilaçlar içerisinde bir başka popüler grup anti-PD1 antikorlarıdır. Güncel çalışmalarda yeni tanı, ve ileri HL hastalarının tedavisinde ilk sıra tedaviye ilaveten kullanılmışlardır. Karşılaştırmalı çalışmalar olmamakla birlikte nivolumab'ın AVD tedavisine eklendiği Faz 2 CheckMate 205 çalışmasında[13] ve pembrolizumab'ın ilk basamakta tedaviye eklendiği bir diğer faz 2 çalışmada da[14], bu tedavilerin gelecek vaad ettikleri ve kullanımlarının etkin olduğu öngörüsü oluşmuştur. Diğer yandan bu tedavilerin standart tedaviler ile karşılaştırmalı çalışmalarının olmayışı kullanımlarını bu seviyede kısıtlamaktadır.

Sonuç olarak ABVD kemoterapisi genel olarak ileri evre HL'li hastalar için en yaygın kullanılan tedavi olmaya devam etmektedir. Bununla birlikte, ilerlemiş hastalığı ve birden fazla kötü prognostik faktörü olan hastalarda, escale BEACOPP gibi yoğun doz rejimleri düşünülebilir. Bu tedavilere yeni jenerasyon ilaçların eklenmesi, sonuçları arttırıyor görünmektedir. Yukarıda belirtildiği üzere BV+AVD kemoterapisi de artık evre III/IV hastalığı olan hastalar için standart bir yaklaşımdır ve aynı popülasyonda AVD'ye nivolumabın eklenmesi de oldukça umut verici görünmektedir. Bunun ötesinde halen devam eden SWOG1826 gibi brentuximab ve nivolumab'ın kemoterapi kombinasyonlarının karşılaştırmalı çalışmalarının sonuçları, bu hastaların tedavilerindeki yol haritasının netleştirilmesi adına kanıta dayalı tıp verileri açısından yönlendirici olacaktır.

Kaynaklar

1. Longo DL, Young RC, Wesley M et al. (1986) Twenty years of MOPP therapy for Hodgkin's disease. J Clin Oncol 4 (9):1295-1306. doi:10.1200/JCO.1986.4.9.1295
2. Hoskin PJ, Lowry L, Horwich A et al. (2009) Randomized comparison of the stanford V regimen and ABVD in the treatment of advanced Hodgkin's Lymphoma: United Kingdom National Cancer Research Institute Lymphoma Group Study ISRCTN 64141244. J Clin Oncol 27 (32):5390-5396. doi:10.1200/JCO.2009.23.3239
3. Gordon LI, Hong F, Fisher RI et al. (2013) Randomized phase III trial of ABVD versus Stanford V with or without radiation therapy in locally extensive and advanced-stage Hodgkin lymphoma: an intergroup study coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group (E2496). J Clin Oncol 31 (6):684-691. doi:10.1200/JCO.2012.43.4803
4. Engert A, Diehl V, Franklin J et al. (2009) Escalated-dose BEACOPP in the treatment of patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: 10 years of follow-up of the GHSG HD9 study. J Clin Oncol 27 (27):4548-4554. doi:10.1200/JCO.2008.19.8820
5. Federico M, Luminari S, Iannitto E et al. (2009) ABVD compared with BEACOPP compared with CEC for the initial treatment of patients with advanced Hodgkin's lymphoma: results from the HD2000 Gruppo Italiano per lo Studio dei Linfomi Trial. J Clin Oncol 27 (5):805-811. doi:10.1200/JCO.2008.17.0910
6. Engert A, Haverkamp H, Kobe C et al. (2012) Reduced-intensity chemotherapy and PET-guided radiotherapy in patients with advanced stage Hodgkin's lymphoma (HD15 trial): a randomised, open-label, phase 3 non-inferiority trial. Lancet 379 (9828):1791-1799. doi:10.1016/S0140-6736(11)61940-5
7. Viviani S, Zinzani PL, Rambaldi A et al. (2011) ABVD versus BEACOPP for Hodgkin's lymphoma when high-dose salvage is planned. N Engl J Med 365 (3):203-212. doi:10.1056/NEJMoa1100340
8. Johnson P, Federico M, Kirkwood A et al. (2016) Adapted Treatment Guided by Interim PET-CT Scan in Advanced Hodgkin's Lymphoma. N Engl J Med 374 (25):2419-2429. doi:10.1056/NEJMoa1510093
9. Federico M, Bellei M, Brice P et al. (2003) High-dose therapy and autologous stem-cell transplantation versus conventional therapy for patients with advanced Hodgkin's lymphoma responding to front-line therapy. J Clin Oncol 21 (12):2320-2325. doi:10.1200/JCO.2003.11.103
10. Gao L, Xiang X, Zhang C et al. (2019) Upfront autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients with high-risk stage III to IV Hodgkin lymphoma: a multicenter retrospective cohort study. Hematology 24 (1):225-231. doi:10.1080/16078454.2018.1555024
11. Younes A, Connors JM, Park SI et al. (2013) 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 14 (13):1348-1356. doi:10.1016/S1470-2045(13)70501-1
12. Connors JM, Jurczak W, Straus DJ et al. (2018) Brentuximab Vedotin with Chemotherapy for Stage III or IV Hodgkin's Lymphoma. N Engl J Med 378 (4):331-344. doi:10.1056/NEJMoa1708984
13. Ramchandren R, Domingo-Domenech E, Rueda A et al. (2019) Nivolumab for Newly Diagnosed Advanced-Stage Classic Hodgkin Lymphoma: Safety and Efficacy in the Phase II CheckMate 205 Study. J Clin Oncol 37 (23):1997-2007. doi:10.1200/JCO.19.00315
14. Allen PB, LaCasce AS (2019) Evidence-Based Minireview: What is the optimal timing of anti-PD-1 antibodies in relapsed classical Hodgkin lymphoma? Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2019 (1):249-251. doi:10.1182/hematology.2019000077

Geç Nüks Klasik Hodgkin Lenfoma

Doç. Dr. Özgür Mehtap
Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kocaeli

HL, özellikle erken teşhis ve tedavi edilirse, en iyi tedavi edilebilen kanser türlerinden biridir. Evreye ve risk faktörü profiline bağlı olarak, HL'li hastaların %90'ına kadarı, radyoterapi, kemoterapi veya bunların kombinasyonlarını içeren ilk standart tedaviden sonra tam remisyona ulaşır. Son çalışmalar, ilerlemiş HL'li hastaların bile yaklaşık %90'lık 5 yıllık sağkalım oranlarına sahip olduğunu göstermiştir. Yine de, hastaların yaklaşık üçte biri birinci basamak tedaviye yanıt vermeyecek veya daha sonra nüks edecektir.

HL'nin nüksetmesi genellikle tedavinin tamamlanmasından sonraki ilk 5 yıl içinde ortaya çıkar, 3 yıl sonra bir azalma eğilimi vardır ve hastaların sadece küçük bir kısmı 5 yıl sonra nüks eder. Literatür verilerine göre sadece %3-8 HL hastaları 5 yıl sonra nüks etmektedir. Geç nüks nadir olduğundan,nüks riski ile korelasyonu gösteren tutarlı prognostik parametreler yoktur. Geç nüks riskinin artmasının erkek cinsiyet, B semptomlarının varlığı, mediastinal tutulum, tanı anında >30 yaş, başlangıç tedavisinin türü ve ileri evre ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Nüks aynı başlangıç lokalizasyonunda veya farklı yerlerde ortaya çıkabileceğinden, çok geç relapsın tamamen yeni ve klonal olarak ilişkisiz sekonder neoplazi mi yoksa primer tümörden kaynaklanan gerçek relaps mı (HL reaktivasyonu) olduğu belirsizliğini korumaktadır. Hem genetik hem de çevresel faktörler, "tekrarlayan" hastalığı olan hastalarda ikinci bir klonal olarak ilişkisiz HL riskini artırabilir. İmmünoglobulin ağır zincir (IgH) gen fragman uzunluklarının analizi, geç nükslerin klonal olarak ilişkisiz neoplazmalar veya primer tümörün nüksleri olabileceğini göstermiştir. Sonuç olarak bu, bu hasta grubunda optimal terapötik yaklaşım hakkında ikilemi gündeme getirebilir - geç nükslü tüm hastalarda agresif stratejilerin uygulanması gerekli midir? - klonal olarak ilişkisiz nükseden HL, daha az yoğun terapötik yaklaşımlar (konvansiyonel kemoterapi veya RT) için aday olabilir. Ancak yine de nüksün standart tedavisi, yüksek doz kemoterapi ve ardından şartlandırma rejimi ve otolog kök hücre naklidir. Hastaların azınlığı geç nüks, önceki tedavi ve hastalığın yaygınlığına bağlı olarak, yeni tanı almış HL hastalarında bazı geleneksel tedavi rejimleri kullanılarak tedavi edilebilir. Uzun hastalıksız aralıkları ve diğer olumlu özellikleri olan seçilmiş hastalarda, ikinci basamak tedavi seçimi bireyselleştirilmelidir.

Hemoglobinopatilerde T2* Magnetik Rezonans Görüntüleme Yöntemiyle Demir Birikiminin Ölçümünü Uygulanabilir, Tekrarlanabilir ve Güvenilir Olarak Sağlayan Ulusal Ağın Kurulması; THD-TRD Projesi (HÇG-2019-03)

Dr. Yeşim Aydınok
Ege Üniversitesi, İzmir

2000'li yılların başında magnetik rezonans (MR) teknikleri, karaciğer (R2 veya T2* MR) ve kalp (T2* MR) ile demir yükünün daha yakın monitorizasyonu, hastalarda organ özgül morbidite risklerinin tanınması ve demir şelasyonunun uygun ve etkin yönetimini sağlamıştır (1,2). Talasemi majör hastalarında, 2000'li yıllardan itibaren kardiyak ölümlerin anlamlı olarak azalması, kalp T2* MR ile kardiyak riskin zamanında tanımlanarak demir şelasyon tedavisinin yoğunlaştırılmasına atfedilmiştir (3).

Kardiyak interventriküler septumda tek-soluk gradient echo tekniği ile yapılan MR T2* çekiminde, T2*<20 ms olmasının kalpte anlamlı demir birikimine işaret ettiği gösterilmiştir. T2*10-20 ms değeri, hafif-orta şiddette ve T2*<10 ms değeri ise ağır demir birikimi olarak değerlendirilmektedir (4). Prospektif bir çalışmada, kalp T2* değerinin <20ms olduğu talasemi majör olgularında sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda (LVEF) progresif olarak azalma gözlenmiştir. T2*<20 ms iken henüz LVEF korunmuş olgular, kardiyak hastalık için yüksek riskli hastalar olup, bu olgularda yoğunlaştırılmış demir şelasyon tedavisi ile kardiyak hastalık gelişiminin önlenebileceği grubu temsil etmektedir (5). Nitekim dünyada 3095 hastada gerçekleştirilen bir kohort çalışmasında, kalp yetmezliği gelişimi ile myokardial demir yükünün güçlü ilişkisi ortaya konmuştur. Bu çalışmada ilk çekimde hastaların %20'de şiddetli kardiak demir birikimi (T2*<10 ms) saptanmış ve kalp yetmezliği bulunan hastaların %80'ninin de T2* değeri <10 ms olarak ölçümlenmiştir. İzlemlerinde kalp yetmezliği geliştiği bildirilen hastaların %96'nın ilk ölçümde kalp T2* değeri <10 ms'dir. İzlemde 35 hastada kardiyak ölüm bildirilmiş ve bu olguların %85'nin ilk ölçülen kalp T2*<10 ms bulunmuştur (6). Bir diğer prospektif izlemde ise, kalp T2* değerinin 6-8 ms olan hastaların üçte birinin izleyen 12 ay içinde kardiyak hastalık geliştirdikleri ortaya konmuştur (7). SF kalp demiri ile zayıf bir korelasyon göstermekte ve kalp demir birikimini tahminde yetersiz kalmaktadır (8).

Total vücut demir yükünü en iyi yansıtan, demirin temel depolama organı olan karaciğerdeki demir birikimidir (9). SF vücut demir depolarıyla çok iyi bir korelasyon göstermekle birlikte, aynı SF değerine sahip hastaların karaciğer demir düzeyleri geniş bir dağılım göstermektedir (10). Ayrıca, SF değerlerindeki değişimin, karaciğer demir değişimini yeterince doğrulukla öngöremediği ve bu nedenle özellikle kritik karar noktalarının sadece SF'e dayandırılmasının hatalı seçimlere neden olabileceği bildirilmektedir (11,12). Kalp demir birikimini tahminde ise, tıpkı SF gibi, karaciğer demir ölçümü de yetersiz kalmaktadır.

Bu nedenlerle, hemoglobinopatilerin tanı ve yönetimine ilişkin tüm uluslararası rehberlerde karaciğer ve kalp demirinin MR ile monitorizasyonu izlem standardı olarak yer almakta ve talasemi majorda, hastanın sedasyonsuz çekimi tolere edilebildiği en erken yaşta (karaciğer MR 5 yaş ve kalp MR 8 yaş) ilk MR izleminin başlatılması önerilmektedir (13,14).

Karaciğerde depo demiri ferritin ve hemosiderin magnetik özellikleriyle invaziv olmayan MR tekniği ile ölçümlenebilmektedir. Karaciğer demir yükü için hem spin-echo (T2,R2) hem de gradient-echo (T2*,R2*) teknikleri validiye, tekrarlanabilir, güvenilir sonuçlar vermektedir. R2/

R2* ve T2/T2* aslında sadece birbirinin karşılığı/karşıtıdır (R2 veya R2* = 1000/T2 veya 1000/T2*). R2/R2* demir birikimi ile doğru orantılı, T2/T2* ise ters orantılıdır. Geleneksel olarak kalp demiri için T2*, karaciğer demiri içinse R2/R2* kullanılagelmiştir. Yani T2* değeri arttıkça, kalp demir birikimi azalır, R2 veya R2* arttıkça karaciğer demir birikimi artar. R2 ve R2* MR karaciğer demiri ile doğrusal bir ilişki içinde olmakla beraber, R2 hem hemosiderin ve hem ferritini ölçerken, R2* sadece hemosiderini ölçtüğü için, aynı hasta ölçümlerinde birbiri yerine kullanılmamalıdır (15). Eğer karaciğer demiri R2* tekniği ile ölçülecekse de, kullanılan tekniğe göre uygun kalibrasyon denkleminin kullanılması gereklidir (17).

Bu nedenlerle, her ne kadar 1.5 Tesla MR, karaciğer ve kalp T2* çekimlerinin yapılabilmesi için yeterli teknik alt yapıyı oluşturmaktaysa da, doğru sekansların cihaza kurulması, doğru çekimler için teknik personelin eğitimi ve demir yükünü doğrulukla ölçümleyen özelleştirilmiş analiz programının kullanılması, kritik önem taşımakta ve yaygın olarak kullanımını engellemektedir.

Ayrıca, belli bir standarda dayalı olmaksızın yapılan çekim ve analizler ile hastalara çelişkili sonuçlar verilebilmektedir. Bu sonuçlar, sadece serum ferritine dayalı ve onun kısıtlılıkları ile izlem olanağı bulan hastalar için izlem standartlarının iyileştirilmesi bir tarafa, klinisyeni hatalı yönetim yaklaşımlarına yönlendirici olabilmektedir. Ayrıca MR sonuçlarının hatalı olma olasılığını dışlayamayan klinisyen, çekimi daha güvenilir olduğunu düşündüğü deneyimli merkezlerde tekrarlatma eğilimine girmekte ve bu durum zaman, emek ve ekonomik kayıpları beraberinde getirmektedir. MR sekanslarının analizi için özelleştirilmiş, ticari yazılımlar (CMRTools, Ferriscan, Medis gibi) bulunmaktadır ancak, bunlardan yararlanmak için yüksek maliyetli lisans sözleşmeleri gerekmektedir. Her Merkezin sınırlı sayıda analiz için, ayrı ayrı sözleşme yapması da ayrıca bir kaynak israfıdır.

MR ile kalp ve karaciğer demir birikiminin ölçümünü ülkemiz için standart, valideye, güvenilir ve daha fazla hastanın yararlanabilir olduğu bir yöntem haline getirmek üzere Türkiye MRG ağı (TMRN-IOL) kurmak amacıyla, Türk Hematoloji Derneği (THD) Hemoglobinopati Çalışma Grubu ve Türk Radyoloji Derneği (TRD) Kardiyovaskuler Çalışma Grubu ortak çalışması planlandı.

Bu çalışmanın birincil amacı, ülkemizde hastaların nispeten kolaylıkla ulaşım olanağı bulabileceği, çekim teknikleri bakımından standardize edilmiş MR merkezleri oluşturmak, MR merkezleri arasında oluşturulacak ağ ile çekimlerin tek bir merkezde toplanıp, tek elden ve aynı analiz programı ile analiz edilerek ilgili hekim/merkeze sonucun iletilmesini sağlamaktır. Böylece hastalar, çekim tekniği bakımından standart, validiye edilmiş ve doğrulukla analiz edilmiş kalp ve karaciğer demir birikimi ile yönetilebileceklerdir.

Çalışmanın ikincil amacı ise, oluşacak büyük klinik ve radyolojik veri tabanı ile tanısal, prognostik ve terapötik bilimsel çalışmalar için önemli bir kaynak sağlamak olarak belirlendi.

Projenin THD-2019 Araştırma Proje başvurusu 29.05.2019 tarihinde THD Yönetim Kurulu toplantısında onaylandı (31.05.2019, 19/234), Etik Kurul onayı ise Ege Üniversitesi Tıbbi Araştırma Etik Kurulundan alındı (TAEK-19-7T-89).

MR görüntülerinin toplanması, arşivlenmesi ve uygulama yazılımının çalışması için gerekli ortamın üzerinde çalışacağı iş istasyonu donanımı olarak, 2.0TB hard disk ve 2.0TB yedek diske sahip bir ana sunucu (Intel Xeon İşlemci, Nvidia Quadro Ekran Kartı, 4 TB (2X2 TB yedekli) Depolama alanı, Sadece Kasa / Dell) sağlandı. PACS arşivleme ve görüntüleme yazılımı, görüntü gönderim ve sonuç yayınlama yazılımı işi Semkan Yazılım Danışmanlık Medikal tarafından üstlenildi. Bu yazılımla; istek yapan merkezin 'hasta klinik bilgi formu' ile kaydını gerçekleştireceği bir ara yüz, çekim Merkezi tarafından hasta kimlik bilgilerinden arındırılmış MR sekanslarının sisteme yüklenerek, 'ana server'a gönderilmesini sağlayan program ve analiz Merkezi tarafından yapılan çekimlerin istek merkezi ve çekim merkezine raporlandırılmasını sağlayan program hazırlandı.

Gerekli teknik alt yapı sağlandıktan sonra 22 Eylül 2020 tarihinde COVID19 pandemi koşulları nedeniyle, THD tarafından, THD Yönetim Kurulu Başkanı ve TRD Yönetim Kurulu Başkanlarının da katıldığı, Proje Yürütücüleri ve Proje Yönetim Merkezlerinin, bir araya geldi. 20 Ekim 2020 tarihinde ise 46. THD kongresinde, Eritrosit Hastalıkları BAK Toplantısında, MRG Çekim Merkezi olarak belirlenen Hastanelerin Talasemi Merkezi Pediatrik Hematologları bir araya geldi. Proje konusunda bilgi alış verişi yapıldı. Proje işleyişi ve 'Klinik Bilgi Formu' değerlendirildi.

Bu toplantıları izleyerek, 17. 12. 2020 tarihinde, ilk test hastasının klinik kaydı Ege Üniversitesi Talasemi Merkezi tarafından oluşturuldu, Çekim merkezi olarak Ege Üniversitesi Radyoloji AD MR ünitesinde çekim gerçekleştirildi. Analiz Merkezine klinik bilgi ve çekimler yüklendi. Analiz gerçekleştirilerek raporlandırıldı.

Ardından, ülkemiz genelinde 9 Üniversite ve Eğitim Araştırma Hastaneleri MR Ünitelerinde kalp ve karaciğer T2* MR çekimi için uygun sekanslar kuruldu ve bu üniteler çekim yapabilir niteliğe kavuştu. Toplam 6 Merkez sistemi aktif olarak kullanıma başladı ve 06.10.2021 tarihi itibariyle 130 çekim gerçekleştirildi ve önemli bölümü raporlandırıldı.

Projenin halen bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Covid19 pandemi koşulları nedeniyle, projenin öngördüğü validasyon, Merkez içi ve Merkezler arası tekrarlanabilirlik ölçümlemeleri tam olarak gerçekleştirilememiştir. Çekim merkezlerinin organizasyonel planlamalarının olgunlaştırılması ve yeni çekim merkezlerinin projeye katılması gerekmektedir. Ayrıca bu projenin sürdürülebilir bir platforma dönüştürülebilmesi için THD ve TRD'nin kararlı ve yapıcı tutumuna gereksinim vardır.

(Bu projeye finansal destek sağlayan İLKO İlaç firmasına, koşulsuz desteği için teşekkür ederiz.)

Kaynaklar

1. Aydinok Y. Iron Chelation Therapy as a Modality of Management. Hematol Oncol Clin North Am. 2018;32(2):261-275.
2. Viprakasit V, Ajlan A, Aydinok Y, et.al. MRI for the diagnosis of cardiac and liver iron overload in patients with transfusion-dependent thalassemia: An algorithm to guide clinical use when availability is limited. Am J Hematol. 2018;93(6): E135-E137.
3. Modell B, Khan M, Darlison M, et.al. Improved survival of thalassaemia major in the UK and relation to T2* cardiovascular magnetic resonance. J Cardiovasc Magn Reson. 2008;10(1):42.
4. Westwood M, Anderson LJ, Firmin DN, et al. A single breath-hold multiecho T2* cardiovascular magnetic resonance technique for diagnosis of myocardial iron overload. J Magn Reson Imaging 2003;18(1):33–9.

5. Anderson LJ, Holden S, Davies B, et al. Cardiovascular T2-star (T2*) magnetic resonance for the early diagnosis of myocardial iron overload. Eur Heart 2001; 22:2171–2179.
6. Carpenter JP, Roughton M, Pennell DJ; Myocardial Iron in Thalassemia (MINT) Investigators. International survey of T2* cardiovascular magnetic resonance in β-thalassemia major. Haematologica. 2013;98(9):1368-74.
7. Kirk P, Roughton M, Porter JB, Walker JM, et.al. Cardiac T2* magnetic resonance for prediction of cardiac complications in thalassemia major. Circulation 2009;120(20):1961-8.
8. Aydinok Y, Kattamis A, Viprakasit V. Current approach to iron chelation in children. Br J Haematol. 2014;165(6):745-55.
9. Angelucci E, Brittenham GM, McLaren CE, et al. Hepatic iron concentration and total body iron stores in thalassemia major. N Engl J Med. 2000;343(5):327-31.
10. Aydinok Y, Bayraktaroglu S, Yildiz D, Alper H. Myocardial iron loading in patients with thalassemia major in Turkey and the potential role of splenectomy in myocardial siderosis. J Pediatr Hematol Oncol. 2011;33(5):374-8.
11. Puliyel M, Sposto R, Berdoukas VA, et al. Ferritin trends do not predict changes in total body iron in patients with transfusional iron overload. Am J Hematol 2014;89:391–4.
12. Porter JB, Elalfy M, Taher A, Aydinok Y, et al. Limitations of serum ferritin to predict liver iron concentration responses to deferasirox therapy in patients with transfusion-dependent thalassaemia. Eur J Haematol. 2017;98(3):280-288.
13. Musallam KM, Angastiniotis M, Eleftheriou A, Porter JB. Cross-talk between available guidelines for the management of patients with beta-thalassemia major. Acta Haematol. 2013;130(2):64-73.
14. Cappellini MD, Farmakis D, Porter J, Taher A, et al. Guidelines for the management of transfusion dependent thalassaemia (TDT). 4th ed. Nicosia, Cyprus: Thalassaemia International Federation, 2021.
15. Wood JC, Zhang P, Rienhoff H, Abi-Saab W, Neufeld E. R2 and R2* are equally effective in evaluating chronic response to iron chelation. Am J Hematol. 2014;89(5):505-8.
16. Garbowski MW, Carpenter JP, Smith G, et.al. Biopsy-based calibration of T2* magnetic resonance for estimation of liver iron concentration and comparison with R2 Ferriscan. J Cardiovasc Magn Reson. 2014;16(1):40.

Olgularla Nadir Kalıtsal Anemiler

Dr. Şule Ünal Cangül

Hacettepe Üniversitesi, Çocuk hematoloji Bilim Dalı, Ankara

Anemi dünya genelinde daha sıklıkla demir ve vitamin B12 eksikliğine bağlı olarak sık görülen bir durumdur. Öte yandan nadir hastalıklar arasında nadir anemiler özel bir grubu oluşturmaktadır ve sıklıkla kalıtsal özellik gösterirler. Bu hastalıkların birbirinden ayırdedilmesi zor olabilmektedir. Bu durum hasta, aileleri ve hekimleri üzerinde strese neden olabilmektedir. Öte yandan çoğunlukla bu hastalıkların tedavisinde temel prensip kan transfüzyonlarına dayansa da bazı hastalar splenektomiden yarar görürken, bazıları splenektomi ile artmış risklere maruz kalabilmektedir. Aynı şekilde bazı hastalarda hematopoetik kök hücre nakli küratif olabilirken, diğerlerinde tedavide bir seçenek değildir. Bu nedenle doğru tanının konulabilmesi, tedavinin doğru yönlendirilebilmesi için son derece önemlidir. Toplam 90 kadar nadir anemi bildirilmiştir. Bunlar içinde en bilinenleri talasemi sendromları, Fanconi anemisi ve herediter hemolitik anemilerdir. Bu nadir anemi grubundaki hastalıkların %80'inden fazlası kalıtsaldır.

Bu nadir anemiler daha iyi anlaşılabilmesi ve tanınabilmesi bakımından ENERCA tarafından 10 altgruba ayrılmıştır:

Grup 1. Hemoglobin bozuklukları: Hemoglobinopatiler ve talasemiler.

Grup 2. Herediter hemolitik anemiler: Eritrosit enzimopatileri ve membran defektleri

Grup 3. Herediter eritropoetik azlık/aplazi: Diamond-Blackfan anemisi ve Fanconi anemisi

Grup 4. Konjenital diseritropoetik anemiler

Grup 5. Herediter sideroblastik anemiler

Grup 6. Herediter sideroblastik anemi dışı demir metabolizması defektleri

Grup 7. Herediter folik asit ve kobalamin defektleri

Grup 8. Paroksismal nokturnal hemoglobinuri

Grup 9. Kompleks mekanizmalarla ilişkili nadir anemiler

Grup 10. Nedeni bilinmeyen anemiler

Halen nedeni bilinmeyen anemiler grubunun hastaların %20 kadarını oluşturduğu düşünülmektedir. Bu alt grubun yaklaşık üçte birinin myelodisplastik sendrom olduğu tahmin edilmektedir.

Bu sunumda bu nadir anemi grubundan kalıtsal nadir anemilere olgu sunumları ile örnekler verilmeye çalışılmıştır.

Akut Myeloblastik Lösemide (AML) İdame Tedavisi

Prof. Dr. Meltem Kurt Yüksel

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı ve Kök Hücre Nakil Ünitesi, Ankara

Akut promyelositer lösemi (APL) dışı akut myeloblastik lösemi (AML) de, ilk idame tedavi çalışma sonuçları, hedeflendiği gibi olmamıştır. Bu çalışmalarda kemoterapi tek başına ya da immünoterapi ile birlikte kullanılmıştır (1,2). Uzun yıllar boyunca AML de idame tedavisi klinik uygulamalarda geri planda kalmıştır. Ancak, IFN, IL-2 gibi hastalık kontrolünde rol alabilecek sitokinler ya da ATRA gibi hücre farklılaşmasını sağlayacak moleküller üzerinde çalışmalar devam etmiştir (2-7). Son yıllara kadar, AML idame tedavisinde kullanılabilecek EMA onaylı tek ilaç histamin dihidroklorid (Ceplene) idi (8). Randomize kontrollü çalışmada IL-2 ile birlikte histamin kullanımının toplam sağkalımı (OS) arttırmadığı ancak, tam yanıt süresini uzattığı, relaps riskini azalttığı gösterildiği için onay alabilmiştir. Son on yılda, genetik alanındaki gelişmeler, AML'nin seyrini öngörmenin yanı sıra, hedefe yönelik, hastaya özel tedavilerin kullanımını olanaklı hale getirmiştir. KML örneğinden yola çıkarak, genetik anormalliği hedef alan tedaviler, AMLde belirlenen genetik ya da epigenetik hedeflere yönelik ilaçların keşfine hız kazandırmıştır. Bununla birlikte, immün sistemi etkileyerek, kanser hücresine karşı immün yanıt gücünü yeniden kazandıran tedaviler, PD-1blokerleri gibi ilaçların keşfi ya da lenalidomid gibi immün modülatör ilaçların uzun süre kullanımının klonal hematolojik hastalıkların kontrolünü sağladığının gösterilmesi, AMLde idame tedavisini yeniden gündeme getirmiştir (9-10). Bunlara ek olarak hücresel tedavideki gelişmeler, kimerik antijen resptörü içeren T, NK lenfositler ya da hücre yüzeyindeki molekülleri hedef alan monoklonal antikorlar, BIKE, TRIKE gibi birden fazla hücre ya da sitokini bir araya getiren moleküllerin keşfi AML tedavisinde yeni ufuklar açmıştır (11). Tüm bu gelişmelere rağmen halen AML'nin tek küratif tedavisi, allojeneik kök hücre naklidir. AML tedavisinde başarısızlığın en önemli nedeni ise hastalığın nüks etmesidir AML tedavisi remisyon indüksiyon tedavisi ile başlar; tam remisyon elde edilirse post indüksiyon yani konsolidasyon tedavileri ile devam eder. Konsolidasyon tedavisi yani yanıtın pekiştirilmesi ve derinleştirilmesi yüksek doz sitarabin ya da ELN iyi risk grubu hastalarda otolog kök hücre nakli ile ELN kötü risk grubu hastalarda ise allojeneik kök hücre nakli ile sağlanmaktadır (12). İdame tedavisinde amaç elde edilen tam yanıtın sürdürülmesidir. Aşağıda, AKHN' e uygun olmayan yaşlı AML hastalarında; yoğun tedavi adayı olan genç fit AML hastalarında ve AKHN sonrası idame tedavisi uygulamaları ile ilgili çalışmalardan öne çıkanların bir kısmı özetlenmiştir.

AKHN adayı olmayan AML hastalarında idame tedavisi

Yirmiüç farklı ülkeden 472 hastanın yer aldığı çift kör randomize kontrollü Faz III QUAZAR AML- 0001 çalışmasına, 55 yaş ve üstü AKHN adayı olmayan hastalar dahil edilmişlerdir (13). PO Azasitin ile placebonunkarşılaştırıldığı bu çalışmada, median takip süresi 41.2 aydır. Randomizasyon sonrası median OS po azasitidin (AZA) grubunda 24.7 ay (%95 CI=18.7-30.5 ay) iken plasebo grubunda 14.8 ay (%95CI=11.7-17.6ay) dır. OS farkı 9.9 ay olup istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.001$). Toplam sağkalım 1. ve 2. yılda po AZA grubunda %72.8 ve %55.8 iken, plasebo brubunda %50.6 ve %37.1 dir. Medyan relapse free survival (RFS) po AZA grubunda 10.2 ay (%95 CI=7.9-12.9 ay) iken; plasebo grubunda 4.8 aydır. (%95 CI=4.6-6.4 ay); aradaki fark 5.3 ay olup istatiksel olarak anlamlıdır ($p<0.001$). Bu

sonuçlar ile po AZA idamesi Eylül 2020 de FDA onayı almıştır. PO AZA, AZA nın enjeksiyon formundan tamamen farklı farmokokinetik ve farmakodinamik etkilere sahiptir, biyoeşdeğer değillerdir. Çalışmada 300MG PO tek seferde, 28 günlük sikluslarda 14 gün süreyle uygulanmıştır.

Genç- fit hastada idame tedavisi

Sorafenib, birinci kuşak tip II multikinaz inhibitörüdür. Preklinik çalışmalarda, sorafenibin; RAS/RAF, c-KIT, vaskuler endothelial growth faktör (VEGF) reseptör, platelet-derived growth factor (PDGF) reseptör kinaz ve FLT3 e karşı etkinliği gösterilmiştir. AML tedavisinde sorafenib kullanımının etkinliği "Study Alliance Leukemia (SAL)" çalışma grubunun planladığı randomize plasebo kontrollü çift kör, SORAML çalışmasında değerlendirilmiştir (14). Çalışmaya 18-60 yaş aralığında, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performans skoru 2 ve altında olan, yeni tanı AML hastaları, FLT3 mutasyon durumlarına bakılmaksızın dahil edilmiştir.

Hastalar, altı gruba gruba randomize edilmişlerdir. Bu altı grup, ELN genetik risk grubuna göre; iyi, kötü, orta risk grubuda NPM1/FLT3ITD durumlarına göre dört gruba ayrılarak oluşturulmuştur. Tüm hastalar Sitarabin 100mg/m2 (1-7gün sürekli infüzyon) ve daunorubisin (3-5.gün 60mg/m2 kısa infüzyon)den oluşan 7/3 tedavisin uygulanmıştır. Tüm hastalara 10-19. Günler arasında p.o. Sorafenib toplam 200mg , günde 2kez 2 x1 kapsul ya da aynı şekilde plasebo tedavisi verilmiştir. Yanıt elde edilen hastalarda 22. Günden itibaren aynı tedavi, ikinci indüksiyon olarak uygulanmıştır. Yanıt alınamayan hastalara ise

Yüksek doz sitarabin 3g/m2 2x1 (1-3.gün 3 saat infüzyon) ve mitoxantraon 10mg/m2 (3-5.gün kısa infüzyon) (HAM) tedavisi ve 10-19. Günler arasında sorafenib toplam 200mg po 2x1kapsul ya da plasebo uygulanmıştır. İndüksiyon tedavisi tamamlanan hastalar yüksek risk grubunda ise HLA uyumlu vericiden, orta risk grubunda ise HLA uyumlu aile içi donorden kök hücre nakli önerilmiştir. Kalan tüm hastalara 3 kez ,Sitarabin 3g/m2 /gün 2x1 (1.3.5.gün) konsolidasyon tedavisi uygulanmıştır. Konsolidasyon sürecinnde 8. Günden diğer konsolidasyonun başlangıcından 3 gün öncesine kadar Sorafenib ya da plasebo tedavisi uygulanmıştır. Son konsolidasyon tedavisinden itibaren 12 ay boyunca**,** idame tedavisi olarak plasebo ya da sorafenib toplam 400mg günlük 2 dozda uygulanmıştır. Allojenik kök hücre nakli (AKHN) uygulanan hastalarda tedavi kesilmiş, KHN sonrası tekrar başlanmamıştır. Mart 2009 ve Kasım 2011 tarihleri arasında yürütülen çalışmada sorafenib kolunda 134, plasebo kolunda 133 hasta değerlendirilmiştir. Medyan takip süresi 78 ay, 5 yıllık EFS sorafenib kolunda %41(%95 CI 34-51), plasebo kolunda %27(%95 CI 21-36), "unadjusted" hazard ratio (HR) 0.68 (%95 CI0.51-0.91 p=0.011). Çok değişkenli Cox modelinde, yaş, sitoegenetik risk, NPM1, FLT3ITD mutasyon, LDH, sekonder AML, lökosit sayısına göre "adjusted" HR değerlendirildiğinde de, sorafenib kolunda EFS üstünlüğü devam etmektedir,HR 0.61 (%95CI 0.44-0.87;P=0.006).Alt grup analizinde FLT3-ITD pozitif olan grupta sorafenibin daha etkili olduğu gösterilmiştir HR 0.71 (%95 CI 0.51-0.99). Toplam 159 hastada CR elde edilmiştir. 5 yıllık RFS, sorafenib kolunda %53, plasebo kolunda %36 "unadjusted"HR 0.64 (%95 CI 0.42-0.97;P=0.035). Prognostik değişkenlere göre yapılan çok değişkenli analizde ise HR 0.57 (%95 CI 0.35-0.92,p=0.021).

Sorafenib RFS i etkilemiş görünse de , nüks olan ve AKHN yapılan hastalarda OS avantajı sağlamamıştır. Ancak, indüksiyonlardan sonra AKHN yapılan hasta grubunda OS a belirgin katkısı olduğu gösterilmiştir. Sorafenib, relaps riskini azaltmaktadır. 5 yıllık kümülatif relaps insidansı (CIR) sorafenib klounda %36 (%95 CI 25-47); plasebo kolunda %50 (%95 CI39-61) (P=0.087). Kurtarma amaçlı AKHN yapılan hastalarda, sorafenib ve plasebo alanlar karşılaştırıldığında AKHN sonrası CR süresi sorafenib grubunda uzun olsa da (17 ay) (Plasebo grubunda 11 ay) ; 4yıllık relaps riski CIR yüksektir (AKHN %54; plasebo %35) .Dört yıllık OS düşüktür (AKHN %32 plasebo %50). Kurtarma amaçlı AKHN sonrası tam yanıt süreleri ise sorafenib ile tedavi alan grupta 19 ay iken; plasebo grubunda 70 aydır. İki yıllık sağkalım (OS) sorafenib alanlarda %35 iken;plasebo alanlarda %54 dür.

Randomize edilen tüm hasta grubunda 5 yıllık NRM sorafenib kolunda %12 (%95 CI6-18); plasebo kolunda %14 (%95 CI 7-20) p=0.768.

Randomizasyondan 5 yıl sonra medyan OS, sorafenib ve plasebo kolunda ulaşılmamıştır. 5 yıl OS sorafenib %61 (%95 CI53-71), plasebo %53 (%95CI 45-62). EFS, RFS, OS FLT3ITD pozitif olup sorafenib alan hastalarda daha iyi de olsa da, istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Midostaurin, birinci kuşak tip I tirozin kinaz inhibitörü olup, sorafenib gibi multikinaz etkinliği vardır. Genç fit hastalarda, indüksiyon sırasında ve sonrasında idame olarak kullanıldığı RATIFY çalışmasının planı, SORAML çalışmasına benzerdir farkı sadece FLT3 mutasyonu olan hastaların dahil edilmesidir (15). RATIFY çalışması sonucunda, SORAMLden farklı olarak sadece EFS RFS değil aynı zamanda OS midostaurin kolunda belirgin uzamıştır (HR 0.78). Ölüm riskinde azalma hem SORAML, hem RATIFY çalışmasında benzerdir. RATIFY çalışmasında Midostaurinin FLT3- TKD alt grubunda , diğer alt gruplara göre daha etkin olduğu gösterilmiştir(HR 0.65). SORAML çalışmasında ise sorafenibin FLT3-ITD alt grubunda daha etkin olduğu gösterilmiştir. Ancak FLT3-ITD mutasyonu olan hastalarda, Sorafenib grubunda OS HR 0.55 iken bu oran RATIFYda 0.80 dir.Sorafenib kolundan FLT3 ITD + olanlar çıkartıldığında bile, mutasyon olmayan hastalarda da etkinliğinin olduğu gösterilmiştir. Midostaurin kolunda OS un belirgin artmış olması, belirli hasta grubunun seçilmiş olmasına, FLT3-TKDde daha etkin olmasına ve hasta sayısının daha fazla olmasına bağlanmıştır.

Allojeneik Kök Hücre Nakli sonrası idame tedavisi

Hipometile ajanlardan decitabinin alloejenik kök hücre nakli sonrası idame amaçlı kullanımının, T regulatuar lenfositleri arttırarak, minimal rezidüel hastalığı eradike ettiği, GVHD insidansını azalttığı ve graft versusu lösemi etkisini arttırdığı gösterilmiştir.Optimal dozun 6 haftada bir 5 gün süreyle 10mg/m2 olması, +50 den başlayarak toplam 8 sşklus verilmesi önerilmiştir. Azasitidiin değerlendirildiği faz III açık etiketli randomize çalışmada ise, yüksek riskli AML ve MDS hastalarında,AKHN sonrasıidame AZA uygulamasının RFSi etkilemediği gösterilmiştir (16).

Son yıllarda yapılan çalışmalar, sorafenibin multikinaz etkinliği yanında başka etkileri de olabileceğini göstermiştir. Özellikle,

IL-15 üretimini arttırarak blast immünojenesitesini arttırabileceği ve böylece T hücre aktivasyonunu sağladığı gösterilmiştir. Bu mekanizmadan yola çıkarak GVL etkisini arttırmak amacıyla transplant sonrası dönemde sorafenib kullanımını değerlendiren, randomize plasebo kontrollü SORMAIN çalışması planlanmıştır(17). Bu çalışmada FLT3-ITD+ olan hastalara AKHN sonrası, preemptif sorafenib tedavisi 2 yıl süresiyle uygulanmıştır. İki yıllık RFS ve OS %53'den %85'e çıkmıştır HR=0.39 p=0.0135. Çalışma hasta alımının çok yavaş olması nedeniyle erken durdurulmuştur.

AKHN sonrası, standart klinik uygulama (SKU) ile midostaurin idame tedavisinin karşılaştırıldığı RADIUS çalışmasında, 18. ayda relaps riskinde %46 azalma saptanmıştır(18).

AKHN sırasında ölçülebilir kalıntı hastalığı olan hastalarda, AKHN sonrası bir yıl venetoclax idame tedavisinin, GVHD riskini arttırmadan kullanılabileceğini ve başta sitopeni olmak üzere ilaç ile ilişkili yan etkilerin yönetilebeleceğini göstermiştir (19)

Sonuçları beklenen idame çalışmaları

Remisyon indüksiyon tedavisi sonrası, tam remisyon elde edilen hastalarda idame amaçlı ikinci kuşak FLT3 inbitörü Gilteritinibin etkinliğinin değerlendirildiği faz 2 çalışması GOSSAMER sonuçları beklenmektedir (20).

Ayrıca, diğer ikinci kuşak flt3 inhibitörü olan Quizartinibin, tam remisyon elde edilen hastalarda idamedeki etkinliğini değerlendiren (EFS), çift kör plasebo kontrollü faz 3 çalışması QUANTUM-FIRST'ünde sonuçları beklenmektedir (21).

Klinik çalışmalarda dikkati çeken, hasta gruplarının, çalışma planlarının ve etkinliği araştırılan ilaçların farklı olmasıdır. İdame tedavisi ile ilgili cevaplanması gereken pek çok soru açık uçlu soru vardır. Bunların bazıları aşağıda sıralanmıştır:

İdame tedavisi kimlere verilmelidir?

İdame tedavisi ne zaman başlanmalıdır?

İdame tedavisi tek ilaç ile mi yapılmalıdır?

İdame tedavisi sürecinde hastalar hangi sıklıkta izlenmeli ve kemik iliği genetik incelemesi yapılmalı mıdır?

İdame tedavisi ne kadar sürmelidir?

Sosyal Güvenlik kuruluşları idame tedavisinin maliyetini karşılayabilir mi?

Özetle, AML idame tedavisi ile ilgili az sayıda randomize kontrollü çalışma olmasına rağmen, bu çalışmaların sonuçları, idame tedavisinin faydalı olabileceği, sağkalımı uzatacağı ve nüks riskini azaltacağını göstermiştir. Bu sonuçların, daha fazla sayıda hastayı içeren çalışmalarda ve gerçek yaşam verilerinde de doğrulanması gerekmektedir.

Kaynaklar

1. R Harris, Sr Zuhrie, VB Freeman. Active Immunotharapy in AML and induction of second and subsequent remissions. Br J Cancer (1978)37;282
2. Palva IP, Almqvist A, Elonen E, et al. Value of maintenance therapy with chemotherapy or interferon during remission of acute myeloid leukaemia. Eur J Haematol. 1991;47(3):229-233.
3. Summerfield GP, Gibbs TJ, Bellingham AJ. Immunotherapy using BCG during remission induction and as the sole form of maintenance in acute myeloid leukaemia. Br J Cancer. 1979; 40(5):736-742
4. Anguille S, Lion E, Willemen Y, Van Tendeloo VF, Berneman ZN, Smits EL. Interferon-a in acute myeloid leukemia: an old drug revisited. Leukemia. 2011;25(5):739-748.
5. Buyse M, Squifflet P, Lange BJ, et al. Individual patient data meta-analysis of randomized trials evaluating IL-2 monotherapy as remission maintenance therapy in acute myeloid leukemia. Blood. 2011;117(26):7007-7013.
6. Mao C, Fu XH, Yuan JQ, Yang ZY, Huang YF, YE QL, Wu XY, Hu XF, Zhai ZM, Tang JL. Interleukin-2 as maintenance therapy for children and adults with acute myeloid leukaemia in first complete remission. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, Issue 11. Art. No.: CD010248. D
7. Tallman MS, Differentiating therapy in acute myeloid leukemia, 01 Aug 1996, 10(8):1262-1268
8. Ceplene-epar-medicine-overview_en
9. Reville et al. Nivolumab maintenance in high-risk acute myeloid leukemia patients: a single-arm, open-label, phase II study Blood Cancer Journal (2021)11:60
10. Iman Abou Dalle, Hagop Kantarjian, Frahad Ravandi et al.Phase 2 study of lenalidomide maintenance for patients with high-risk acute myeloid leukemia in remission Cancer 2021 Jun 1;127(11):1894-1900.
11. Isidori A, Cerchione C, Daver N et al. Immunotherapy in Acute Myeloid Leukemia: Where We Stand. Front. Oncol. 11:656218. doi: 10.3389/fonc.2021.656218)(2021)
12. Dholaria B, Savani B, Hamilton B. Hematopoietic Cell Trnasplantation in the Treatment of Newly Diagnosed Adult Acute Myeloid Leukemia:An Evidence Based Review from the American Society of Trnasplantation and Cellular Therapy. Transplantation and Cellular Therapy. 27 (2021)6-20
13. Wei AH, Döhner H, Pocock C, et al: Oral azacitidine maintenance therapy for acute myeloid leukemia in first remission. N Engl J Med 383:2526-2537, 2020.
14. Röllig C, Srve H, Noopeney C. Sorafenib or placebo in patients with newly diagnosed acute myeloid leukaemia: long-term follow-up of the randomized controlled SORAML trial .Leukemia (2021) 35:2517–2525
15. R.M. Stone, S.J. Mandrekar, B.L. Sanford, K Midostaurin plus Chemotherapy for Acute Myeloid Leukemia with a FLT3 Mutation N Engl J Med 2017;377:454-64
16. Oran B, Marcos D Lima, Guillermo Garcia-Manero et al. A phase 3 randomized study of 5-azacitidine maintenance vs observation after transplant in high-risk AML and MDS patients Blood Advances 2020 Nov (4)21.
17. Iskra Pusic, Jaebok Choi, Mark A. Fiala, Maintenance Therapy with Decitabine after Allogeneic Stem Cell Transplantation for Acute Myelogenous Leukemia and Myelodysplastic Syndrome Biol Blood Marrow Transplant. 2015 October ; 21(10): 1761–1769.
18. Andreas Burchert. Sorafenib Maintenance After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Acute Myeloid Leukemia With FLT3–Internal Tandem Duplication Mutation (SORMAIN) .J Clin Oncol 38:2993-3002. © 2020 by American Society of Clinical Oncology
19. Maziarz, R.T, Levis, M, Patnaik, M. et al. Midostaurin after allogeneic stem cell transplant in patients with FLT3-internal tandem duplication-positive acute myeloid leukemia. Bone Marrow Transplant 56, 1180–1189 (2021).
20. Kent A ,Pollyea DA, Winters A. Venetoclax Is Safe and Tolerable As Post-Transplant Maintenance Therapy for AML Patients at High Risk for Relapse Blood (2020) 136 (Supplement 1): 11–12.
21. https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02927262
22. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02668653

MDS'de Yeni Tedavi Yaklaşımları

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

Miyelodisplastik sendromlar (MDS) çoğunlukla ileri yaş grubunu etkileyen ve kompleks bir patogenez gösteren, bir grup heterojen hastalıktır. İleri yaş nedeniyle hastaların çoğu yoğun tedavi yaklaşımlarını tolere edemez ve tedavi yaklaşımı risk değerlendirmesi yapılarak hasta odaklı olmalıdır[1]. Prognostik puanlama sistemleri ile hastalar tanı sırasında iki büyük gruba ayrılır ve tedavi hedefleri de tümüyle birbirinden farklıdır[2]. Düşük riskli hastalarda tedavi genellikle sitopenilerin düzeltilmesi ve hayat kalitesinin iyileştirilmesine yönelik destek tedavilerine odaklanır. Yüksek riskli hastalarda ise tedavinin amacı, sitopenilerin düzeltilmesi ve olası bir lösemik progresyonun geciktirilmesidir. Son yıllarda MDS'nin genetik özelliklerinin oldukça iyi tanımlanması ve hücre içi ileti yolaklarının daha iyi anlaşılması hastalığın patogenezi, tanısal ve prognostik değerlendirme ve tedavi seçimine ilişkin önemli bilgiler sağlamış ve yeni tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesine zemin hazırlamıştır[3,4] .

Düşük riskli MDS hastalarında yeni tedavi seçenekleri

Transforming growth factor (TGF)- β yolağı inhibisyonu

Transforming growth factor (TGF)- β ileti yolu karsinogenez ve kanser progresyonunda olduğu kadar çeşitli hematolojik bozuklukların patogenezinde de rol oynadığı gösterilen karmaşık bir yoldur[5,6]. Anormal TGF-β yolu iletisi, MDS'de apoptozda artış ve inefektif eritropoez ile ilişkilendirilmiştir ve terapötik olarak değiştirilebilir[7]. MDS'de eritroid hücrelerde, eritropoez inhibitörü olan 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 veya halka sideroblast oranı > %15 olan hastalarda inefektif eritropoez ile ilişkili bulunmuştur[8]. 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[9].

İki TGF-β yolu inhibitörü, luspatercept ve sotatercept, iki faz II çalışmasında hematolojik iyileşme oranları yaklaşık %60 ile düşük riskli MDS hastalarında anemiyi iyileştirmedeki etkinliklerini kanıtlamıştır. Sotatercept çalışmasında, hastaların yarısının önceden bir hipometile edici ajan (HMA) yanıtsızlığı olması, bu bileşiklerin, ciddi anemisi olan ve HMA tedavisine yanıtsız olup çok az tedavi seçeneğine sahip düşük riskli MDS hastaları için bir şans oluşturacağını düşündürmektedir. Halka sideroblastlı (RS) düşük riskli MDS (MDS-RS)'de luspatersepte karşı plaseboyu değerlendiren randomize bir faz III çalışmasının sonuçları geçen yıl yayınlanmış ve sınırlı yan etkiler ile hastaların %38'ine karşı %13'ünde ($p < 0.001$) anlamlı bir transfüzyon bağımsızlığı oranı göstermiştir. (MEDALIST çalışması). Bu sonuçlara dayanarak, luspatercept bu hastalarda yakın zamanda FDA tarafından onaylanmıştır. Düşük riskli MDS'de luspatercept

ve epoietin alfa'nın etkinliğini değerlendiren bir faz III çalışmasının yanı sıra, anti-TGF β ve lenalidomid'i düşük riskli del(5q) olmayan hastalıklarda birleştiren bir faz Ib/II çalışması devam etmektedir (NCT03682536, NCT04539236)[10]. COMMANDS çalışması şu anda, halka sideroblastları olan veya olmayan MDS'li hastalarda luspaterseptin bire bir karşılaştırmasını değerlendirmektedir (NCT03682536)[11]. Luspatercept ABD'de Amerika Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) onayını 3 Nisan 2020'de almıştır. Eritropoezi uyaran ilaçlar (EUİ) ile tedaviye yanıtsız, her 8 haftada bir 2 veya daha fazla ünite ES transfüzyon ihtiyacı olan düşük – orta risk 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[9].

Roxadustat

Hipoksi ile indüklenebilir transkripsiyon faktörünün (HIF) prolil hidroksilaz inhibitörü olan Roxadustat (FG-4592) HIF stabilizasyonu yoluyla endojen eritropoetin (EPO) seviyelerini artırarak eritropoezi destekler ve hepsidin seviyelerinin modülasyonu yoluyla demir regülasyonunu iyileştirir[12]. Roxadustat, bir randomize, çift kör, plasebo-kontrollü faz III çalışmada (NCT03263091) anemisi ve düşük riskli MDS ve düşük transfüzyon yükü olan hastalarda ve bir Faz II/III çalışmada (NCT03303066) düşük-riskli MDS hastalarında araştırılmaktadır. Faz III çalışmasının ön sonuçları, roksadustat alan düşük riskli MDS'li 9 (%38) hastanın ilk 28 hafta içinde (birincil sonlanım noktası) majör güvenlilik sinyali olmaksızın ≥56 ardışık gün boyunca transfüzyondan bağımsızlığa ulaştığını göstermiştir[13]. Roxadustat günümüzde deneysel bir ilaç olup çok düşük, düşük, ve orta risk grubundaki MDS hastalarında araştırılmaktadır.

Imetelstat

Imetelstat, hiperaktif telomeraz ve kısa telomer uzunluklarına sahip hücreler üzerinde etkili olan ve normal hematopoezi sürdürmek için kritik bir yol olan telomeraz'ın inhibitörüdür. MDS'de kısa telomer, daha yüksek telomeraz aktivitesi ve insan telomeraz ters transkriptazının (hTERT) ifadesi, daha kısa genel sağ kalım (GSK) ile ilişkilidir[14]. EUİ'a dirençli düşük riskli hastalarda bir faz II/III çalışması (Imerge çalışması -NCT02598661) devam etmektedir ve ön sonuçlar hastaların %37'sinin 8. haftada başlayan ve ortanca 10 aylık bir süre devam eden eritrosit transfüzyon bağımsızlığı (ES-TB) elde ettiğini göstermiştir. Halkalı sideroblastların mevcudiyetinden ve farklı EPO düzeylerinden bağımsız olarak benzer yanıt oranları rapor edilmiştir[12]. İmetelstat günümüzde deneysel bir ilaç olup EUİ'a dirençli, del(5q) taşımayan düşük riskli MDS hastalarında çalışmaları devam etmektedir[10].

TP53 yolağını hedefleyen ajanlar

TP53 mutasyonları, MDS ve akut miyeloid lösemi (AML) hastalarında son derece kötü sağ kalım sonuçları ve yüksek progresyon oranı ile ilişkilidir. TP53 mutasyonu taşıyan ve geleneksel nakil tedavisine uygun olmayan hastalarda bir seçenek mutant p53 proteinini yeniden katlayabilen ve transkripsiyonel işlevini geri kazandırabilen deneysel bir ajan olan eprenetapopt (APR-246)'dur. Bu molekül, AML/MDS'nin in vitro ve in vivo modellerinde azasitidin (AZA) ile kombinasyon halinde klinik öncesi çalışmalarda başarılı sonuçlar gösterdi[15]. Fransa ve ABD temelli iki paralel faz Ib/II çalışması, bu kombinasyonu HMA-naif, TP53 mutasyonlu, yüksek riskli MDS, kronik miyelomonositik lösemi (KMML) veya AML hastalarında değerlendirmektedir ve ön sonuçlar %54 ile %88 arasında toplam yanıt oranı (TYO) ile genellikle karmaşık karyotip ve standart tedavilere yanıtsızlık ile karakterize edilen çok yüksek riskli yaşlı bir popülasyonda oldukça umut verici olmuştur. AZA + APR-246'yı monoterapide (NCT03745716) AZA ile karşılaştıran bir faz III kayıt klinik çalışmasının yanı sıra, TP53 mutasyonlu AML/MDS hastalarında allojeneik hematopoetik kök hücre nakli (allo-HKHN) (NCT03931291) sonrasında idame tedavisi ile aynı kombinasyonu değerlendiren bir faz II çalışması devam etmektedir[10]. Bununla birlikte, Faz III çalışmasının ön sonuçları tam yanıt oranı olan birincil sonlanım noktasına ulaşılamadığını gösterdi[11].

Yüksek riskli MDS hastalarında yeni tedavi seçenekleri

İkinci nesil hipometile edici ajanlar

İkinci nesil HMA'lar, yüksek riskli MDS için klinik geliştirme aşamasındadır. Sitidin deaminaz ile deaminasyona dirençli bir desitabin (DEC) analoğu olan Guadesitabin (SGI-110) önceki benzerlerine göre daha uzun yarı ömre sahip yeni nesil bir HMA'dır. Kanserle ilişkili metilasyon modelleri üzerindeki doğrudan etkisinin yanı sıra, birkaç in vitro ve in vivo çalışma, tümör hücrelerini immünomodülatör ajanlar dahil olmak üzere diğer antikanser tedavilerine duyarlı hale getirme potansiyelini göstermiştir[10]. Guadesitabin, bir faz II çalışmada seçilmiş hastalarda fayda göstermiştir ve bir faz 3 çalışmasında (NCT02907359) birinci basamak HMA başarısızlığı olan MDS'li hastalarda etkinliği değerlendirilmektedir. Faz II çalışmasında, azasitidin başarısızlığı olan yüksek riskli MDS veya düşük blast sayılı AML'si olan hastalar arasında, tam yanıt veren iki hasta da dahil olmak üzere sekiz (%14) hastada yanıt elde edildi ve toplam medyan yanıt süresi 11.5 ay idi. Kırk dört hasta, çoğunluğu (%88) miyelosupresyon olayları olan ciddi yan etkiler yaşadı[16].

Hem hasta rahatsızlığını en aza indirmek hem de daha etkili bir farmakodinamik sağlamak için HMA'ların çeşitli oral formülasyonları MDS ve AML'de çalışılmaktadır. CC-486 (oral AZA), MDS'li hastalarda ve genel olarak miyeloid malignitelerde kabul edilebilir toksisite ve etkinlik göstermiştir ve 28 günlük programın 21 gününde verildiğinde yanıt oranları %46'ya kadar çıkmıştır[17,18]. CC-486, yakın zamanda, yoğun indüksiyon kemoterapisinden sonra ilk remisyonda AML hastalarında idame tedavisi olarak Onureg® adı altında FDA tarafından onaylanmıştır. Bu molekül şu anda allo-HKHN sonrası idame (NCT04173533) veya düşük riskli MDS'li hastalar (NCT01566695) için devam eden çalışmalarda değerlendirilmektedir. Orta 1-2 ve yüksek riskli MDS ve KMML hastalarında yakın zamanda FDA tarafından da onaylanan (Temmuz 2020, INQOVI® adı altında) ASTX727, oral DEC ve DEC deaktivasyonunu önleyen bir sitidin deaminaz inhibitörü olan cedazuridinin bir kombinasyonudur. DEC'nin intravenöz (IV) formülasyonlarına farmakokinetik eşdeğerliği ve klinik etkinliği, yüksek riskli -MDS, KMML ve AML hastalarının birinci basamakda ASTX727 tedavisini değerlendiren faz III açık etiketli ASCERTAIN çalışması (NCT03306264)'nın sonuçları olarak yakın zamanda yapılan iki Amerikan Hematoloji Derneği (ASH) toplantısında sunuldu. Tam yanıt (TY)'a kadar geçen medyan süre 4,3 ay ve medyan yanıt süresi 7,5 ay ile TYO,%61 (TY %21)'e kadar yüksek oranda bildirilmiştir[10].

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. Venetoclax Bcl-2'yi selektif olarak inhibe eden bir ajan olup yaşlı AML hastalarının tedavisinde onaylanmıştır [12]**.** Yüksek riskli MDS hastalarında çok sayıda venetoclax kombinasyon çalışması devam etmektedir ve yakın zamanda ön sonuçlar sunulmuştur. Bir faz Ib 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 kohortta TYO %7, ikinci kohortta TYO %50, TY %13 olarak saptanmıştır. Tahmini 6 aylık GSK sırasıyla%57 ve %83 olarak hesaplanmıştır [19]. Bir faz Ib 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[20]. Her iki çalışma da yüksek riskli MDS hastalarında venotoclax ve AZA kombinasyonunun ümit verici etkinliğini göstermiştir.

IDH inhibitörleri

IDH1 ve 2 mutasyonları, MDS'li hastaların %5-10'unda bulunur ve genel olarak daha kötü prognoz ve lösemi progresyonu ile ilişkilidir. IDH1 ve IDH2 inhibitörleri (ivosidenib ve enasidenib) yakın zamanda faz I ve II çalışmalarında %42-67 kabul edilebilir bir TYO göstermiştir, HMA yetmezliği olan hastalarda yanıt oranları %50'nin üzerindedir[21,22]**.** Olutasidenib (FT-2102) klinik çalışmaları devam eden bir diğer IDH1 inhibitörüdür. Tek başına veya AZA veya sitarabin ile kombinasyon halinde olutasidenib'in faz I/II çalışmalarından elde edilen sonuçlar, tek ajan olarak veya kombinasyon şemasında sırasıyla %33 ve %73'lük bir TYO göstermiştir[23].

Rigosertib

Multikinaz inhibitörü rigosertib, serine/threonine kinase (RAF), phosphoinositide-3-kinase (PI3K) gibi çeşitli kinazların Ras alanını bağlar, dolayısıyla PI3K yolu üzerinde etki eder. Ras efektör proteinlerine bağlanan Rigosertib, bu proteinlerin inaktivasyonunu indükler[12]. Bu bileşik için ilgi çekici olan, güçlü bir antimitotik ve antineoplastik etkiye sahip olmasına rağmen normal hücreler için nispeten toksik olmamasıdır. MDS hastalarında yapılan faz I çalışmalarının %53'e varan TYO ile cesaret verici sonuçlarına rağmen, HMA'ya dirençli yüksek riskli hastalardan oluşan geniş bir kohortun randomize bir faz III çalışması, en iyi destekleyici tedaviler ile karşılaştırıldığında rigosertib'in üstünlüğünü gösteremedi. HMA'ya dirençli veya naif hastalarda sırasıyla %60-90 oranında yanıtlar gösteren bir faz II çalışmasının sonuçlarına dayanarak, AZA ile ilişkili olarak sinerjik bir etki görülmüştür. Bu kombinasyon, henüz tedavi görmemiş yüksek riskli MDS hastalarında tek başına AZA'ya karşı randomize bir faz III çalışmasında araştırılmaktadır[10].

Glasdegib

Bir Hedgehog yolu inhibitörü olan Glasdegib, tedavi edilmemiş AML veya yüksek riskli MDS hastalarında yapılan bir faz II çalışmasında sitarabin/daunorubisin (7+3) ile kombinasyon halinde klinik aktivite göstermiştir ve tam yanıt oranı %46'dır[24]. Tedavi edilmemiş MDS, AML ve KMML hastalarında glasdegib artı azasitidin ile ilgili bir faz 2 çalışması devam etmektedir (NCT02367456)[11]**.**

İmmün kontrol noktası inhibitörleri

Anormal immün fonksiyon ve immün kontrol noktası (IC) moleküllerinin düzensizliği, MDS'nin bilinen bir patofizyolojik yönünü temsil eder ve bu hastalarda, özellikle HMA başarısızlığından sonra, IC inhibitörlerinin rolünün araştırılması için gerekçe sağlar[25,26]. Programlanmış hücre ölümü 1 (PD-1) inhibitörü pembrolizumab ve sitotoksik T-lenfosit ile ilişkili protein 4 (CTLA4) inhibitörü ipilimumab, HMA başarısızlığı olan orta/yüksek riskli MDS'li hastalarda faz Ib/II çalışmalarında incelenmiştir (pembrolizumab için ara analiz, NCT03094637)[27,28]. AZA'lı veya AZA'sız nivolumab (anti-PD-1) veya ipilimumab kombinasyonunu değerlendiren bir faz II çalışması kombinasyon rejimleri ile tedavi edilen hastalarda artan yanıt oranları ile umut verici ön sonuçlar göstermiştir (TYO, AZA + nivolumab, AZA + ipilimumab, tek başına ipilimumab veya tek başına nivolumab alan hastalarda, sırasıyla, %75, 71, 35 ve 13 bulunmuş NCT02530463)[29]. Buna karşılık, yoğun kemoterapi için uygun olmayan yüksek riskli MDS ve AML'li tedavi edilmemiş hastalarda AZA + durvalumab (başka bir programlanmış ölüm-ligandı 1 (PD-L1) inhibitörü) için, veya tek başına AZA'yı değerlendiren devam eden büyük bir faz II randomize çalışmanın (NCT02775903) sonuçları iki tedavi kolu arasında klinik olarak anlamlı bir etkinlik farkı olmaksızın tatmin edici olmamıştır[30].

Kaynaklar

1. Tefferi A, Vardiman JW. Myelodysplastic syndromes. N Engl J Med 2009;361:1872.
2. Greenberg P, Cox C, LeBeau MM, Fenaux P, Morel P, Sanz G, et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. Blood 1997;89:2079.
3. 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.
4. Haferlach T, Nagata Y, Grossmann V, et al. Landscape of genetic lesions in 944 patients with myelodysplastic syndromes. Leukemia. 2014; 28(2):241.
5. Massagué, J. TGFβ in Cancer. Cell 2008, 134, 215.
6. Bewersdorf J.P, Zeidan A.M. Transforming growth factor (TGF)-β pathway as a therapeutic target in lower risk myelodysplastic syndromes. Leukemia 2019;33:1303.
7. Platzbecker U, Germing U, Gotze 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(10):1338.
8. Fenaux P, Platzbecker U, Mufti G.J, et al. Luspatercept in Patients with Lower-Risk Myelodysplastic Syndromes. N Engl J Med 2020;382:140.
9. Markham A. Luspatercept: First Approval. Drugs. 2020;80:85.
10. Pagliuca S, Gurnari C, Visconte V. Molecular Targeted Therapy in Myelodysplastic Syndromes: New Options for Tailored Treatments. Cancers 2021;13:784.
11. Platzbecker U, Kubasch AS, Homer-Bouthiette C, Prebet T. Current challenges and unmet medical needs in myelodysplastic syndromes. Leukemia 2021;35:2182.
12. Scalzulli E, Pepe S, Colafigli G, Breccia M. Therapeutic strategies in low and high-risk MDS: What does the future have to offer? Blood Reviews 2021; 45:1-9.

13. Henry DH, Glaspy J, Harrup RA, Mittelman M, Zhou A, Carraway HE, et al. Oral roxadustat demonstrates efficacy in anemia secondary to lower-risk myelodysplastic syndrome irrespective of ring sideroblasts and baseline erythropoietin levels. Blood 2020;136:1277.
14. Park HS, Choi J, See CJ, Kim JA, Park SN, Im K, et al. Dysregulation of telomere lengths and telomerase activity in myelodysplastic syndrome. Ann Lab Med 2017; 37:195.
15. Maslah N, Salomao N, Drevon L, et al. Synergistic effects of PRIMA-1Met (APR-246) and 5-azacitidine in TP53-mutated myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia. Haematologica 2020;105:1539.
16. Sebert M, Renneville A, Bally C, et al. A phase II study of guadecitabine in higher-risk myelodysplastic syndrome and low blast count acute myeloid leukemia after azacitidine failure. Haematologica 2019;104:1565.
17. Savona M.R, Kolibaba K, Conkling P, et al. Extended dosing with CC-486 (oral azacitidine) in patients with myeloid malignancies. Am. J. Hematol 2018;93:1199.
18. Garcia-Manero G, Scott, B.L, Cogle C.R, et al. CC-486 (oral azacitidine) in patients with myelodysplastic syndromes with pretreatment thrombocytopenia. Leuk Res. 2018;72:79.
19. 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.
20. 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.
21. DiNardo C.D, Watts J.M, Stein E.M, 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.
22. Richard-Carpentier G, DeZern A.E, Takahashi K, et al. Preliminary Results from the Phase II Study of the IDH2-Inhibitor Enasidenib in Patients with High-Risk IDH2-Mutated Myelodysplastic Syndromes (MDS). Blood 2019;134:678.
23. Cortes J.E, Wang E.S, Watts J.M, et al. Olutasidenib (FT-2102) Induces Rapid Remissions in Patients with IDH1-Mutant Myelodysplastic Syndrome: Results of Phase 1/2 Single Agent Treatment and Combination with Azacitidine. Blood 2019;134:674.
24. Cortes JE, Douglas Smith B, Wang ES, Merchant A, Oehler VG, Arellano M, et al. Glasdegib in combination with cytarabine and daunorubicin in patients with AML or high-risk MDS: phase 2 study results. Am J Hematol. 2018;93:1301.
25. Masarova L, Kantarjian H, Ravandi F, et al. Update on Immunotherapy in AML and MDS:Monoclonal Antibodies and Checkpoint Inhibitors Paving the Road for Clinical Practice. Adv. Exp. Med. Biol. 2018;995:97.
26. Chokr N, Patel R, Wattamwar K, et al. The Rising Era of Immune Checkpoint Inhibitors in Myelodysplastic Syndromes. Adv. Hematol. 2018; 2018:1.
27. Zeidan A.M, Knaus H.A, Robinson T.M, et al. A Multi-center Phase I Trial of Ipilimumab in Patients with Myelodysplastic Syndromes following Hypomethylating Agent Failure. Clin. Cancer Res. 2018;24:3519.
28. Garcia-Manero G, Tallman M.S, Martinelli G, et al. Pembrolizumab, a PD-1 Inhibitor, in Patients with Myelodysplastic Syndrome (MDS) after Failure of Hypomethylating Agent Treatment. Blood 2016;128:345.
29. 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.
30. Zeidan, A.M, Cavenagh J, Voso M.T, et al. Efficacy and Safety of Azacitidine (AZA) in Combination with the Anti-PD-L1 Durvalumab (durva) for the Front-Line Treatment of Older Patients (pts) with Acute Myeloid Leukemia (AML) Who Are Unfit for Intensive Chemotherapy (IC) and Pts with Higher-Risk Myelodysplastic Syndromes (HR-MDS): Results from a Large, International, Randomized Phase 2 Study. Blood 2019;134:829.

Kronik Immün Trombositopeni

Prof. Dr. Göksel Leblebisatan
Çukurova Üniversitesi, Adana

İmmün trombositopeni, 100.000 çocukta ~ 5 ila 10 arasında meydana gelen en sık karşılaşılan kanama bozukluklarından biridir. Yetişkinlerde her yıl için 100000'de 1-3 oranına sahiptir. ITP'nin patofizyolojisi tam olarak anlaşılamamıştır. **Trombosit yıkımı**: endojen trombositleri hedef alan otoreaktif antikorların üretilmesiyle trombosit yıkımı ile hücresel bağışıklıktaki bazı değişiklikler sıklıkla derin trombositopeni ile sonuçlanan **bozulmuş megakaryopoez ve trombosit üretimi** patofizyolojide etkindirler.

Klinikte ana özellik: Trombositopeni<100000/mm3 varlığı ile destekleyici olarak diğer nedenlerin ekarte edilmesidir. (İlaç, enfeksiyon, romatolojiknedenler, malignite….) FM'de ise diğer hastalıklarla ilişkili anormallikler (LN., splenomegali) yoktur. Tanıyı doğrulayıcı en önemli test, Direk trombosit antikor testi (Yüksek sensitivite, düşük spesifite) olup trombositopeninin düzeyi (trombositler<20000/mm3) ile IVIG ya da CS yanıtı olması da diğer göstergelerdir.

Genel olarak, ITP tedavisi için iki ajan kategorisi mevcuttur:

1) Akut kanama veya kanama riskinin yönetimi için trombosit yıkımı sürecine hızlı ve geçici olarak müdahale edenler (**birinci basamak tedaviler)** olup kortikosteroidler, intravenözimmünoglobulin(IVIG) ve anti-D immünglobulin, hem yetişkinlerde hem de çocuklarda akut kanama semptomlarının birinci basamak tedavisini oluşturur.
2) Trombosit sayısında daha dayanıklı bir iyileşme sağlamak üzere planlanan (**ikinci basamak tedaviler**).

Persistan ve Kronik ITP Tedavisinde birinci ya da İkinci basamak ajanlar kullanılır. İkinci basamak ajanlar semptomları ve riskleri standart tedaviler kullanılarak yeterince kontrol edilemeyen ≥3 ila 6 ay süren ITP'li hastalar için ayrılmıştır. Bunlar arasında **Rituksimab,** trombopoietin reseptör agonistleri (**Eltrombopag,Romiplastim**) ve alternatif immünosupresif ajanlar bulunur.

Tüm semptomatik trombositopeni ataklarında 1. Basamakta kullanılan ilaçlar kullanılabilir. Splenektomi, birinci basamak tedavilere dirençli kronik ITP hastası yetişkinlerde geleneksel ikinci basamak tedavi olarak kabul edilmektedir. Bununla birlikte, **çocuklar için nadiren önerilir** ve genellikle mümkün olduğunca ertelenir.

TPO-R agonistlerinin kronik ITP hastası olan ve birinci basamak tedaviye yanıt vermeyen çocuklarda değerli olabileceği önerisi, uzun vadeli güvenlilik göz önüne alınarak onaylanmıştır.

Tedavi Hedefleri hastaya göre ve hastalığın evresine göre **kişiselleştirilmelidir,** kanama epizodlarını önlemeye yönelik olmalı, semptomatik hastada platelet sayısı >20.000-30.000 109 tutulmalıdır. Hastalar minimal toksisite ile tedavi edilirken hayat kalitesini optimize eden tedaviler uygulanmalıdır.

Trombosit Hastalıklarında Kullanılan Tanısal Testler

Dr. Turan Bayhan
Ankara Şehir Hastanesi, Ankara

Trombosit hastalıklarının değerlendirilmesinde uzun süredir farklı testler kullanılmıştır. Bu testler genellikle karmaşık, zaman alıcı ve standardize olmamıştır. Trombosit hastalıklarının kliniğinin geniş spektrumda olması, bazılarının çok nadir, bazılarının da çok hafif klinik bulgularının olması işleri daha da zorlaştırmaktadır. İlk trombosit fonksiyon testinin tanımlanması 1910 yılında Duke'ün kanama zamanı testini tanımlamasına kadar uzanır. Günümüzde ise trombosit hastalıklarının tanımlanmasında akım sitometri, mutasyon analizi, mikro RNA'ların tespit edilmesi dahi kullanılabilmektedir. Trombosit fonksiyon testleri yapılmadan önce hastanın tam kan sayımı ile trombosit sayısı ve periferik yayma ile trombosit yapısı değerlendirilmeli, von Willebrand faktör gibi koagülasyon faktörlerinin düzeyi ölçülmelidir.

Kan örneğinin alınması: Trombosit fonksiyon testleri için örnekler hasta aç ve dinlenmişken alınmalı, aynı gün sigara ve kafein tüketmemiş olmalıdır. Non-steroid antiinflamatuarlar gibi trombosit fonksiyonlarını etkileyecek bir ilaç kullanılmışsa test ilaç kullanımından 10-14 gün sonra yapılmalıdır. Bitkisel ilaçlar, sarımsak ve alkol de trombosit fonksiyonlarını etkileyebilir. Örnekler 19 – 21g'lik bir iğne ile alınmalı ve analiz için 30dk – 2 saat arasında laboratuvara ulaştırılmalıdır.

Kanama zamanı: Kanama zamanı trombosit hastalıklarının taramasında uzun süredir kullanılan bir test olsa da günümüzde daha duyarlı testlerin varlığında kullanımdan çıkmıştır. Tetkikin uygulanmasının kolay olması, kan alınmaması ve analizinin yapılmaması bir avantaj olsa da testin cilt kalınlığı ve sıcaklığından etkilenmesi, kullanılan cihazların standardize olmaması en büyük dezavantajlarıdır.

Platelet fonksiyon analizörü (PFA) 100/200: Tam kan örneğinin kollajen ve epinefrin (CEPI) veya kollajen ve adrenalin (CADP) ile kaplı delikler içeren kartuştan hızla geçirilmesi sonrası deliklerin kapanma zamanının ölçülmesi prensibi ile çalışır. Yaygın olarak tarama testi amacıyla kullanılmaktadır. Trombositopeni (<100 x10^9/L) ve anemi durumunda kapanma zamanı uzayabilir. CEPI özellikle COX-1 inhibitörü (aspirin gibi) kullanılması durumunda uzar. Von Willebrand faktör düzeyi ile kapanma zamanı ters orantılıdır, bu nedenle kan grubu 0 olanlarda hafif uzama olabilir. Bir meta-analizde primer hemostaz bozukluklarını göstermede CEPI'nin duyarlılığı %83, özgüllüğü %89 iken CADP'nin duyarlılığı %67, özgüllüğü %86 bulunmuştur. Hafif trombosit bozukluklarında PFA sonuçları normal gelebilmektedir. Bu nedenle hastanın kliniği trombosit hastalığını telkin ediyorsa PFA sonuçları normal dahi olsa ileri trombosit fonksiyon testleri yapılabilir.

Işık transmisyon agrometri: İlk kez 1960'larda tanımlansa da trombosit fonksiyonlarını değerlendirmede halen altın standart test olarak kullanılmaktadır. Trombositten zengin plazma elde edilip bazı agonistlerin uygulanması ile trombositlerin aktive olup kümeleşmesi sonrası ışık geçirgenliğindeki değişimin ölçülmesi prensibine dayanır. Klasik olarak kullanılan agonistler; ADP, epinefrin, kollajen, araşidonik asit ve ristosetindir. Daha ileri laboratuvarlarda trombin, trombin reseptör aktive edici peptid, kollajen ilişkili peptid, tromboksan A2 benzeri U46619 gibi agonistler de kullanılabilir. Agonistler ile önce trombositlerde agregasyon sonra da granüllerin sekresyonu ile ikinci yanıt oluşur bu nedenle

agrometri grafisinde bifazik bir yanıt elde edilir. Işık transmisyon aggrometri ile birçok trombosit bozukluğunun tanısı konulabilir ancak testin her laboratuvarda uygulanan yaygın bir standardizasyonu yoktur. Tam kan yerine trombositten zengin plazma kullanılması ile diğer kan elemanlarının etkisi göz ardı edilmiş olur ve kullanılan kan miktarının fazla olması nedeniyle özellikle çocuk hastalarda zorluk yaşanabilir.

İmpedans tam kan agrometri: Testin çalışması tam kandaki trombositlerin aktive olduktan sonra elektrotlara yapışması ile impedansı değiştirmeleri prensibine dayanır. Işık tansmisyon agrometriye göre daha az kan kullanılır ve daha fizyolojiktir. Gelecekte tekniğin daha yaygınlaşması ile ışık transmisyon agrometrisi gibi ön planda kullanılabilir.

Akım-sitometri: Tam kan kullanılarak çalışılır ve genellikle trombosit sayısından etkilenmez. Glanzman trombastenisinde GP IIb/IIIa, Bernard-Soulier sendromunda GP Ib/IX/V eksiklikleri tespit edilebileceği gibi mepakrin alınımı ve atılımı ile koyu granüller de ölçülebilir. Farklı klinik koşullarda farklı trombosit aktivasyon belirteçlerinin ölçülmesine dair çalışmalar bulunmaktadır.

Trombosit mikroRNAları: Trombositler çekirdek ve genomik DNA içermeseler de içerdikleri mRNA'dan protein sentezi gerçekleştirirler. MikroRNA'lar eksprese edilmiş mRNA'ların parçalanması ve inhibisyonu ile protein sentezini kontrol ederler. Trombositlerin dolaşıma attıkları bazı mikroRNA'lar gösterilmiştir, bu mikroRNA'ların trombosit ve megakaryositlerin sentez mekanizmasının anlaşılmasında veya biyobelirteç geliştirilmesinde kullanılması için yapılmış çalışmalar bulunmaktadır.

Kaynaklar

1. Choi JL, Li S, Han JY. Platelet function tests: a review of progresses in clinical application. Biomed Res Int 2014; 2014:456569.
2. Harrison P, Mackie I, Mumford A, Briggs C, Liesner R, Winter M, et al. Guidelines for the laboratory investigation of heritable disorders of platelet function. Br J Haematol 2011; 155 (1):30-44.
3. Paniccia R, Priora R, Liotta AA, Abbate R. Platelet function tests: a comparative review. Vasc Health Risk Manag 2015; 11:133-148.

Çocuklarda Anti-Agregan Tedavi

Dr. Hüseyin Gülen
Celal Bayar Üniversitesi, Manisa

Trombositler, damar bütünlüğünün korunması ve bir hasar durumunda koagülasyonun başlaması ve kanamanın kontrolü için gerekli hücrelerdir. Başlangıçta, hasarlı yüzeye bir trombosit tabakası yapışır (adezyon veya geçici trombosit yıkacı), ardından bu birincil yapışkan tıkaca diğer trombositler de hızlıca kümelenir (agregasyon, kalıcı trombosit tıkacı) ve aynı anda sekonder hemostazın da tetiklenmesiyle kısa sürede fibrin pıhtısı oluşur. Hemostazda trombositlerin fibrin oluşumu dışında, pıhtı retraksiyonu ve fibrinolizisi, inflamatuar hücrelerin (nötrofiller ve monositler) trombüs içine alınması ve hasarlı damar duvarı onarımının başlatılmasında da görev alırlar. Ancak aynı zamanda aterosklerotik plakların oluşumuna da katkıda bulunabilmektedir. Bu yüzden gelişmiş toplumlarda yetişkin ölümlerinin önde gelen nedenleri olan miyokard enfarktüsü ve inme patogenezinde çok önemli rolleri vardır.

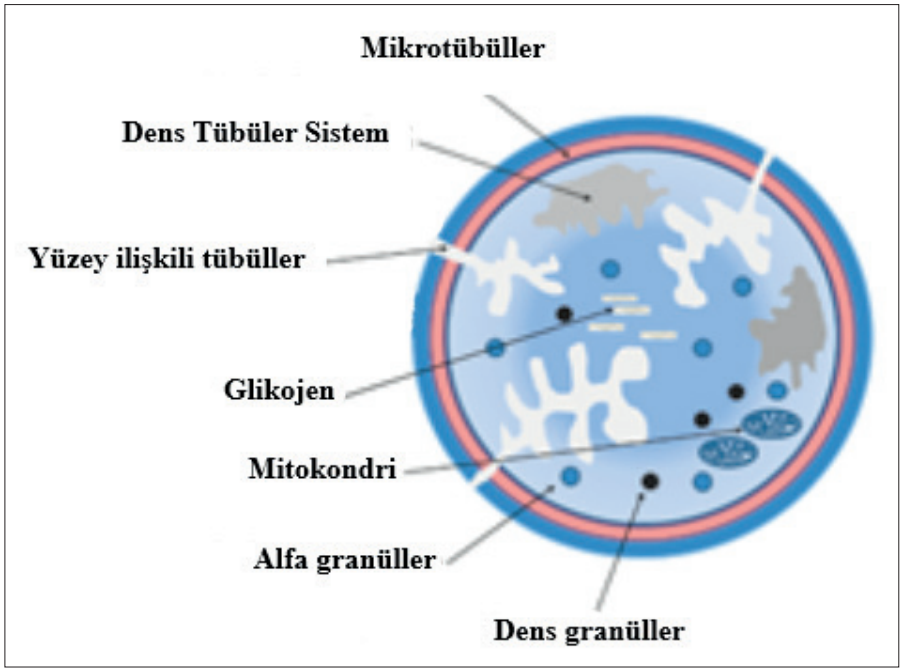
Yakın zamana kadar, arteriyel trombotik hastalıklar ağırlıklı olarak yetişkinlerin hastalıkları olarak kabul edilirdi. Arteriyel kateterizasyon ve konjenital kalp hastalığının onarımı gibi ileri basamak girişimler ve operasyonlar çocuklarda arteriyel tromboz insidansının ve iskemik inme farkındalığının artmasına neden olmuştur. Bu hastalıklar, yetişkin hastalardaki benzerleri gibi, trombosit aktivasyonunu inhibe eden ilaçlarla, özellikle aspirin ile tedavi edilmişlerdir (1).

Trombosit yapısı ve işlevi

Kemik iliğindeki progenitör megakaryositlerden üretilip salınan trombositler periferik kanda 10-12 gün kalmaktadır. Dolaşan kandaki bu en küçük, hücreler, çekirdeksiz ve 2-3 µm çapında bikonveks diskler şeklindedirler. Trombosit membranı asimetrik bir fosfolipid çift tabakadan oluşmakta ve içinde adeziv, uyarıcı ve engelleyici reseptörler bulunmaktadır (2). Yapısal olarak dıştan içe doğru dört bölgeye ayırarak incelediğimizde; Periferik bölge – trombosit aktivasyonu, adezyonu ve agregasyonu için gerekli olan glikoproteinler açısından zengindir (GPIb/IX/V; GPVI; GPIIb/IIIa); Mikrotübül katmanı – mikrotübüller ve mikrofilamentler açısından zengindir ve trombositlerin diskoid şeklini korumasını sağlar. Organel bölgesi (stoplazma)– trombosit granülleri açısından zengindir. Alfa granülleri faktör V, faktör VIII, fibrinojen, fibronektin, trombosit kaynaklı büyüme faktörü gibi pıhtılaşma aracıları içerir. Yoğun-dens cisimler (Delta granülleri), trombosit aktive ediciler olan ADP, kalsiyum ve serotonin içermektedir. Membranöz bölge – tromboksan A2 sentezinden sorumlu "Dens Tübüler Sistem (DTS)"dir. Megakaryosit düz endoplazmik retikulumundan türetilen zarlardan meydana gelir. Bu sistem, tromboksan A2 salınımı da yapmak için trombosit yüzey zarına bağlıdır (1).

Trombosit aktivasyonu

Yaralanma bölgesinde, trombositler başlangıçta zayıf ve kırılgan bir tabaka oluşturmak için açığa çıkan subendotelyal kollajen ve von Willebrand faktörüne yapışır. Bu yapışmaya trombosit yüzey reseptörleri aracılık eder (α2β1 integrin, GP VI, kollajen reseptörleri, GPIb ve von Willebrand faktör reseptörü). Kollajen ve von Willebrand faktörü, birincil



Şekil 1. Trombosit yapısı (3). By Dr Graham Beards- Own work, CC BY-SA 3.0, https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=21906052'den uyarlanmıştır

hemostatik agonistler olarak düşünülebilir. Trombin, ADP ve TxA2 dahil diğer ajanların ise ikincil rolleri vardır. Çevredeki trombositler de çeşitli biyokimyasal ajanlar tarafından aktive edilerek hemostatik tıkaç veya agregasyonun sağlamlaşmasını sağlarlar. Bu aktivasyon süreci, bir dizi spesifik hücre yüzeyi reseptörü ve ilişkili hücre içi sinyal yollarının bağlanmasıyla başlatılır (1,4).

Antitrombosit ajanlar

Asetil salisilik asit (ASA, Aspirin)

Aspirin, siklooksijenaz (COX)-1'i geri dönüşümsüz olarak inhibe ederek trombositlerden tromboksan A2 salınımını inhibe eder. Aspirin kaynaklı COX-1 inhibisyonu trombositin yaşam süresi boyunca devam eder. Oral alımın ardından, ASA mideden ve üst ince bağırsaktan hızla emilir ve bu da bir saat içinde bir antiagregan etkinin başlamasına neden olur. ASA dolaşımdan hızla temizlenirken trombosit fonksiyonunun düzelmesi ancak 7-10 gün sonra gerçekleşir ki bu da trombosit ömrünü yansıtır. Çocuklarda antitrombotik ajan olarak aspirin için önerilen dozlar 1 ila 5 mg/kg/gün aralığındadır (5).

Dipiridamol

Dipiridamol, fosfodiesterazı inhibe ederek ve adenozin alımını bloke ederek trombosit cAMP'sini artırır ve böylece ADP ilişkili trombosit agregasyonunu bloke eder. Prostasiklin (PGI_2) sentezini artırıcı etkiler de rapor edilmiştir. Dipiridamol, çocuklarda 2 ila 5 mg/kg/gün dozlarında tek başına ya da ASA veya klasik heparin ile kombine olarak kullanılan ikinci en yaygın antiagregan ajandır. Dipiridamolün emilimi değişken ve sistemik biyoyararlanımı düşebilse de etkisi 12-24 saat sürer. (1,5).

GpIIb-IIIa antagonistleri (Abciximab, Eptifibatid, Tirofiban, Lotrafiban, Sibrafiban, Roxifiban)

Glikoprotein IIb-IIIa antagonistleri, reseptörüne geri dönüşümlü olarak bağlanıp fibrinojenin bağlanmasını inhibe ederek trombosit-trombosit agregasyonunu önlerler. Bu grup ilaçlar kimerik monoklonal antikorlar (abciximab), peptitler (eptifibatid) veya peptit olmayan küçük moleküller (tirofiban) dir(5). Abciximab'ın başka etki mekanizmalarının da olabileceği düşünülmektedir (vitronektin reseptörü ve Mac-1, CD11b/CD18 integrinlerine bağlanma). Erişkinlerde birkaç intravenöz GPIIb/IIIa inhibitörü kullanılmış olmasına rağmen, pediatrik hastalarda bu ajanlarla ilgili veri ve deneyim eksiktir. Kanama riskinin (%50'ye kadar) yanı sıra, yetişkinlerde uyarılmış antijenisite ve trombositopeni görülebilir (1).

P2Y12, P2Y1, P2X1 antagonistleri (*Klopidogrel, Tiklopidin, Prasugrel, Ticagrelor, Cangrelor)*

P2Y12-reseptör antagonistleri, tienopirindinler (klopidogrel, Tiklopidin) ve nükleozid-nükleotit türevleri (Cangrelor ve tikagrelor) olarak iki türdür. Tienopiridinler, trombosit üzerindeki P2Y12-ADP reseptörüne geri dönüşümsüz bağlanıp GpIIb-IIIa'nın aktivasyonunu önleyerek agregasyonu inhibe eder. Çocuklarda klopidogrelin değerlendirildiği bir çalışmada günde bir kez 0,2 mg/kg'lık klopidogrel dozu ile, 75 mg/gün alan yetişkinlere benzer bir trombosit inhibisyonu oluşturulmuştur. Çocukların %80'i aynı zamanda ASA almış olmasına rağmen, ciddi bir hemorajik komplikasyon gözlenmemiştir (6). Ancak eşzamanlı olarak varfarin alan hastalarda klopidogrel ile majör kanama bildirilmiştir.

PAR inhibitörleri (Vorapaxar)

Trombosit yüzeyindeki G-Protein çifti reseptör (GPCR) ailesine ait olan PAR-1 ve PAR-4, trombin ile indüklendiğinde N-terminal kısımlarının proteolitik parçalanmasıyla hücre içi sinyal iletimi aktive olarak trombosit agregasyonuna yol açmaktadır. Vorapaxar'ın trombin-PAR-1 bağlanmasını etkin şekilde inhibe ettiği gösterilmiştir.

Düşük trombin konsantrasyonuyla aktive olabilen PAR-1'den farklı olarak, PAR-4'ün aktive olması için daha yüksek trombin konsantrasyonu gerekmektedir. GPIIb/IIIa, P2Y12 ve PAR-1'i hedefleyen onaylı antitrombosit ilaçların çoğu, klinikte önemli kanama riskine ve hatta bazı spesifik hastalarda mortalitenin artmasına neden olmuştur. Kanama riskinin azaltılması için PAR-4, P2X1, 12-LOX, tromboksan prostaglandin, GPVI ve GPIb-IX-V, P-selektin gibi bazı yeni hedefler araştırılmıştır. Hedefe yönelik ilaçlara ek olarak, doğal ürünler, nitrik oksit salınımı yapan ajanlar, dual-antitrombosit ajanlar gibi çok hedefli ilaçlar da antitrombosit ajanların geliştirilmesinde etkili stratejilerdir (5).

Çocuklarda antitrombosit tedavi endikasyonları

Kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıklarda aspirin ve diğer trombosit inhibitörleri ile ilgili yetişkinlerde çok sayıda kapsamlı çalışma olmasına karşın, çocuklarda oldukça sınırlıdır. Çalışmalar küçük kohortlar ve olgu sunuları ile sınırlıdır.

İskemik inme

Çocuklarda iskemik inmenin nedenleri, erişkinlerdekinden çok farklıdır. Erişkinlerde %75'i büyük-küçük damar aterotrombozu, diğer %20'si ise kardiyak kökenli emboli nedenli iken, çocuklarda konjenital kalp hastalığı, orak hücre hastalığı, vaskülopatiler, vaskülit, enfeksiyon, metabolik hastalık ve konjenital veya edinilmiş trombofili varlığı gibi daha nadir ve çeşitli nedenlere bağlıdır. İnme'nin tekrarlama riski, tanımlanmış bir neden saptanamayan çocuklarda %8'den, risk faktörü olanlarda %42'ye kadar değişmektedir (7). Yetişkinlerde sekonder profilakside, antitrombosit ilaçlar, özellikle aspirin veya aspirin + dipiridamol kombinasyonu önerilir.

Yine erişkin çalışmaları, inme nüksüne karşı kanama riski nedeniyle heparin'in üstünlüğünü gösterememiştir. Çocukluk çağı inmelerinin altında yatan etiyolojiler farklı ve kanama riski daha düşük olabileceğinden, akut tedavi ve ikincil korunmada hem aspirin hem de düşük moleküler ağırlıklı heparin (LMWH) kullanılmıştır; mevcut veriler, bir yaklaşımın daha etkili olup olmadığını belirlemek için yetersizdir. Primer inmeden sonra ortalama 36 ay takip edilen 135 çocukta nüksün önlenmesinde 2-5 mg/kg/gün Aspirin kullanımı düşük doz DMAH ile eşdeğer bulunmuş ve nüks oranı her grupta yaklaşık %9 saptanmıştır (8).

Kalp cerrahisinde endikasyonlar

Mekanik protez kapaklar

Erişkinlerde, mekanik protez kalp kapaklarının yerleştirilmesinde varfarinin en etkili antikoagülan olduğuna dair açık kanıtlar olmasına rağmen, ilaç uyumu ve izlem sorunları nedeniyle çocuklar için alternatifler aranmıştır. Bradley ve ark. Varfarin alanları aspirin (5-6 mg/kg/gün) + dipiridamol (6 mg/kg/gün) kombinasyonu ile karşılaştırmışlar ve trombotik olay insidansında fark bulmamışlardır. Tromboembolik olayların oranı, hasta yılı başına %2,6'ya karşı %1,7 gözlendiği (9) bildirilse de çok daha yüksek oranda tromboembolizm bildirilen çalışmalar da vardır.

Blalock—Taussig şantları

Siyanotik doğuştan kalp hastalığı olan çok küçük çocuklarda kesin düzeltici cerrahi'ye kadar pulmoner kan akışını iyileştirmek için Gore-Tex tüp greftleri kullanılarak Modifiye Blalock—Taussig şantları yapılmaktadır. Akut şant trombozu riskini azaltmak için heparin kullanılmış, ardından uzun dönemde şant tıkanması riskini azaltmak için genellikle düşük doz aspirin (3-5 mg/kg/gün) kullanılmıştır (10).

Fontan prosedürü

Fontan prosedürü, konjenital tek ventrikküllü kalpler için kesin cerrahi prosedürdür. Erken ve geç tromboembolizm riski yüksektir (intrakardiyak trombüs riski %17-20 ve inme riski %3-19). Tedavi konusunda fikir birliği yoktur hem varfarin hem de aspirin önerilmiştir (10). Fontan cerrahisini takiben birincil profilaksi olarak 5 mg/kg/gün aspirini klasik heparin ve ardından varfarin (hedef INR 2.5, aralık 2.0-3.0) ile karşılaştıran bir randomize çalışmada iki grup arasında tromboemboli açısından fark gürülmediği belirtilmiştir (11).

Endovasküler stentler

Endovasküler stentler, aort koarktasyonu ve pulmoner arter darlığı gibi doğumsal ve ameliyat sonrası darlığı yönetmek için kullanılır. Bu stentlerin trombotik tıkanma riskini değerlendiren hiçbir çalışma yoktur, ancak küçük boyutları nedeniyle hastalara sıklıkla yerleştirme sırasında antikoagülan ve ardından aspirin ile idame tedavisi verilmektedir (10)

Bunların dışında vaka bazlı bildirimlerde yeni antiagregan ilaçlar da kullanılmıştır (12). Ventriküler destek cihazı ile desteklenen bir bebekte yeni bir antitrombosit ajan kangrelor başarılı bir şekilde kullanılmıştır.

Kawasaki hastalığı

Aspirin, Kawasaki hastalığında inflamatuar belirtileri azaltmak ve koroner arter anevrizması (KAA) oluşumunu ve trombozunu önlemek için endikedir. KAA oluşumunu azaltmak için Aspirin ile kombinasyon halinde tek doz olarak intravenöz gama globulin (IVIG) (2 g/kg) önerilir. Anti-inflamatuar etki için yüksek dozlarda aspirin (80-100 mg/kg/gün) kullanılmış, ancak orta (30-50 mg/kg/gün) ve düşük dozlarda (3-5 mg/kg/gün) da denenmiştir. Ateşi düşürmede ve KAA gelişimini önlemede aynı derecede etkili olabileceği belirtilmektedir. Düşük doz aspirine, anevrizması olmayanlarda en az 6 hafta, olanlarda ise anevrizma düzelene kadar devam edilir. Dev anevrizmaların iyileşmesi olası değildir. Klinik araştırmaya dayalı kanıtlar eksik olmasına rağmen, bu hastalarda koroner arter trombozu ve miyokard enfarktüsünü önlemek için varfarin veya dipiridamol eklenmesi önerilmiştir (1).

Küçük bir retrospektif çalışmada, IVIG ve aspirine ek olarak absiksimab (bolus ve ardından 12 saatlik infüzyon) alan çocuklarda, kısa süreli takipte IVIG + aspirin alanlara kıyasla KAA gelişimi daha düşük saptanmış (13). Absiksimab'ın, vitronektin reseptörü gibi diğer integrinlere de bağlanarak ve inflamasyonu modüle ederek vasküler yeniden şekillenme üzerine yararlı etkisi olduğu düşünülmüştür. Koroner trombozda aspirin ile kombine halde tiklopidin veya absiksimab da kullanılmıştır (1).

Yeni endikasyonlar: MIS-C

Küresel koronavirüs-2019 pandemisinde çocuklarda ve gençlerde bu enfeksiyon ile yakından ilişkili olan yeni bir sendrom "Çoklu sistem İnflamatuar Sendrom (MIS-C)" tanımlanmıştır (14).

Bu sendromun, Kawasaki hastalığı (KH) ve Kawasaki hastalığı-şok sendromu (KHŞS) veya makrofaj aktivasyon sendromu (MAS) ile benzer klinik belirtileri vardır. Hastalarda yüksek ateş, lenfadenopati, pleomorfik döküntü, konjonktivit, mukozal patolojik değişiklikleri ve koroner arter dilatasyonu görülebilmektedir. Ağır vakalarda şok, ensefalit ve çoklu organ yetmezliği ortaya çıkabilir. Bununla birlikte iki sendrom arasında bariz farklılıklar da vardır. Kusma, karın ağrısı, ishal gibi gastrointestinal semptomlar, MIS-C'li çocuklarda daha belirgindir. Her ikisinde de miyokardit ve koroner arter dilatasyonu ve anevrizması (KAA) olabilmesine rağmen, kardiyak belirtilerinde de farklılık vardır. İntravenöz immünoglobulin (IVIG) ile tedavi edildikten sonra, KH'nın sadece yaklaşık %4'ünde KAA görülebilirken (15), MIS-C'de %14-36 gibi daha yüksek oranda KAA görülmektedir. Ayrıca, sol ventrikül sistolik işlev bozukluğu (LV ejeksiyon fraksiyonu <%50) KH'de nadir iken MIS-C'de çocukların %18-87'sinde görülür (16)

KH için önerilen standart tedavi, yüksek dozda intravenöz immünoglobulin (IVIG) (tek infüzyon olarak 2 g/kg) ve orta- yüksek dozda asetilsalisilik asit'dir. İnfüzyon süresinin 10-12 saatten fazla olması önerilir. MIS-C'li çocuklar da KH benzeri

semptomlar gösterdiğinden, çoğunluğu (54 ila %100 arasında değişen) IVIG almıştır. Ancak, MIS-C'li hastalarda IVIG'e yanıt KH'ye göre daha kötü olduğundan bunların çoğu (yaklaşık %20-83) ikinci bir doz IVIG veya steroid almıştır (16). KH tedavisinde kullanılan geleneksel ilaç asetilsalisilik asidin MIS-C'deki etkinliği de belirsizdi. Bazı çalışmalar MIS-C'li hastaların %75'inin ASA aldığını bildirmiştir. Koroner tutulum kanıtı olan MIS-C hastaları için düşük doz ASA ile antiagregan tedavi mantıklı bir yaklaşım olarak görünmektedir.

Sonuç

Antiagregan tedavinin rolü erişkin arteriovasküler hastalıklarda iyi bilinmektedir. Bu hastalıkların yüksek prevalansı, aspirinden daha iyi bir ilaç arayışına yol açmıştır ve birçok yeni ilaç geliştirilmiştir. Şu anda, pediatrik hastalıkta antiagregan tedavinin yeri hem endikasyonlar hem de mevcut kanıtlar açısından önemli ölçüde daha sınırlıdır. Kanama, antitrombosit ajanların gelişmesinin önündeki en önemli engeldir. Şimdiye kadar, birçok etkili hedef doğrulanmış olmasına rağmen, hala kanama riskini tamamen ortadan kaldıran bir hedef yoktur.

Kaynaklar

1. Israels SJ, Michelson AD. Antiplatelet therapy in children. Thrombosis Research 2006; 118:75-83.
2. McNicol A, Gerrard JM. Platelet morphology, aggregation and secretion. Advances in Molecular and Cellular Biology. JAI Press, Inc; 1997:1– 29.
3. By Dr Graham Beards- Own work, CC BY-SA 3.0, https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=21906052
4. Xie Z, Tian Y, Ma L, Xiao Lv et al. Developments in inhibiting platelet aggregation based on different design strategies. Future Med Chem. 2019 Jul;11(14):1757-1775.
5. Rizzi M, Albisetti M. Treatment of arterial thrombosis in children: Methods and mechanisms. Thromb Res 2018 Sep; 169:113-119.
6. McNicol A, Israels SJ. Platelet dense granules: structure, function and implications for haemostasis. Thromb Res 1999; 95:1-18.
7. Lanthier S, Carmant L, David M, Larbrisseau A, de Veber G. Stroke in children: the coexistence of multiple risk factors predicts poor outcome. Neurology 2000; 54:371–8.
8. Strater R, Kurnik K, Heller C, Schobess R, Luigs P, Nowk-Gottl U. Aspirin versus low-dose low-molecular-weight heparin: antithrombotic therapy in pediatric ischemic stroke patients. Stroke 2001; 32:2554–8.
9. Bradley SM, Sade RM, Crawford Jr FA, Stroud MR. Anticoagulation in children with mechanical valve prostheses. Ann Thorac Surg 1997; 64:30–6.
10. Monagle P, Michelson AD, Bovill E, Andrew M. Antithrombotic therapy in children. Chest 2001; 119:344S– 70S.
11. Monagle P, Cochrane A, Roberts R et al. A Multicenter, Randomized Trial Comparing Heparin/Warfarin and Acetylsalicylic Acid as Primary Thromboprophylaxis for 2 Years After the Fontan Procedure in Children. J American Coll Cardiol 2011;58(6):645-51.
12. Fahnhorst SE, Beasley G, Goldberg JF, et al. Novel use of cangrelor in pediatrics: A pilot cohort study demonstrating use in ventricular assist devices. Artif Organs. 2021; 45:38–45.
13. Williams RV, Wilke VM, Tani Ly, Minich LL. Does abciximab enhance regression of coronary aneurysms resulting from Kawasaki disease? Pediatria 2002;109: E4.
14. Zhang QY, Xu BW, Du JB. Similarities and differences between multiple inflammatory syndrome in children associated with COVID-19 and Kawasaki disease: clinical presentations, diagnosis, and treatment. World J Pediatr 2021 Aug;17(4):335-340.
15. McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW, Burns JC, Bolger AF, Gewitz M, et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: A scientific statement for health professionals from the American Heart Association. Circulation. 2017;135: e927–99.
16. Sperotto F, Friedman KG, Son MBF, VanderPluym CJ, Newburger JW, Dionne A. Cardiac manifestations in SARS-CoV-2-associated multisystem inflammatory syndrome in children: a comprehensive review and proposed clinical approach. Eur J Pediatr. 2021; 180:307-22.

Akut Lenfoblastik Lösemi: Genç Hastada Tedavi

Dr. Bahriye Payzın

İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Kliniği, izmir

Özet

ALL'de ergen ve genç yetişkin (AYA) grubunun insidensi giderek artmaktadır. ALL'li çocuk hastalarda 10 yıllık toplu sağkalımın (OS) %85'i aşarken, AYA hastalarında %50 düzeyinde kalması kısmen farklı tedavi rejimlerine bağlanmakta idi. AYA hastalarında pediatrik esinli yoğun rejimleri kullanan birkaç prospektif çalışmada, %85-90 tam remisyon (TR) ve %60-70 uzun süreli olaysız sağkalım (EFS) ve OS sağlandı. Böylece AYA grubunda geleneksel "erişkin" ALL rejimlerinden çok "pediatrik" yaklaşımlarla tedavinin önü açıldı. Bu sonuç sadece OS açısından değil, daha az hastanede kalış süresi, daha az yan etki ve daha iyi yaşam kalitesi elde edilmesi nedeniyle de geçerlidir. Diğer etkenler arasında hastalığın biyolojisi, tedavi yeri, sağlık profesyonellerinin uzmanlığı, psikososyal destek yer alır. AYA grubu ALL hastalarının bu yaş grubunu kapsayan klinik araştırmaların yapıldığı deneyimli merkezlere gönderilmesi önerilir.

Giriş

ALL çocukluk çağında akut lösemilerinin %75'ini, erişkinde %20'sini oluşturur (1).

ALL, 1-4 yaşları arasında (7.6:100.00/yıl) pik yaparken AYA grubunda insidensi 0,8 ile 1,8 arasında değişir. NCI, 2006 yılında, AYA adı altında 15-39 yaş arasında kanser teşhisi konan bireyleri tanımladı. Ancak, şu anda Avrupa Birliği'ndeki AYA tanımı için, 29 yaş sınırına kadar olan kişiler olarak kabul edilmektedir. EUROCARE-5 tarafından tutulan 27 Avrupa ülkesinin kanser kayıtlarına göre, 2000-2007 yılları arasında ALL tanısı alan 0-14 yaş arası 15089 çocukla; 15-39 yaş arası 4617 AYA ALL'nin sonuçları karşılaştırıldığında 5 yıllık OS yaşla birlikte dramatik olarak azalmış bulundu.Buna göre 0-14 yaş arası rölatif sağkalım (RS): %85,8 (± 0.4), 15-19 yaşta %62,2 (± 1.6), 20-39 yaşta %52,8 (± 0,01) bulundu (2). Çocuklarda yoğun kemoterapi (KT) rejimleri ile, ALL'de 5 yıllık EFS yaklaşık %90'a ulaşmaktadır (3). AYA ALL tarihsel olarak, olası hastalıkta ve hasta biyolojisinde farklılıklar nedeniyle (5 yıllık EFS; %30-45) daha kötü sonuçlara sahiptir (4).

AYA ALL Biyolojisi ve Prognoz

Tablo1. B hücre prekürsör ALL'deki (BCP-ALL) başlıca genetik/sitogenetik anormalliklerin yaşa bağlı sıklığı karşılaştırmalı olarak Roberts KG ve ark.tarafından özetlenmiştir (5).

Tablo 1. Yaşa göre BCP-ALL'de genetik/sitogenetik anormallikler

ALL alt grubu	*Prognostik risk*	*Genetik/sitogenetik anormallik*	*Çocuk (<15 yaş)*	*AYA (15-40 yaş)*	*Diğer erişkin (>40 yaş)*
Ph-	İyi	Yüksek hiperdiploidi	%20-25	%5	<%5
		t(12;21)/ETV-RUNX1	%25	<%5	%1
		Normal karyotip	%10	-	-
	Orta	t(1;19)/TCF3-PBX1	%5	<%5	%1
		Düşük hypodiploidi	%1	%5	>%10
	Kötü	t(v;11)/KMT2A+	%6	%4	%15
		Ph-benzeri	%10-15	%25-30	%20
Ph+	Kötü*	t(9;22)/BCR-ABL1	%2	%6	%25

*TKİ temelli tedavi rejimleri ile orta risk grubuna döndü

Ph(+) ALL'ye benzer bir gen ekspresyon profili gösteren Ph-benzeri ALL, AYA ALL'de çocuk ALL'ye göre daha sık görülür. Ph-benzeri ALL, indüksiyon tedavisi sonrası yüksek minimal kalıntı hastalık (MRD) görülen ve genel olarak kötü bir gidiş gösteren yüksek riskli yeni bir BCP-ALL alt tipi olarak tanımlandı (6). Bunlar arasında 1)ABL1, ABL2, CSF1R ve PDGFRB'yi içeren ABL-sınıfı yeniden düzenlemeleri, 2) EPOR ve JAK2 yeniden düzenlemeleri, 3) %50'si JAK mutasyonu ilişkili CRLF2 yeniden düzenlemeleri, 4) IL7R, FLT3 ve SH2B3'ü içerenler dahil diğer JAK-STAT aktive edici mutasyonlar ve delesyonlar (7). AYA grubu T-ALL prevalansında yaşla birlikte artış (%8-35) görülür (8).T-ALL'de en sık görülen NOTCH1 sinyal yolu aktivasyonları yaşa özgü değildir ve iyi bir klinik gidişle birliktedir. Bu olumlu prognoz, RAS ve PTEN değişikliğinin görüldüğü yüksek risk grubunun olumsuz prognozunu hafifletebilir (9). AYA-ALL'de prognoz çocuklardan daha kötü olsa da, pediatrik veya pediatrik esinli KT rejimiyle tedavi edilirse genel olarak oldukça iyi (5 yıllık EFS:%60-70) bulunmuştur (10). AYA-ALL'de prognostik risk; kötü sitogenetik özellik, indüksiyon sonrası yüksek MRD düzeyleri, indüksiyon tedavisinden sonraki 30 gün içinde TR'a ulaşamama ve Ph- benzeri imzanın varlığını içerir. Pediatrik çalışmalarda erişkinlere göre başlıca farklar vinkristin, steroidler, asparaginaz ve intratekal KT'nin daha yüksek kümülatif dozlarda yer almasıdır (11).

Tablo 2. AYA ALL'de pediatrik/pediatrik esinli ve erişkin tedavi rejimlerinde klinik sonuçlar

Kaynak	*Klinik çalışma*	*Yaş*	*İzlem (yıl)*	*EFS/DFS/CCR*	*OS (%)*
Stock W.2008	Çocuk: CCG	16-21	7	EFS:%63	67
	Erişkin:CALGB			EFS:%34	46
Boissel N.2003	Çocuk:FRALLE93	15-20	6	DFS:%68	78
	Erişkin:LALA94			DFS:%32	45
deBont JM.2004	Çocuk:DCOG	15-18	5	EFS:%69	79
	Erişkin:HOVON			EFS:%34	38
Hallböök H.2006	Çocuk:NOPHO92	15-18	7	EFS:%74	
	Erişkin:SALG	15-20		EFS:%39	
Ramanujachar R,2007	Çocuk:ALL97	15-17	5	EFS:%65	71
	Erişkin:UKALLXII			EFS:%49	56
Usvasalo A.2008	Çocuk:NOPHO	10-18	5	EFS:%60	76
	Erişkin:FLG(çocuk)	15-26		EFS:%57	68
Schroeder H.2005	Çocuk:NOPHO	10-15	5	EFS:%60	67
	Erişkin:CALGB	15-19		EFS:%38	47
Testi AM.2004	Çocuk:AIEOP95/2000	14-18	2		80
	Erişkin:GIMEMAALL2000				71
Hayakawa F.2014	Çocuk:JALSGALL202U	16-24	4	DFS:%71	74
	Erişkin:JALSGALL97			DFS:%46	46
Ruiz-Delgado GJ.2011	Çocuk:PUEBLA	18-86	5		27
	Erişkin:MEXICO CITY				10
Alacacioglu I.2014	Çocuk:BFM	25a	5		59
	Erişkin:HYPER-CVAD	31a			34
El-Cheikh J.2016	Çocuk:BFM	16-51		DFS:%77	76
	Erişkin:HYPER-CVAD	21-73		DFS:%72	54
Rytting ME.2016	Çocuk:AUGM-BFM	12-40	3	CCRb:%68	71
	Erişkin:HYPERCVAD			CCRb:%70	74

[a]: ortanca yaş, [b]: devamlı tam remisyon

Ergen ve genç erişkinde (AYA) Ph negatif prekürsör B ALL (BCP-ALL) Tedavisi

Birlikte çalışan grupların çoğu, tedavide Berlin-Frankfurt-Münster (BFM) çalışma grubu tarafından tasarlanan bir yaklaşımı kullanır (12). AYA ALL'de remisyonun indüksiyonu fazında vinkristin, kortikosteroid, asparaginaz ve daunorubisin, konsolidasyon fazında siklofosfamid, sitarabin ve 6-MP yer alır. Metotreksat (MTX), interim idame sırasında artan dozlarda ve asparaginaz ile birlikte veya lökoverin kurtarma tedavisi ile orta/yüksek dozda intravenöz olarak oral 6-MP ile birlikte verilir. Çocuk ya da erişkin rejimleri ile tedavi edilen AYA hastalarının sonuçları 13 çalışmada karşılaştırıldı (Tablo 2) ve 12'sinde çocuk ALL tedavileri ile daha iyi sonuç alındığı bildirildi (13). Bu sonuçlar, AYA ALL'de pediatrik esinli rejimlerle tedaviyi teşvik etti. Bu rejimlerde yoğun santral sinir sistemi (CNS) tedavisi, sık intratekal (İT) KT ile beraber indüksiyon KT'si sırasında başlar ve tedavi boyunca devam eder. Tanı sırasında CNS tutulumu varsa sıklıkla kraniyal radyoterapi (RT) uygulanır. Beyin omurilik sıvısında lökosit sayısı yükselmeden (CNS2 tanımı) blastların var olması ek İT KT gerektirir, ancak kraniyal RT uygulanmaz (14). Antimetabolit tedavisinden oluşan uzun bir idame evresi tüm protokollerde bulunur.

Yüksek doz (2-5 gr/m2) MTX, yüksek riskli B-ALL'nin tedavisinde, akut toksik etkide artış olmaksızın Capizzi yönteminden (MTX:100-300 mg/m2, kısa iv infüzyon) üstün bulundu. İndüksiyon tedavisi sırasında >10 yaş hastalarda kısa ama sürekli deksametazon (DEX) tedavisi ile prednisolona göredaha fazla osteonekroz görüldü (sırası ile %24,3 ve %15,9; P = .001). DEX ile prednisolona göre daha fazla febril nötropeni ve enfeksiyon görüldü ise de indüksiyon KT'si sırasındaki ölümler benzer bulundu (%2,9 ve %2,5, p=0,69) (15).

Ph-benzeri AYA ALL

Yeni tanı Ph-benzeri AYA ALL'de, pediatrik esinli rejimler diğer B hücre alt tiplerinde olduğu gibi sağkalım avantajı sağlamamaktadır (16-17). ABL1 füzyonlu Ph-benzeri ALL'de dasatinib veya imatinib yavaş yanıtlı hastalarda, kombinasyon içinde nüks/dirençli hastalıkta veya AKHN sonrası kalıcı MRD için önleyici idame tedavisi olarak verilmektedir (18). Klinik öncesi çalışmalar, Ph-benzeri ALL'de JAK-STAT yolunu aktifleştiren: CRLF2r, JAK2 füzyonları, EPORr veya JAK1, JAK3, IL7R, SH2B3, TYK2 ve IL2RB'deki genetik değişikliklerin ruksolitinibe duyarlı olduğunu ortaya koymuştur (19)

AYA-ALL'de yeni tedaviler

T-ALL: Bir nükleozid analoğu olan Nelarabin, relaps/refrakter (R/R) T-ALL'de FDA tarafından onaylanmıştır. COG AALL0434, yeni teşhis edilen ALL'de COG ile güçlendirilmiş BFM rejimine dahil edilen nelarabini alanlarda ve almayanlarda 4 yıllık DFS, %88,9 ± 2,2'ye karşı %83.3 ± 2.5 idi (p=.03) (20). Bunun sonucu, birçok merkez AYA hastalarında nelarabini birinci basamak tedaviye dahil etmektedir. **B-ALL**: B-ALL'lerin yaklaşık %40'ında ifade edilen CD20 varlığı tarihsel olarak daha kötü bir prognozla ilişkilidir. Bu nedenle CD20 (+) yeni tanı Ph (-) B-ALL'de KT ile rituksimab kombinasyonu uygulanan ilk çalışmalar, rituksimab eklenmesi ile <60 yaş hastalarda kontrollere göre daha iyi EFS ve OS sağlandığını gösterdi (21).

AYA ALL'de allokök hücre nakli endikasyonları

GRAALL-2003 ve GRAALL-2005'te 15-55 yaş arası en az bir konvansiyonel yüksek risk faktörüne sahip ve CR1'de AKHN adayı hastanın %54'ne AKHN yapıldı (22). AKHN sonrası 3 yıl sonunda AKHN olan ve olmayanlar arasında nükssüz sağkalımda (RFS) önemli bir fark yoktu ancak, konsolidasyon KT'si sonrasında MRD > 10^{-3} (%0,1) olan ve AKHN yapılanlar daha iyi bir RFS gösterdiler. Bu da AYA ALL'de konsolidasyonun sonunda MRD pozitifliğine (akım SM veya yeni nesil sıralama yöntemi ile) dayanarak verilecek AKHN kararını desteklemektedir. Veriler ayrıca nüks ALL'de: 1) Nüks zamanından bağımsız olarak nüks T-ALL'de; 2) Erken nüks B-ALL'de; 3) MRD yanıtına göre seçilmiş geç nüks olgularda AKHN önerilmektedir (11).

Ph (+) ALL'de çelişen stratejiler

Çalışmaların farklı sonuçlanması, farklı yaş aralıklarında yapılması, az sayıda hasta içermesi, kısa izlem süresi, farklı KT ve TKİ ile tedaviler, AKHN sonrası farklı TKİ tedavileri gibi nedenlere bağlandı. AHKN için MRD yol gösterici kabul edilmekle beraber en iyi yaklaşım henüz belirsizdir. Hipofertilitenin AYA kanserlerinde uzun dönemde önemli bir etki olduğu göz önüne alındığında, Ph (+) ALL'de MRD tabanlı stratejiler, daha güçlü son nesil TKI tedavisi ve onaylanmış immünoterapiler AYA çalışmalarına alınmalıdır (11).

AYA ALL tedavisinde yan etkiler

AYA ALL tedavisinde uzun sağkalım süresinin elde edildiği gelişmeler bu hastalarda geç dönem olası yan etkilerin dikkate alınmasını gerektirir. Pediatrik rejimlerde, alkile edici ajanların, antrasiklinlerin ve RT'nin toplam dozlarındaki sınırlamalar sayesinde gonadlara toksik etki, kardiyotoksik etki, infertilite ve karsinojenez potasiyeli düşmektedir (23). Hiper-CVAD rejimi ile hastaların bu ajanlara önemli ölçüde daha çok maruz kaldıkları ve sekonder AML/MDS oranının daha yüksek olduğu belirtilmektedir (24). Pediatrik rejimlerin aksine, daha sonraları söz konusu rejim ile amenore veya uzamış azoospermi gelişmiştir.Yeni tanı ALL hastalarında diğer akut lösemiler gibi acil tedaviye başlanması gereği nedeni ile AYA ALL'de düşük gonadotoksik potansiyeli olan bir rejimin seçilmesi önemlidir.

AYA ALL tedavisinde yaşam kalitesi

Pediatrik tedavi protokolleri veya hiper-CVAD tedavisi alan erişkin ALL hastaları10 yıllık OS ve yaşam kalitesine (QALY) göre karşılaştırıldı (25). İlk yıl, pediatrik esinli bir protokol, hiper-CVAD rejimine göre daha düşük yaşam kalitesi ile birlikteyken 5.ve10. yıllara gelindiğinde, OS ve QALY artmış bulundu. Pediatrik tedavinin indüksiyon ve intensifikasyon fazları ile ilişkili düşük yaşam kalitesi, hiper-CVAD'a göre daha olumlu PFS ve OS ile dengelendi.

ALL'de immunoterapi

Blinatumumab: Sınıf I bisifesifik T hücresine tutunan blinatumomab, CD19 ve CD3'a bağlanarak nüks/dirençli BCP-ALL'li hastalarda umut verici oldu. Faz 3 TOWER çalışmasında, AYA hastalarında (18-35 yaş) blinatumomab grubunda %43 ve KT grubunda %25remisyon elde edildi (26). Bir diğer çalışmada, birinci siklus sonrası 18-34 yaş AYA grubunun %91'inde MRD tam negatifleşti (27). Yüksek MRD saptanan hastaları AKHN'ne hazırlama amaçlı ya da AKHN öncesi düşük MRD saptanan hastalarda köprü tedavisi amaçlı çalışmalar KT yoğunluğunun azalması ve etkinliğin artması için AYA grubunda da hedeflenmelidir.

İnotuzumab ozogamisin (IO): Kalikemisine bağlı monoklonal bir anti-CD22'dir. Bir faz 3 çalışmasında, IO alan nüks/dirençli BCP-ALL'li hastalarda standart yoğun KT alanlara göre daha yüksek remisyon oranı elde edildi (28). Yaşı <55 olan hastalarda TR oranı IO ve KT grubunda sırası ile %80 ve %32 bulundu. Hepatik yan etki, özellikle veno-oklüzif hastalık (%11'e karşı %1) ve derece 3 trombositopeni ve nötropeni IO grubunda daha sık bulundu (29).

Kimerik antijen reseptörü (CAR-T) T hücre tedavisi: AYA grubu nüks/dirençli BCP-ALL hastalarındaCD19'u hedef alan CAR-T hücreleri ile %90'a varan TR oranları gözlenmesi ile FDA tarafından tisagenlecleucel onaylandı (30). Bu tedavinin akut ve kronik yan etkileri arasında özellikle sitokin salınım sendromu, makrofaj aktivasyon sendromu, nörotoksisite, tümör lizis sendromu ve B- hücre aplazisi göz ardı edilmemelidir.

Sonuç

Son 20 yılda gelişen ALL alt tiplerini tanımlama, risk sınıflaması, pediatrik esinli KT'ler, hedefe yönelik tedavi ve monoklonal antikor kullanımı AYA ALL tedavisinde önemli ilerlemelere yol açmıştır. Risk sınıflamasını optimize ederek indüksiyon KT'sinden sonra tedaviyi yönlendirmek ve risk odaklı AKHN kararı vermek için MRD güdümlü bir post-remisyon stratejisi önerilmektedir

Kaynaklar

1. Esparza SD, Sakamoto KM. Topics in pediatricleukemia—acutelymphoblasticleukemia. MedGenMed. 2005;7(1):23.
2. Trama A, Botta L, Foschi R, et al; EUROCARE-5 Working Group. Survival of European adolescents and young adults diagnosed with cancer in 2000-07: population-based data from EUROCARE-5. Lancet Oncol. 2016;17(7):896-906.
3. Pulte D, Gondos A, Brenner H. Improvement in survival in younger patients with acute lymphoblastic leukemia from the 1980s totheearly 21st century.Blood. 2009;113(7):1408–11.
4. Bleyer A, Barr R. Cancer in youngadults 20 to 39 years of age: overview.SeminOncol. 2009;36(3):194–206.
5. Roberts, K.G. Genetics and Prognosis of ALL in Children vs. Adults. Hematology 2018, 2018, 137–145.
6. Jain N, Roberts KG, Jabbour E, et al. Ph-like acute lymphoblastic leukemia: a high-risk subtype in adults. Blood. 2017;129(5):572-581.
7. Roberts KG, Li Y, Payne-Turner D, et al. Targetable kinase-activating lesions in Ph-like acute lymphoblastic leukemia. N Engl J Med. 2014;371(11):1005-1015.

8. Coustan-Smith E, Mullighan CG, Onciu M, et al. Early Tcell precursor leukaemia: a subtype of very high-risk acute lymphoblastic leukaemia. Lancet Oncol. 2009;10(2):147–56.
9. Petit A, Trinquand A, Chevret S, et al; French Acute Lymphoblastic Leukemia Study Group (FRALLE). Oncogenetic mutations combined with MRD improve outcome prediction in pediatric T-cell acute lymphoblastic leukemia. Blood. 2018;131(3):289-300.
10. Stock W, La M, Sanford B, et al. What determines the outcomes for adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia treated on cooperative group protocols? A comparison of Children's Cancer Group and Cancer and Leukemia Group B studies. Blood. 2008;112:1646–1654.
11. Advani AS, Hanna R. The treatment of adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia. Leuk Lymphoma 2020 Jan;61(1):18-26.
12. Henze G, Langermann HJ, Fengler R. Acute lymphoblastic leukemia therapy studyBFM79/81 in children and adolescents: intensified reinduction therapy for patients with different risk for relapse. Klin Padiatr.1982;194(4):195–203.
13. Rytting ME, Jabbour EJ, Jorgensen JL, et al. Final results of a single institution experience with a pediatric-based regimen, the augmented Berlin-Frankfurt-Münster, in adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia, and comparison to the hyper-CVAD regimen.Am J Hematol. 2016 Aug;91(8):819–823.
14. Jastaniah W, Elimam N, Abdalla K, Khattab TM, Felimban S, Abrar MB. Does the early intensification of intrathecal therapy improve outcomes in pediatric acute lymphoblastic leukemia patients with CNS2/TLP+ status at diagnosis? Hematology. 2015;20(10):561–566.
15. Larsen Eric C. Devidas M., Chen S, Salzer, A. Raetz EA, Loh ML.Dexamethasone and High-Dose Methotrexate Improve Outcome for Children and Young Adults With High-Risk B-Acute Lymphoblastic Leukemia: A Report From Children's Oncology Group Study AALL0232J Clin Oncol 34:2380-2388.
16. Siegel SE, Stock W, Johnson RH, Advani A, Muffly L, Douer D, et al. Pediatric-inspired treatment regimens for adolescents and young adults with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia: a review. JAMA Oncol 2018;4(5):725–34.
17. Siegel SE, Advani A, Seibel N, Muffly L, Stock W, Luger S, et al. Treatment of young adults with Philadelphia-negative acute lymphoblastic leukemia and lymphoblastic lymphoma: hyper-CVAD vs. pediatric-inspired regimens. Am J Hematol 2018;93(10):1254–66.
18. Perwein T, Strehl S, Konig M, Lackner H, Panzer-Grümayer R, Mann G, et al. Imatinib-induced long-term remission in a relapsed RCSD1-ABL1-positive acute lymphoblastic leukemia. Haematologica 2016;101(8):e332–335.
19. Roberts KG, Li Y, Payne-Turner D, Harvey RC, Yang Y, Pei D, et al. Targetable kinase-activating lesions in Ph-like acute lymphoblastic leukemia. N Engl J Med 2014;371(11):1005–15.
20. Dunsmore KP, Winter S, Devidas M, et al.COGAALL0434: a randomized trial testing nelarabine in newly diagnosed T-cell malignancy. JCO. 2018;36:10500.
21. Maury S, Chevret S, Thomas X, et al. Rituximab in Blineage adult acute lymphoblastic leukemia. N Engl J Med. 2016;375:1044–1053.
22. Jastaniah W, Elimam N, Abdalla K, Khattab TM, Felimban S, Abrar MB. Does the early intensification of intrathecal therapy improve outcomes in pediatric acute lymphoblastic leukemia patients with CNS2/TLP+ status at diagnosis? Hematology. 2015;20(10):561–566.
23. Armstrong GT,Yasui Y, Chen Y, et al.Reduction in late mortality among 5-year survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. J Clin Oncol. 2015;33:LBA2
24. Douer D, DeAngelo DJ, Advani A, et al. Applying pediatric therapeutic strategies to adults with acute lymphoblastic leukemia and lymphoma. II. Comparison with adult treatment regimens, including hyper-CVAD. Am Oncol Hemat Rev. 2014:47–53.
25. Guzauskas GF, Villa KF, Vanhove GF, Fisher VL, Veenstra DL. Risk-benefit analysis of pediatric-inspired versus hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone protocols for acute lymphoblastic leukemia in adolescents and young adults. J Adolesc Young Adult Oncol. 2017;6(1):53–61.
26. Kantarjian H, Stein A, Go¨ kbuget N, et al. Blinatumomab versus Chemotherapy for Advanced Acute Lymphoblastic Leukemia. N Engl J Med. 2017;376(9):836-847.
27. Gokbuget N, Dombret H, Bonifacio M, et al.Blinatumomab for minimal residual disease in adults with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. Blood. 2018;131(14):1522-1531.
28. Kantarjian HM, DeAngelo DJ, Stelljes M, et al. Inotuzumab ozogamicin versus Standard therapy for acute lymphoblastic leukemia. N Engl J Med. 2016;375(8):740-753.
29. Kantarjian HM, DeAngelo DJ, Advani AS, et al. Hepatic adverse event profile of inotuzumab ozogamicin in adult patients with relapsed or refractory acute lymphoblastic leukaemia: results from the open-label, randomised, phase 3 INO-VATE study. Lancet Haematol. 2017;4(8):e387-e398
30. Park JH, Rivie're I, Gonen M, et al. Long-term follow-up of CD19 CAR therapy in acute lymphoblastic leukemia. N Engl J Med. 2018;378(5):449-459.

ALL'nin Erişkin Hastada Tedavisi

Dr. İrfan Yavaşoğlu

Aydın Adnan Menderes Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Aydın

Akut lenfoblastik lösemi (ALL) %80-85 B hücre, %10-15'i T hücre kökenlidir. Çocukluk çağında daha sık görülür. 50'li yaşlardan sonra hafif bir artış görülür. Tanı, tedavi ve takipte akım sitometri ile immunfenotipik değerlendirme çok değerlidir. Santral sinir sistemi (SSS), lenf nodu, dalak, karaciğer ve testis gibi ekstramedüller tutulum sıktır. Sınıflamasında Dünya Sağlık Örgütü 2016 değerlendirmesi kullanılmaktadır. 5 yıllık toplu yaşam (OS) çocukluk çağında %90, 40 yaşında büyüklerde %30-40'tır. Çocuk tedavilerin başarısına karşın erişkinde aynı başarının yakalanamaması uzun yıllardır tartışılmaktadır. Erişkin tedavilerin toksisite sorunu yanında, genetik temelin anlaşılması bu durumu açıklamaya katkı sağlamıştır. t(12,21) ETV6-RUNX1 erişkinde %3 görülürken, çocukta %25, hiperdiploidi erişkinde %7-8 iken, çocukta %25, tirozin kinaz tedavileri öncesi korkulan bir belirteç olan t(9,22) erişkinde %25 iken çocukta %2-4 görülmektedir. Genel olarak ETV6-RUNX1 ve hiperdiplodi iyi prognoz gösterirken, bcr-abl füzyonu, KMT2A (MLL) yeniden yapılanması, hipodiploidi, Ph benzeri mutasyonlar, iAMP221 kötü gidişle ilişkilidir. Son yıllarda öğrendiğimiz Ph benzeri ALL önemlidir. Bu anlamda FLT 3, JAK ve özellikle IKZF1 pozitifliğinin araştırılması önerilir. Yine erken T öncü hücre ALL erişkin T hücreli ALL'nin %5-10'unu oluşturur. Yüzey CD 3, CD1a, CD8 ifade kaybı, sıklıkla CD5 negatifliği(yada zayıf ifadelenme) ve bir yada daha fazla myeloid belirteç ifadelenmesi tanı da önemlidir. Kötü gidişli olabilir. CD 20 pozitifliği (%20 üzeri ifadelenme) prekürsör B ALL'de %30-50 oranında vardır.

Tedavide 4 faz önemlidir. İndüksiyon, konsolidasyon, intensifikasyon, uzun dönem sürdürme. Bunun yanında SSS tedavisi ve nüksünün önlenmesi ayrı olarak ele alınmalıdır.

Pediatrik bazlı tedaviler adolesanlarda- AYA (genç erişkinlerde) grubunda başarıyı arttırmıştır. Çok ajanlı kemoterapiler önemini korumaktadır.

Ph pozitif hasta grubunda tirozin kinaz inhibitörünün (TKI) eklenmesi yeni tanı hasta grubunda tam yanıt oranlarını %100, OS'yi %50 lere getirmiştir. İmatinib, nilotinib, dasatinib ve ponatinib ile yoğun, az yoğun kemoterapilerde, sadece kortikosteroid birlikte bile ve blinatumomab ile de bu etki görülmüştür. T315I mutasyonu varlığında seçenek ponatinibtir. Ph benzeri ALL'de JAK inhibitörleri (larotrectinib gibi) ile ilgili çalışmalar artmaktadır.

İmmun tedavilerin kullanımı artmıştır.

CD20 pozitifliğinde 60 yaşından genç gruplara HCVAD rejimine rituksimab eklenmesi hem tam yanıt hem OS'yi artırmıştır. Ofatumumab %1 üzerindeki CD 20 ifadelenmelerinde benzer etki göstermiştir. Obinituzumab çalışması yoktur.

Nüks dirençli hastalıkta Inotuzimab ozogamicin (ADC anti CD22), ağutos 2017 de, Blinatumomab (BiTE antiCD3/CD19) eylül 2016 da MRD pozitifliğinde 2018'de FDA onayı almıştır. Bu ilaçların gerek ilk sıra gerek dirençli hastalıkta kemoterapi kombinasyonları çalışmaları devam etmektedir.

T hücreli ALL tedavi yanıtları (erken T öncü hücre dışında) benzerdir. Nüks dirençli hastalıkta nelorabin yeri önemlidir. Erken T öncü hücre venotaklaks çalışmaları umut vericidir.

Ölçülebilir kalıntı hastalığın (MRD) çok güçlü prognostik faktördür. Farklı yöntemler kullanılabilir (PCR, NGS, çok renkli akım sitometri). Bazı durumlarda MRD öngörülebilir. IKZF1 mutasyonun varlığı daha fazla MRD ile ilişkidir. T ALL, BALL göre yüksek hastalık riskini ifade eder. Son akım sitometri kılavuzuna göre induksiyon, erken konsolidasyon ve her 3 ayda bakılması tavsiye edilmiştir. Nakil öncesi değerlendirilmelidir.

Tüm ALL hastaları uygun donor varlığında potansiyel allojenik nakil adayıdır. Düşük hipodiploidi/triploidi, t(4,11) KMT2A rearrangement, kompleks karyotip ((≥ 5), Ph benzeri ALL'de birinci tam remisyonda mutlaka nakil yapılmalıdır. Ph pozitif ALL'de TKİ kullanımı ile erken derin moleküler yanıt eldesi allojenik nakilin toksisitesinden koruyabilir. Haploidentik nakil yeri giderek artmaktadır. CAR T hücre tedavileri kullanımın pratikleşmesi ile özellikle MRD pozitif hasta grubunda sitokin salınımı ve nörotoksisitesinin yönetilmesi ile küratif yaklaşım olabilir. Tisagenlecleucel'in Blinatumomab ve Inotuzimab ozogamicin kombinasyon tedavileri planlanmıştır.

SSS tutulumu ilk tanıda %5-10 arasındadır. Yeterli profilaksi yapılmazsa tam yanıtlı hastalarda %30, nüks dirençli hastalıkta %75 oranında görülebilir. Tüm tedavi protokollerinde yer almalıdır. İntratekal, yüksek doz sistemik kemoterapi, radyoterapi (RT) veya kombinasyonlar ile düşünülebilir. RT'nin belirgin hastalıkta kullanılması tavsiye edilir. Standart risk T ve B ALL'de 8, Ph pozitif ALL'de 12, burkitt lenfomada 16 kez uygulama nüksü %4 altına indirir.

Hastalığın ve tedavinin myelosüpresyonu, hipogammaglobinemi, CD 20 yönelik tedaviler ile hasarlı B hücre fonksiyonları, uzamış kortizon kullanımı, metotreksat kullanımına bağlı akciğer, böbrek hasarı, antrasiklin kullanımı ile kalp fonksiyonlarının etkilenmesi, asparajinaz kullanımı ile artmış tromboz riski COVİD 19 pandemisi döneminde ALL tedavisindeki dikkat noktaları olmalıdır. Inotuzimab ozogamicin, blinatumomab'ın tedavideki ağırlığı bu anlamda artacaktır.

Sonuç olarak alt grupların tanımlanmasına ve MRD tespiti dikkatli yapılmaya çalışılmalıdır. ALL nüksünü yönetmek zordur bu nedenle allojenik nakil değerlendirilmesi tanıdan itibaren akılda olmalıdır. Konu ile ilgili kılavuzların takibi önemlidir.

Kaynaklar

1. Luca DC. Update on Lymphoblastic Leukemia/Lymphoma. Clin Lab Med. 2021 ;41(3):405-416. doi: 10.1016/j.cll.2021.04.003.
2. Pastorczak A, Domka K, Fidyt K, Poprzeczko M, Firczuk M. Mechanisms of Immune Evasion in Acute Lymphoblastic Leukemia. Cancers (Basel). 2021;13(7):1536. doi: 10.3390/cancers13071536.
3. Berry DA, Zhou S, Higley H, Mukundan L, Fu S, Reaman GH, Wood BL, Kelloff GJ, Jessup JM, Radich JP. Association of minimal residual disease with clinical outcome in pediatric and adult acute lymphoblastic leukemia: a meta-analysis. JAMA Oncol. 2017; 3(7):e170580.
4. Short NJ, Jabbour E, Albitar M, de Lima M, Gore L, Jorgensen J, Logan A, Park J, Ravandi F, Shah B, Radich R, Kantarjian H.Recommendations for the assessment and management of measurableresidual disease in adults with acute lymphoblastic leukemia: a consensus of North American experts. Am J Hematol. 2019;94(2):257–65
5. Samra B, Jabbour E, Ravandi F, Kantarjian H, Short N. Evolving therapy of adult acute lymphoblastic leukemia: state-of-the-art treatment and future directions. Hematol Oncol . 2020;13(1):70. doi: 10.1186/s13045-020-00905-2.
6. https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1410
7. Jabbour E, Thomas D, Cortes J, Kantarjian HM, O'Brien S. Central nervoussystem prophylaxis in adults with acute lymphoblastic leukemia: current and emerging therapies. Cancer. 2010;116(10):2290–300
8. Paul S, Rausch CR, Jain N, Kadia T, Ravandi F, DiNardo CD, Welch MA, Dabaja BS, Daver N, Garcia-Manero G, Wierda W, Pemmaraju N, Montalban Bravo G, Thompson P, Verstovsek S, Konopleva M, Kantarjian H, Jabbour E. Treating Leukemia in the Time of COVID-19. Acta Haematol. 2021;144(2):132-145. doi: 10.1159/000508199.
9. Aldoss I, Advani AS. Have any strategies in Ph-like ALL been shown to be effective? Best Pract Res Clin Haematol. 2021;34(1):101242. doi: 10.1016/j.beha.2021.101242.
10. Connor MP, Frey NV. CAR T in adult ALL: When and for whom? Best Pract Res Clin Haematol. 2021;34(1):101256. doi: 10.1016/j.beha.2021.101256.

İleri Yaş Akut Lenfoblastik Lösemi Hastalarında Yaklaşım

Dr. Elif Gülsüm Ümit
Trakya Üniversitesi, Edirne

Gerek tanı yöntemlerindeki kolaylık, gerek ise beklenen yaşam ömründeki uzama ile erişkin dönemde Akut lenfosittik lösemi (ALL) sıklığı giderek artmaktadır. Toplum kökenli çalışmalarda sağkalım verileri özellikle 0-14 yaş ve 15-19 yaş gruplarında ortanca 396 ay gibi bir süreye ulaşır iken, 60-69 yaş arasında ortanca 10 ay, 70 yaş ve üzerinde ise 2 ay gibi oldukça kısa bir sağkalım süresi bildirilmiştir (ABD SEERS veri tabanı 1980-2017). Sağkalımın uzatılmasına yönelik hedefler, tedavinin bireyselleştirilmesi, yeni ajanların geliştirilmesi, destek tedavilerin daha aktif ve etkin kullanımı olarak vurgulanmıştır.

Yaşlılık tanımı her ne kadar kronolojik yaşa göre yapılıyor olsa da, tıbbi kararlarda gerek Dünya Sağlık Örgütü, gerekse de onkoloji rehberleri hastaların işlevsellik durumuna göre yaşlılığı tanımlamaktadır. Devlet politikaları ve sigortalama kuralları gereği 65 yaş ve üzeri tüm bireyler "yaşlı" kapsamında değerlendirilmektedir. Sunumumuzda bu genel çerçeve içerisinde ALL hastalarında yaşlılığı tespit etmek ve bu özel hasta grubunda tedavi yaklaşımını ele alacağız.

Bu özel grup hastanın tedavi öncesindeki değerlendirilmesinde ayrıntılı geriatrik değerlendirme bileşenlerinin kullanılması, tedavi kararlarının rasyonalize edilmesi ve kağıda dökülmesi bakımından hekime yardımcı olması yanında, hastanın ya da yasal sorumlularının vereceği tedavi kararında da daha objektif olunmasını sağlayacaktır. Ancak bileşenler 1.Kolay uygulanabilir 2.Tekrarlanabilir 3.Uzun zaman gerektirmeyen 4.Yardımcı personel/ekipman gerektirmeyen işlemler olmalıdır.

Erişkin ALL yaklaşımındaki temel algoritma ve prognostik belirteçlerin yanında ilk tanı anında ayrıntılı geriatrik değerlendirme bileşenlerinden günlük pratikte uygulanabilecekler şunlardır: (Tablo 1)

1. Performans değerlendirme (anlık/ve tekrar değerlendirilmek üzere): Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performans durumu ve Karnofsky performans durumu
2. Hastanın bedensel aktif olma durumunu değerlendirme (IADL, Aktivite Değerlendirme)
3. Bilişsel (kognitif) fonksiyonların değerlendirilmesi (Mini mental test)
4. Eşlik eden hastalıkların (komorbidite) değerlendirilmesi (Charlson komorbidite indeksi)
5. Almakta olduğu ilaçların ayrıntılı değerlendirilmesi yer alır.

Hastanın "yaşlı" ya da "kırılgan" olarak değerlendirilmesi durumunda tedavi yaklaşımı aynı genç hasta grubunda olduğu gibi Philadelphia (Ph) kromozom pozitif ya da negatif olmasına göre belirlenmelidir.

Tablo 1. İleri Yaş Hastalarda Kullanılabilecek Geriatrik Değerlendirme Parametreleri

ECOG Performans Değerlendirme
- **ECOG 0:** Asemptomatik (Tam aktif, hastalık öncesine ait tüm aktivitelerini kısıtlama olmaksızın yapabilir)
- **ECOG 1:** Semptomatik fakat tamamen ayakta (Zorlu fizik aktivitede kısıtlama var ancak ayakta ve hafif işleri yapabilir. Örneğin hafif ev ve ofis işleri)
- **ECOG 2**: Semptomatik, %50'den daha az yatakta vakit geçirir (ayakta ve kendi bakımını yapabilir ancak herhangi bir işte çalışamaz ve gündüz saatlerinin%50'den fazlasını ayakta geçirir)
- **ECOG 3**:Semptomatik, %50'den daha fazla yatakta geçirir. (kendi bakımını yapmakta zorlanır, gündüz saatlerinin %50'den fazlasını yatakta geçirir)
- **ECOG 4**: Yatalak (kendi bakımını yapamaz, tam olarak sandalye ya da yatağa bağımlı)
- **ECOG 5:** Exitus

Karnofsky Performans Değerlendirme
- **100%:** normal, yakınması yok, semptom yok
- **90%**: normal aktivitesini sürdürebilir, hastaığın bir kaç semptomu veya bulgusu olabilir
- **80%**: bazı zorluklar ile beraber normal aktivitesini sürdürür, hastalığın minör bulgu ve belirtisi var
- **70%**: kendine bakabilir, normal aktivite ve işini yapamaz
- **60%:** gereksinimlerini karşılayabilir, nadiren yardım gerekir, biraz yardıma ihtiyaç duyabilir
- **50%:** sıkça yardım ve tıbbi bakım gerektirir
- **40%**: özel bakım ve yardım gerektirir
- **30%** hastane bakımı gerektirecek derecede sakat fakat ölüm riski yok
- **20%**: çok hasta, hastanede aktif destek tedavisi gereksinimi vardır
- **10%** ölmek üzere

Charlson Komorbidite İndeksi	**Puan**
Diabetes Mellitus	1
Konjestif Kalp Yetersizliği	1
Periferik Damar Hastalığı	1
Serebrovasküler Hastalık	Hafif ise 1 Ağır ise 2
Demans	1
Kronik akciğer hastalığı	1
Romatolojik Hastalıklar	1
Peptik ülser	1
Karaciğer hastalıkları	Hafif ise 1 orta/ağır ise 3
Miyokard infarktüs öyküsü	1
Lösemi/lenfoma/Metastatik olmayan solid tümör	2
Metastatik solid tümör	6
AİDS	6
Günlük aktviteleri yapabiliyor mu? (banyo, giyinme, tuvalet, beslenme)	
Telefon kullanma-alışveriş, ufa ev işlerini yapabiliyor mu?	
Duyusal problemler (görme işitme tad)	
Üriner inkontinans var mı?	
Malnutrisyon (son 1 yılda en az %5 kilo kaybı)	
Düşme öyküsü var mı?	
Kognitif disfonksiyon var mı? 3 kelime hatırlama: 2sini hatırlaması sağlıklı kabul edilir.	

Philadelphia negatif yaşlı ALL hastasında birinci basamak tedavi

Bu özel hasta grubunda kullanan tedavi protokolleri, çoklu ajan içeren yoğun erişkin tedavi protokollerine dayanmaktadır. Bu tedaviler yaşlı hasta grubunda daha fazla tedavi ilişkili mortalite riski getirmekte ve gençlere göre daha düşük sağkalım oranları göstermektedir. Yoğunluğu azaltılmış ve daha düşük kümülatif dozlarda kemoterapi içeren asparaginazın kullanılmadığı protokoller daha iyi tolere edilmek ile birlikte relaps oranlarının yüksekliği nedeni ile uzun dönem sağkalımları sınırlıdır.

Çocukluk çağı ALL'de kullanılan yüksek dozdaki asparaginaz, glukokortikoidler ve vinkristin ile kür oranları yüksektir. Ancak asparaginazın özellikle karaciğer, pankreas toksisiteleri ve tromboemboli gibi yan etki profili bir çok klinik araştırmada 40-55 yaş ve üzeri hastada vurgulanmıştır. Fit olarak gözlenen yaşlı hastalarda çocukluk çağı protokollerinin yeniden düzenlenmiş dozları ile etkililik ve güvenlik sağlanabileceği belirtilmektedir. Burada önemli olan vurgu, tedavinin tamamen bireysel olarak belirlenmesi gerekliliğidir. (Şekil 1)

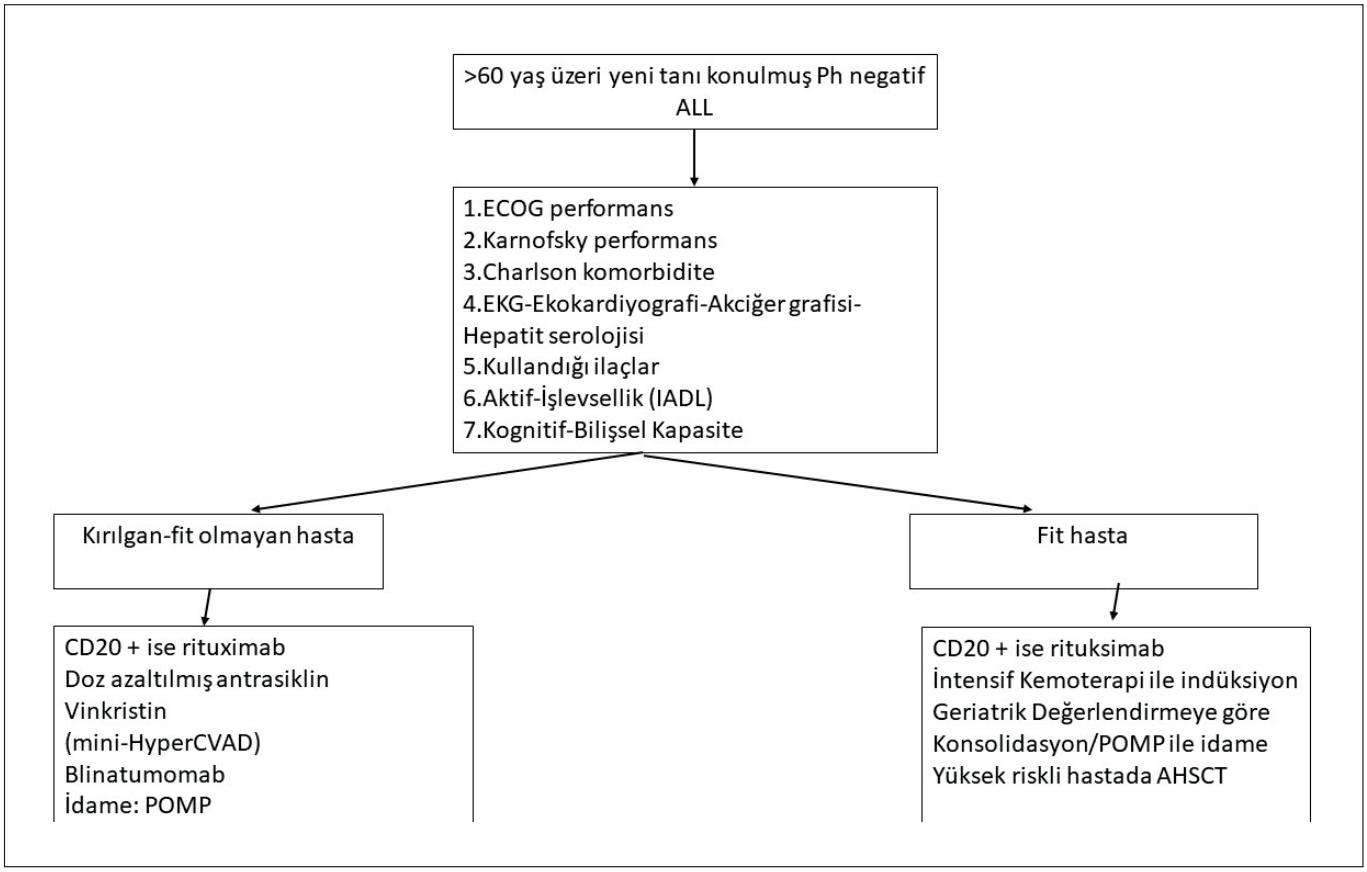
Philadelphia pozitif yaşlı ALL hastasında birinci basamak tedavi

Tirozin kinaz inhibitörlerinin (TKI) keşfinden önce Ph pozitif yaşlı hastaların 5 yıllık sağ kalımı yaklaşık %10 ile sınırlı olmuştur. Bunun temel nedenleri çoğu Ph pozitif ALL nin intrinsik kemoterapi direnci, myeloablatif allojeneik kök hücre nakline aday olunamaması olmuştur. TKİ'lerin tek ajan etkisi ve güvenlik profili sayesinde tedavi dramatik olarak değişmiştir.

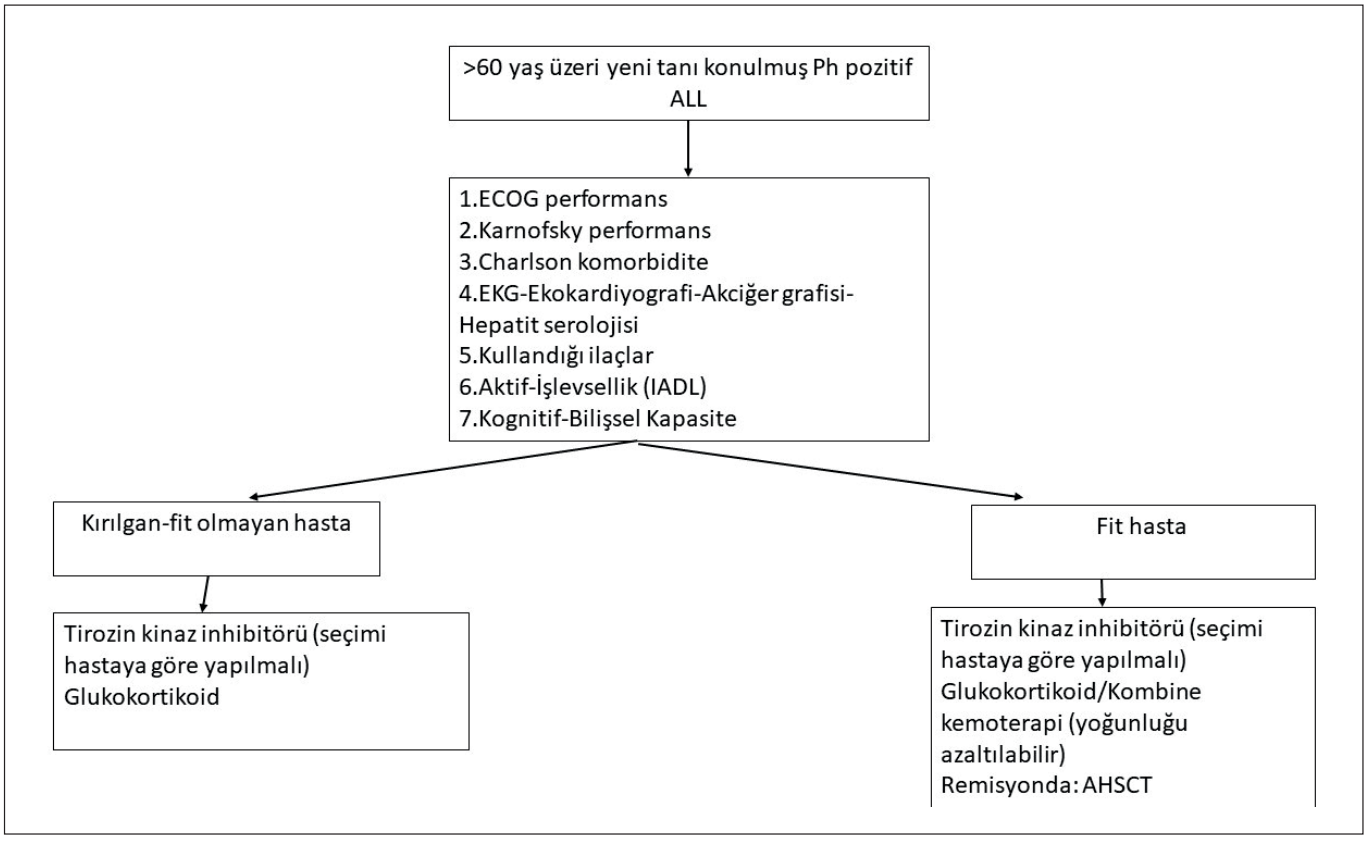
Fit olan yaşlı hastada birinci basamakta TKİ ile birlikte düşük yoğunluklu kemoterapi ile indüksiyon yapmak, konsolidasyon öncesi geriatrik değerlendirme ile fit olma durumunu, tedavi yan etkilerini gözden geçirmek ve konsolidasyona buna göre karar vermek yerinde olacaktır. TKI ve kortikosteroidler ile tam remisyonun sağlanma oranları çalışmalarda %95-100 olarak bildirilmek ile birlikte imatinib yerine ikinci ya da üçüncü basamak TKI kullanımının önemi hem daha geniş spektrumdaki BCR-ABL1 kinaz domainlerinin hedeflemesi hem de merkezi sinir sistemine geçiş üstünlüğü nedeni ile vurgulanmaktadır. Ph pozitif ALL için en ideal TKI'nın hangisi olduğu netleşmiş değildir. Plevral efüzyon, kardiak aritmi ya da trombosit disfonksiyonu olan hastalarda imatinib, nilotinib ya da ponatinib tercih edilebilir (Şekil 2).

Relaps/Refrakter hastalarda monoklonal antikorlar içeren protokoller

Bispesifik T hücre bağlayıcı monoklonal antikor olan blinatumomab hem CD19 eksprese eden lenfoblastlara direk sitotoksik T hücre aktivasyonu sağlamakta hem de B hücreli ALL hücrelerinde ve normal B lenfositlerinde de lizisi uyarmaktadır. Ph negatif R/R ALL hastalarında bir faz 3 çalışmada tek başına blinatumomab ile standart kemoterapi ile yapılan karşılaştırmada belirgin tam remisyon, daha iyi genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım gözlenmiştir. R/R Ph pozitif ALL hastalarında da aktivite göstermiştir. Blinatumomabın en önemli yan etkileri sitokin salınım sendromu ve nöro-



Şekil 1. Philadelphia Kromozomu Negatif Yeni Tanı İleri Yaş ALL Hastalarında Yaklaşım



Şekil 2. Philadelphia Kromozomu Pozitif Yeni Tanı İleri Yaş ALL Hastalarında Yaklaşım

toksisite olup, tedavi öncesi tümör yükü ne kadar yüksek ise, o denli şiddetli sitokin salınımı gözlendiği akılda tutulmalıdır.

Bir antikor-ilaç konjugatı olan inotuzumab ozogamisin, anti-CD22 monoklonal antikoru ile bir alkilleyici ajan olan kalikeamisin içermektedir. R/R B-ALLde standart kemoterapiye üstün bulunmuştur. Yan etki profilinde veno-okluziv hastalık bulunmaktadır.

Transplantasyon

2005-2019 yılı arasında ABD'de yapılan bir çalışmada 61-70 yaş arası toplam 11267 hastaya allogeneik kök hücre nakli (AHSCT) yapılmış, bir yıllık sağ kalım %60.6 olarak belirtilmiş, 71 yaş ve üzeri ise 1428 hastaya AHSCT yapılmış ve bir yıllık sağ kalım %57.9 olarak bildirilmiştir. Yaşın önemli olması yanında nakil için tek engel olamayacağı ve mutlak suretle hastanın ayrıntılı geriatrik değerlendirme ile fit olma durumunun değerlendirilmesi ve yapılabilen en erken süreçte naklin gündeme gelmesi vurgulanmaktadır. Bir başka çalışmada ortalama yaş 71.5 (70-83.8) olan 84 hastalık bir çalışmada ortalama 23 aylık bir takipte %50'nin üzerinde bir 1 yıllık sağ kalım bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Sasaki K et al. ALL: A population based study of outcome in the US SEER database, 1980-2017-American Journal of Hematology 2021
2. NCCN Guidelines V1.2021 Older Adult Oncology
3. Park JH. Managing older adults with Ph negative ALL: What is new? Recent advances in treating older adults with ALL Best Practice and Research Clinical Haematology 2021
4. Luskin MR et al. Mini-HyperCVD Combinations for Older Adults: Results of Recent Trials and a Glimpse into the Future.
5. Ribera JM et al Treatment of Frail Older Adults and Elderly Patients with Ph negative ALL: Results of a Prospective Trial with Minimal Chemotherapy. Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia 2020
6. Weisdorf D. How old is too old for a transplant? Best Practice and Research Clinical Haematology 2021
7. Bazarbachi AH et al. Predictive Factors for Outcome of First Allogeneic Transplant for Elderly Patients with Acute Lymphoblastic Leukemia. Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia 2021

Dünya da ve Türkiye de ALL- MRD (Akut Lenfoblastik Lösemi - Minimal Kalıt Hastalık / Minimal Residual Disease)

Dr. Günnur Deniz

İstanbul Üniversitesi, Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, İmmünoloji Anabilim Dalı, İstanbul

Çocukluk çağı akut lenfoblastik lösemi (ALL) tedavisindeki ilerlemeler sayesinde hastaların çoğunda tam remisyon sağlanabilmektedir. Tedaviye erken yanıt prognostik faktördür. Tedaviye yanıtı göstermek için yapılan 15. gün kemik iliğinde ısrar eden blastların sayısının tespiti riske yönelik tedaviyi belirlemek için yaygın olarak kullanılmaktadır. Farklı çalışma grupları lösemi hücrelerinin submikroskobik düzeylerinin (minimal rezidüel hastalık, MRD) ölçümünün önemini vurgulamışlardır. MRD düzeylerinin hasta prognozunu önceden haber verdiği kanıtlanmış olup, ilk tedavi aşamasında hastaların farklı risk gruplarının belirlenmesinde sıklıkla faydalanılmaktadır.

Hematolojik hastalıklarda MRD saptanması için iki metot; gen düzenlenmelerinin veya mutasyonların moleküler analizi ve aberran immünfenotiplerin Flow sitometri (akan hücre ölçer - FC) ile analizidir. Konvansiyonel ışık mikroskopisi ile karşılaştırıldığında, her iki yöntemle on bin veya daha fazla normal hücre içindeki bir tane lösemik hücrenin saptanabilmesi duyarlılığı en az 100 kat artmıştır. Tanı anında ve takip esnasında hastanın risk grubunun prognostik faktörler ışığında doğru olarak belirlenmesi ve tedavi yaklaşımının yönlendirilmesi gereklidir. İleri teknolojik yöntemlerin klinik uygulamaya girmesiyle eskiden belirleyici olduğu düşünülen bazı prognostik faktörlerin önemi azalmıştır.

FC ile MRD'nin tayini, daha iyi standardize edilmiş olan moleküler yöntemlere göre daha hızlı ve genel olarak daha ucuzdur. Bu özelliklerinin yanı sıra daha yüksek oranda hastanın blastlarının immünofenotipi hakkında bilgi sağlamaktadır, mikroskobik yöntemlere göre 100 kere daha fazla duyarlılıktadır. Erken evrede bir başka deyişle 15ci gün kemik iliğinin FC - MRD ölçümü güçlü prognostik etkiye sahiptir, ayrıca relapsın erken habercisidir ve hemen hemen bütün hastalara uygulanabilir. MRD'nin FC ile değerlendirilmesi sırasında, tanıda tanımlanan lösemik immünofenotiplemenin daha sonraki zaman kesitlerinde alınan örneklerde tekrarlanması önemlidir. Aynı antijenlerin ekspresyonu B hücre preküsör akut lenfoblastik lösemi (BCP-ALL) tanısında ve remisyon indüksiyon tedavisinin farklı zaman dilimlerinde karşılaştırılmaktadır. Blastlar CD10, CD11a, CD19, CD20, CD34, CD38, CD45 ve CD58 ekspresyonlarındaki değişiklikler ile izlenmekte; kemik iliğinin regenerasyonu ile ortaya çıkan hematogonlardan lösemik hücreler kesin bir şekilde ayırt edilmektedir. T-ALL'li olgularda ise blastlar CD3, CD4, CD8, CD45, CD5, CD7, CD56, CD99, Sitoplazmik CD3, Sitoplazmik TdT mAbları kullanılmaktadır. Syto 41 veya Syto 16 floresan boyalar ile çekirdekli hücrelerin içinde blast sayısı belirlenmektedir. Hastadan, kemoterapinin 15., 33. ve gerekli görüldüğünde 78. günde alınan kemik iliği örneğinde blast belirleme işlemi yapılmaktadır. Ayrıca kök hücre tedavisinden önce ve sonrasında veya remisyondan sonraki takiplerde klinisyenlerin oldukça başvurduğu bir testtir.

Moleküler ve FC - MRD sonuçlarına dayanan tedavi protokolleri (örneğin AIEOP/BFM 2000) Berlin-Frankfurt-Münster (BFM) uluslararası işbirliği çalışma grubu gibi gruplar tarafından yayınlanmasıyla yaygınlaşmıştır. Birleşik Krallık laboratuvarından elde edilen bulgular FC - MRD'nin yüksek duyarlılığa, farklı cihaz platformlarına rağmen teknik uygulama birliğine ve yüksek yenilenebilirliğe sahip olduğunu, altın standart olarak kabul edilen moleküler tabanlı analizlerle tam uyumlu olduğunu desteklemiştir.

Real-time polimeraz zincir reaksiyon (RQ-PCR) ile İndüksiyon IA (33. gün) ve IB (78. gün) fazlarının sonunda alınan kemik iliği örneklerindeki reseptör gen analizlerine göre moleküler MRD tayini iyi standardize edilmiştir. FC ile MRD değerlendirilmesi ise tanıda tanımlanan lösemik immünofenotipin (lösemi ile bağlantılı immünfenotip, LAIP) tekrarlanabilir olmasına ve lösemik hücrelerin eksprese ettiği aberrant görünümdeki antijenlerin normal hücrelerden ayırt edilmesi prensibine dayanmaktadır. Moleküler yöntemlere göre daha az standardize olduğu iddialarına rağmen, daha fazla hastadan oldukça kısa sürede bilgi sağlayan FC ile MRD değerlendirmesi daha hızlı, ucuz ve uygulanabilirdir. PCR-MRD ölçümleri ile bireye özel ek tedavilerin belirlenmesini mümkün kılmaktadır.

FCM, teknik olarak basitlik, uygulanabilirlik ve zaman/gider etkinlik gibi özellikler sayesinde metodolojik avantajlara sahiptir. Moleküler metotlara göre en önemli avantajı, örneklemeyi takiben saatler içinde sonuç alınabilmesidir. Düşük giderler nedeniyle moleküler yöntemlere göre %70 daha ucuz olduğu hesaplanmıştır. Ancak paneldeki renk sayısının 6 veya daha fazla olması hız ve duyarlılık ile birlikte maliyetleri de arttırabilmektedir. Avantajları; PCR sonuçlarında yanlış pozitife neden olan apoptotik blastlar flow sitometrik analizlerde dışlanabilmesi ve moleküler MRD tekniklerine uygun olmayan düşük blast sayılarına sahip periferik kan örneklerinden LAIP saptanabilmesidir. Dezavantajları ise; tedaviye bağlı olarak blastlarda immünofenotipik değişiklik olması veya blast alt grubunun seçimine bağlı olarak yanlış negatif yorumlarının yapılabilmesidir. Bu dezavantajın üstesinden gelmek için kullanılan standart protokollerde en az iki LAIP takip edilmelidir. Dört renkli FC cihazları ile yapılan MRD değerlendirmeleri moleküler metotların duyarlılık seviyesine ulaşamasa da risk belirlemede yeterlidir. Bunlara ek olarak hemodilüsyon Kİ örneklerindeki gerçek MRD düzeyinin belirlenmesini güçleştirmekte, şüpheli negatif bulgulara neden olabilmektedir.

FC ile MRD tanısı ALL takibinde olduğu kadar Multiple miyelom, Kronik lenfoblastik lösemi, Waldenström makroglobulinemi, Akut miyeloid lösemi gibi diğer hematolojik hastalıklarda da anlam kazanmaktadır.

iBFM klinik Türkiye koordinatörü Prof. Lebriz Yüksel Soycan tarafından MRD tayininin FC ile saptanması önerisi sonucu, Aziz Sancar DETAE İmmünoloji AD da çalışmalara başlanmış, 2009 yılında Viyanada Prof. Michael N. Dworzak (iBFM FLOW network coordinator) ve Angela Schumich (AIEOP-BFM supervisor) gözetiminde Doç. Suzan Adın Çınar ve Prof. Günnur Deniz tarafından alınan eğitimlere daha sonra uzaktan internet üzerinden devam edilmiştir. Günnur Deniz'in İstanbul Üniversitesi BAP destekli ÖNAP projesi ile başlatılan "Flow sitometri ile pediyatrik ALL MRD değerlendirme" çalışmalarına Prof. Lebriz Yüksel Soycan'ın organizasyonu ile İstanbul bölgesi BFM protokolü uygulayan hastanelerden çok sayıda örnek sağlanmış ve uzaktan eğitimler tamamlanarak, B-ALL 15. Gün, 30.08.2011, T-ALL 15. gün MRD ise 23. 08. 2013 tarihinde, bunu takiben 07.08.2018 tarihinde B-ALL rejenerasyon dönemleri (33/78 gün, yüksek risk ve nüks dönemlerinde MRD) için "olgunluk sertifikaları" alınmıştır.

BFM tedavi protokolü uygulayan/uygulamayan kliniklerin hasta takibi açısından çok önemli olan bu tanı testinin uygulanması için İstanbul dışındaki hastanelere (İzmir, Kocaeli, Konya, Ankara, Sakarya) hizmet verilmeye ve standardizasyon protokolü dahilinde her şehirde tek bir merkez seçilerek İstanbul dışında Flow MRD eğitimlerine başlanmıştır. Bursa, Ankara (Dışkapı) ile başlatılan eğitimleri Kocaeli, Van, İzmir, Gaziantep merkezleri izlemiş ve önce yüz yüze daha sonra ise uzaktan eğitimlerle devam edilmiştir.

Bu süre boyunca cihazların başka bölümlerin sorumluğuna verilmesi, ihalelere bağlı olarak kullanılan cihazların ve reaktiflerin değişmesi, işten ayrılma ve mecburi hizmet gibi personel değişiklikleri, SUT kodlarının bu hizmeti karşılayamaması gibi nedenlerle uzayan eğitim süreci sonunda; uzun soluklu özveri ve iş birliği meyvelerini vermiştir.

Bugün ***Kocaeli, Bursa, Van, İzmir ve Gaziantep*** merkezleri olgunluk sertifikası alarak artık kendi hastalarını tek başlarına değerlendirebilecek olgunluğa erişmiş bulunmaktadır.

Avrupa ve Amerika da farklı merkezlerde yürütülmekte olan MRD uygulamaları ülkemizde zor şartlarda ve sınırlı sayıda merkez tarafından uygulanmaktadır.

Kaynaklar

1. Pui, C.H., M.V. Relling, and J.R. Downing, Acute lymphoblastic leukemia. N Engl J Med, 2004. 350(15): p. 1535-48.
2. Schrappe, M., A. Reiter, and H. Riehm, Cytoreduction and prognosis in childhood acute lymphoblastic leukemia. J Clin Oncol, 1996. 14(8): p. 2403-6.
3. Irving, J., et al., Establishment and validation of a standard protocol for the detection of minimal residual disease in B lineage childhood acute lymphoblastic leukemia by flow cytometry in a multi-center setting. Haematologica, 2009. 94(6): p. 870-4.
4. van Dongen, J.J., et al., Prognostic value of minimal residual disease in acute lymphoblastic leukaemia in childhood. Lancet, 1998. 352(9142): p. 1731-8.
5. Coustan-Smith, E., et al., Clinical importance of minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukemia. Blood, 2000. 96(8): p. 2691-6.
6. Brisco, M.J., et al., Outcome prediction in childhood acute lymphoblastic leukaemia by molecular quantification of residual disease at the end of induction. Lancet, 1994. 343(8891):
7. Dworzak, M.N., Immunological detection of minimal residual disease in acute lymphoblastic leukemia. Onkologie, 2001. 24(5): p. 442-8.
8. Schrappe, M., Risk-adapted stratification and treatment of childhood acute lymphoblastic leukaemia. Radiat Prot Dosimetry, 2008. 132(2): p. 130-3.
9. Basso, G., et al., Risk of relapse of childhood acute lymphoblastic leukemia is predicted by flow cytometric measurement of residual disease on day 15 bone marrow. J Clin Oncol, 2009. 27(31): p. 5168-74.
10. van der Velden, V.H., et al., Optimization of PCR-based minimal residual disease diagnostics for childhood acute lymphoblastic leukemia in a multi-center setting. Leukemia, 2007. 21(4): p. 706-13.
11. Coustan-Smith, E., et al., Immunological detection of minimal residual disease in children with acute lymphoblastic leukaemia. Lancet, 1998. 351(9102): p. 550-4.
12. Tomuleasa, C., et al., Minimal residual disease in chronic lymphocytic leukemia: A consensus paper that presents the clinical impact of the presently available laboratory approaches. Crit Rev Clin Lab Sci, 2018. 55(5): p. 329-345.
13. Schumich, A., et al., Flow-cytometric minimal residual disease monitoring in blood predicts relapse risk in pediatric B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia in trial AIEOP-BFM-ALL 2000. Pediatr Blood Cancer, 2019. 66(5): p. e27590.
14. Dworzak, M.N., et al., CD99 expression in T-lineage ALL: implications for flow cytometric detection of minimal residual disease. Leukemia, 2004. 18(4): p. 703-8.

15. Moors, I., et al., Clinical implications of measurable residual disease in AML: Review of current evidence. Crit Rev Oncol Hematol, 2019. 133: p. 142-148.
16. Dworzak, M.N., et al., Prognostic significance and modalities of flow cytometric minimal residual disease detection in childhood acute lymphoblastic leukemia. Blood, 2002. 99(6): p. 1952-8.
17. Dworzak, M.N., et al., Standardization of flow cytometric minimal residual disease evaluation in acute lymphoblastic leukemia: Multicentric assessment is feasible. Cytometry B Clin Cytom, 2008. 74(6): p. 331-40.
18. Cinar, S., et al., Pediatric B- and T-ALL minimal residual disease levels in Turkey. European Journal of Immunology, 2016. 46: p. 199-199.
19. Cinar, S., et al., Flow Sitometri Yöntemiyle MRD takibi, IV. HLA Günleri sempozyum,18 Nisan 2019, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Editörler: Savran Oğuz F., Kekik Çınar Ç. İstanbul Universitesi Yayınevi, İstanbul, 2021. s37-48 ISBN: 97 8-605-07-0720-5

Akut Lenfoblastik Lösemide Düşük Steroid Cevabı

Dr. Özlem Tüfekçi

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

Çocukluk çağının en sık görülen kanser türü olan akut lenfoblastik lösemi (ALL) tedavisinde kullanılan prednizon ve deksametazon gibi glukokortikoidler, ALL'de yıllardır başarıyla uygulanan çoklu ajan kemoterapinin en önemli ilaçlarındandır. Glukokortikoidler 50 yıldan daha fazla bir zaman önce ALL tedavisinde kullanılan ilk ilaçlar olmuş ve o zamandan bu yana ALL ve diğer lenfoid malign hastalıkların tedavisinin merkezinde kritik rol almaya devam etmiştir.

Glukokortikoidlerin ALL tedavisindeki yeri

ALL'de glukokortikoid tedavisi, tedavi başlangıcında görülen glukokortikoid direncinin kötü prognozla ilişkili olduğunun ortaya çıkarılması ile büyük bir önem kazanmıştır. Alman Berlin-Frankfurt Münster (BFM) grubu ALL-BFM-83 tedavi sonuçlarını değerlendirdiği çalışmasında steroid tedavisine yanıtın önemli bir prognostik faktör olduğunu belirtmiştir. Çalışma sonucunda ilk 7 günlük steroid tedavisine yanıtı kötü olan hastalarda (bir hafta prednizon kullanımından sonra sekizinci gün periferik kanda blast sayısı ≥ $1x10^9$/L olan hastalar) 3 yıllık olaysız sağ kalım süresi %43 iken steroid yanıtı iyi olan hastalarda (sekizinci gün periferik kanda blast sayısının < $1x10^9$/L olan hastalar) bu oran %75 olarak bulunmuştur. Bu çarpıcı sonuçtan sonra steroid/prednizon yanıtı 1986 yılından itibaren risk grubu sınıflandırmasında kullanılmıştır ve tüm hücre tiplerinde prednizon yanıtı kötü olan hastalar erken dönemde yüksek risk grubuna dahil edilmiştir. Takip eden yıllardaki BFM protokollerinde; prednizon kötü yanıtlı hastaların erken dönemde yüksek risk grubuna alınarak yoğun tedavi alması sonucunda olaysız sağ kalım sürelerinde anlamlı oranda artış gözlenmiştir. Erken dönemde prednizona yanıtın risk grubu kriteri olarak değerlendirilmesi uzun süre B-öncül ve T-ALL tiplerinde geçerli olmuş ancak BFM grubu tarafından yapılan son çalışmalarda prednizon yanıtının T-ALL için prognostik değerinin daha önemli olduğu gösterilmiştir. Sekizinci gün prednizon yanıtı ile beraber 15. gün kemik iliği değerlendirildiğinde B-öncül ALL için sekizinci gün prednizon yanıtının prognostik önemini kaybettiği 15. gün kemik iliğinin daha büyük prognostik önem taşıdığı; ancak T-ALL için sekizinci gün yanıtının 15. gün kemik iliği yanıtından bağımsız olarak hala prognostik önemini koruduğu gösterilmiştir. Bu bulgularla beraber son BFM protokolünde (AIEOP-BFM 2017) sekizinci gün yanıtına göre risk değerlendirilmesi (sekizinci gün prednizon yanıtı kötü olanların yüksek risk grubuna alınması) sadece T-hücre ALL için devam ettirilmiş; minimal kalıntı hastalık bakılabildiği sürece infant ALL dışı B-öncül ALL için risk grubu sınıflandırılmasından kaldırılmıştır. Daha farklı biyolojik özellikleri olan infant-ALL'de ise prednizon yanıtı hala prognostik önemini korumakta *KMT2A* yeniden düzenlemesi pozitif B-öncül infant lösemilerinde prednizon yanıtının kötü olması bu hasta grubu için allojenik kök hücre nakli endikasyonunu doğurmaktadır. Glukokortikoid yanıtı sadece yeni tanı ALL'de değil; relaps ALL'de de tedavi başarısızlığının en önemli nedenlerinden biri olarak gösterilmiştir. Klinik ve laboratuvar çalışmalar relaps ALL'de glukokortikoid direncinin artmış olduğunu (*in vitro* 75 kat atmış glukokortikoid direnci) göstermiştir. Glukokortikoidlerin ALL tedavisindeki merkezi rolü ve tedavi yanıtındaki prognostik önemi; konuyla ilgilenen bilim insanlarını bu ilaçların etki mekanizmalarını ve direnç mekanizmaları araştırmaya itmiş ve bu direnç mekanizmalarını önlemeye yönelik stratejiler üzerinde yoğunlaşmasını sağlamıştır.

Glukokortikoidler ve etki mekanizmaları

Endojen glukokortikoidler fizyolojik ve/veya duygusal strese yanıt olarak adrenal korteksten salınan steroid hormonlardır. Hipotalamus-pituiter adrenal aksta sentezleri düzenlenen bu hormonlar immün sistem fonksiyonu, iskelet büyümesi, üreme, metabolizma, enerji üretimi ve merkezi sinir sistem fonksiyonu gibi birçok fizyolojik olayda rol alırlar. Anti-enflamatuvar ve immunsupresif etkilerinden dolayı sentetik glukokortikoidler organ transplant rejeksiyonu, otoimmün hastalıklar ver antikanser kemoterapide yaygın olarak kullanılmaktadır. Endojen ve sentetik glukokortikoidlerin farmokolojik etkileri benzerdir ancak sentetik glukokortikoidler etkinliği biraz daha fazla olup daha stabildirler. Küçük ve lipofilik moleküller olup plazma membrandan rahatlıkla geçer, hücre içine girerler ve etkilerini sitozoldeki glukokortikoid reseptörler (GR) aracılığı ile gerçekleştirirler. Endojen ve sentetik glukokortikoidlerin her ikisinin de etkilerini bağlanarak gösterdiği GR'ler *NR3C1* geni tarafından kodlanan nükleer reseptör süper ailesine ait ligand-bağımlı transkripsiyon faktörleridir. Glukokortikoidler lenfoid hücreler üzerinde ağırlıklı olarak intrinsik apoptotik yolaktaki etkileri üzerinden kaynaklanan G1 faz hücre aresti ile hücre ölümüne yol açarlar. Glukokortikoidler tarafından uyarılan GR'ler apoptotik etkilerini klasik yol/genomik yol (çekirdek içine girip genom üzerinde belli hedef genlerin transkripsiyonel aktivitelerini etkileyerek) ya da klasik-olmayan/genom dışı (mitokondri üzerinden apoptoz uyarılması ve sitozolde ERK1/2 ve RhoA gibi sinyal ileti yolaklarının aktive edilmesi) yollar üzerinden gerçekleştirirler.

Glukokortikoidlere ait direnç mekanizmaları

ALL hücre hatlarında yapılan çalışmalarda glukokortikoid direncine neden olan birçok mekanizma öne sürülmüştür (Tablo 1). Bu mekanizmalar arasında Bcl-2 ailesi üyesi *BCL2L11* geninin lenfositlerde glukokortikoid ilişkili hücre ölümü için kritik olduğu gösterilmiştir. Bcl-2, Bcl-Xl ve Mcl-1 antiapoptotik aktivitelerini düzenleyen pro-apoptotik BIM proteini son dönemde üzerinde en çok çalışma yapılan konulardan biridir. Birçok direnç mekanizmasının glukokortikoid ilişkili transkripsiyonda bozukluğa yol açma noktasında birleşerek BIM ekspresyonunun artışına ya da BIM ilişkili hücre ölümünün bozulmasına neden olduğu gösterilmiştir. Tüm bu mekanizmaların yanında çoklu ilaç direnç mekanizmalarının da glukokortikoid direncine katkıda bulunduğu gösterilmiştir.

Glukokortikoidlere direnç mekanizmalarını aşmaya yönelik yaklaşımlar

Glukokortikoidlere dirençli ALL'de, bahsedilen direnç mekanizmalarını hedef alan ve preklinik çalışmalarda olumlu sonuçlar alınan bazı ilaçların kullanılması gündeme gelmiştir. Bu ilaçlar iki kısma ayrılmaktadır:

1) Başka hastalıklarda kullanılan ancak ALL'de rutin olarak kullanılmayan ve farklı ve yeni bir mekanizma ile ALL'de sitotoksik etkiye yol açtığı gösterilmiş ilaçlar: Cannabidiol, mebendazol, niklozamid, tamoksifen, tigesiklin

2) Diğer hematolojik malignitelerde sitotoksik etkinliği kanıtlanmış olup ALL tedavisinde de kullanılması önerilen ilaçlar: 5-azasitidin, daktolizib, venetoclax

ALL'de glukokortikoid direnç mekanizmalarının gün geçtikçe daha iyi anlaşılması bu direnç mekanizmalarının üstesinden gelecek yeni yaklaşımların geliştirilmesine yardımcı olmaktadır. Bu bağlamda önemli hedeflerden biri, hali hazırda preklinik çalışmalarda elde edilen başarılı sonuçların bir an önce klinik uygulamaya yansıtılması olacaktır.

Kaynaklar

1. Bhadri VA, Trahair TN, Lock RB. Glucocorticoid resistance in paediatric acute lymphoblastic leukaemia. J Paediatr Child Health. 2012 Aug;48(8):634-40. doi: 10.1111/j.1440-1754.2011.02212.x. Epub 2011 Nov 3. PMID: 22050419.
2. Riehm H, Reiter A, Schrappe M, et al Die Corticosteroid-abhängige Dezimierung der Leukämiezellzahl im Blut als Prognosefaktor bei der akuten lymphoblastischen Leukämie im Kindesalter (Therapiestudie ALL-BFM 83) [Corticosteroid-dependent reduction of leukocyte count in blood as a prognostic factor in acute lymphoblastic leukemia in childhood (therapy study ALL-BFM 83)]. Klin Padiatr. 1987 May-Jun;199(3):151-60. German. doi: 10.1055/s-2008-1026781. PMID: 3306129.
3. Scheijen B. Molecular mechanisms contributing to glucocorticoid resistance in lymphoid malignancies. Cancer Drug Resist 2019;2:647-664. http://dx.doi.org/10.20517/cdr.2019.29
4. Inaba H, Pui CH. Glucocorticoid use in acute lymphoblastic leukaemia. Lancet Oncol. 2010 Nov;11(11):1096-106. doi: 10.1016/S1470-2045(10)70114-5. Epub 2010 Oct 12. PMID: 20947430; PMCID: PMC3309707.
5. Lauten M, Möricke A, Beier R, et al Prediction of outcome by early bone marrow response in childhood acute lymphoblastic leukemia treated in the ALL-BFM 95 trial: differential effects in precursor B-cell and T-cell leukemia. Haematologica. 2012 Jul;97(7):1048-56. doi: 10.3324/haematol.2011.047613. Epub 2012 Jan 22. PMID: 22271901; PMCID: PMC3396677.

Tablo 1. Akut lenfoblastik lösemide glukokortikoid direncine katkıda bulunan mekanizmalar

Mekanizma	*Örnekler*
GR ekspresyon ve fonksiyonunda değişiklik	• GR izoformlarının farklı eskpresyonu • *NR3C1*'in transkrpisyonel otoregülasyonu • *NR3C1* gen delesyonu ve mutasyonları • GR'lerin mikroRNA'lar tarafından düzenlenmesi • GR'nin NLRP3-CASP1 inflamazomu tarafından yıkılması
GR aracılıklı transkripsiyon düzenlenmesi	• SWI/SNF kompleks proteinlerinin azalmış ekspresyonu • GR hedef gen düzenlenmesini etkileyen *IKZF1*, *BTG1*, *TBL1X1* ve *CREBBP* gen delesyonları/mutasyonları • Kromatin *BIM* lokus
Apoptozun engellenmesi	• *BCL2* translokasyonu • BIM ekspresyon sevilerinde değişiklik • PRC2 kompleks proteinlerinde fonksiyon kaybı mutasyonları • Stromal hücreler tarafından hayatta kalma sinyalleri
Sinyal ileti yolaklarının aktivasyonu	• MAPK yolağı • CDK bağımlı GR fosforilasyonu • PIK/AKT yolağı • LCK sinyalleri • JAK/STAT yolağı • Metabizma/mTOR sinyalleri • NOTCH1 yolağı

GR: Glukokokoritkoid reseptör; **CDK:** Siklin bağımlı kinaz; **PI3K:** Fosfatidilinositol 3-kinaz

6. Pieters R, De Lorenzo P, Ancliffe P, et al, Valsecchi MG. Outcome of Infants Younger Than 1 Year With Acute Lymphoblastic Leukemia Treated With the Interfant-06 Protocol: Results From an International Phase III Randomized Study. J Clin Oncol. 2019 Sep 1;37(25):2246-2256. doi: 10.1200/JCO.19.00261. Epub 2019 Jul 8. PMID: 31283407.
7. Möricke A, Zimmermann M, Reiter A, et al. Long-term results of five consecutive trials in childhood acute lymphoblastic leukemia performed by the ALL-BFM study group from 1981 to 2000. Leukemia. 2010 Feb;24(2):265-84. doi: 10.1038/leu.2009.257. Epub 2009 Dec 10. PMID: 20010625.
8. Olivas-Aguirre M, Torres-López L, Pottosin I, Dobrovinskaya O. Overcoming Glucocorticoid Resistance in Acute Lymphoblastic Leukemia: Repurposed Drugs Can Improve the Protocol. Front Oncol. 2021 Mar 11;11:617937. doi: 10.3389/fonc.2021.617937. PMID: 33777761; PMCID: PMC7991804.
9. Haarman EG, Kaspers GJ, Veerman AJ. Glucocorticoid resistance in childhood leukaemia: mechanisms and modulation. Br J Haematol. 2003 Mar;120(6):919-29. doi: 10.1046/j.1365-2141.2003.04189.x. PMID: 12648060..
10. Brown JA, Ferrando A. Glucocorticoid Resistance in Acute Lymphoblastic Leukemia: BIM Finally. Cancer Cell. 2018 Dec 10;34(6):869-871. doi: 10.1016/j.ccell.2018.11.011. PMID: 30537507

AML-M3 Yeni Ne Var?

Dr. Sinan Akbayram

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji Onkoloji Bilim Dalı, Gaziantep

Akut promyelositik lösemi (APL); akut myeloid löseminin (AML) bir alt grubudur, yeni tanılı pediatrik AML'lerin yaklaşık %5-10'nu oluşturur. Çocuk olguların medyan yaşı 9-12 yıldır. Hastalar sıklıkla anormal lökosit sayısı, trombositopeni, koagülopati ve kanama ile başvururlar, tanı ve tedavisinin hızlıca yapılması gerekir. APL'ye; t(15;17) (q22;q12-21), retinoik asit reseptör alfa (RARA) geni ile promyelositik löseminin (PML) geninin füzyonu yol açar bu füzyon APL'li olguların %95-98'inde saptanır. Olguların az bir kısmı farklı RARA füzyon partnerleriyle, FIP1L1-RARA;t(4;17)(q12;q21), NPM1-RARA;t(5;17)(q35;q21), NuMA-RARA;t(11;17)(q13;q21), STAT5b-RARA;t(17;17)(q21;q21), ZBTB16-RARA; t(11;17)(q23;q21) birliktedir. Bunlar APL variant'ın nadir vakalarıdır, klasik APL'nin aynı kliniği ile başvururlar fakat all-trans-retinoicacid (ATRA) / arsenik trioksit (ATO) kombinasyonuna yanıtları farklıdır. Şekil 1'de RARA'da çeşitli genetik değişikliklere ATRA/ATO ve duyarlılıkları verilmiştir.

1957 yılında ilk olarak Hillestad ve ark. tarafından tanımlanmış ve 1973 yılında antrasiklin monoterapisi ilk olarak başarıyla uygulanmıştır. Antrasiklinlerle indüksiyon tedavisi, yanıt oranını ve survey'i iyileştirmiştir (%55-88) ancak bu iyileşmeler suboptimaldir. APL moleküler hedefin tanımlanmasından önceki yıllarda diferansiyon tedavisinin ampirik kullanımı kemik iliğinde undiferansiye promyelositlerin birikmesini sağladı. Sachs ve ark. lösemi hücrelerinin farklılaşmaya yönlendirilebileceğini fark etti. 1980'lerin başında ATRA APL hücrelerinde morfolojik ve fonksiyonel maturasyonu indükleyebileceği gösterildi. ATRA, PML-RARA füzyon transkriptlerinin biçimsel bir değişikliğine neden olarak yardımcı baskılayıcıların salınmasına, histon asetil transferazların aktifleşmesine ve transkripsiyonel baskının azalmasına yol açar, bu da tedavi edilen APL hücrelerinin terminal myeloid farklılaşmasına ve sonuçta apopitoza girmesine neden olur. 1980'lerin ortasında ATRA, APL'li hastalarda kullanıldı, >%90'ların üzerinde bir cevap oranına ulaşıldı. ATRA monoterapisi ile cevap süresi 3-6 ay gibi kısa bir süreydi. Sonraki süreçte ATRA ile kombine kemoterapi rejimleri birlikteliğiyle APL'de yüksek kür oranları elde edildi.

Son yıllarda, ATRA ile arsenik trioksit (ATO, As_2O_3) kombine kullanımında, ATO; yüksek dozda APL hücrelerini apopitozise yönlendiriken, düşük dozda diferansiasyonu sağlamaktadır. ATO monoterapisi relaps/refrakter APL de araştırıldı ve %80'den fazla komplet remisyon sağladığı bulundu ancak monoterapiyle %20-30 civarında relaps geliştiği saptandı. APL de preklinik çalışmalarda hücrelerin apopitozis ve diferansiasyonunu indüklemede ATRA ve ATO'nun sinerjistik etkisi olduğu gösterildi. Estey ve ark. yaptıkları bir pilot çalışmada yeni tanılı 44 hastaya ATRA plus ATO verilmiş (yüksek riskli hastalarda gemtuzumab ozogamicin (GO) ilave edilmiş) ve düşük riskli hastalarda relaps gözlenmemiş ve %88 tüm yanıt oranı görülmüş. Çok merkezli APL 0406 çalışmasında yeni tanılı 263 APL hastası çalışmaya alınmış, ATRA + ATO veya ATRA + idarubicin (IDA) randomizasyonu yapılmış, CR ve indüksiyonda ölüm oranları karşılaştırılmış ATRA + ATO ve ATRA + IDA kollarında, %100 vs 97 ve %0 vs 3, sırasıyla bulunmuş. İzlemde 50. ay EFS ve OS oranları %97 vs. 80, %99 vs. 93, sırasıyla bulunmuş ($p < 0.001$ and $p = 0.007$). Son yıllarda ATRA plus ATO rejimi, kemoterapi free rejim olarak, yüksek risk olmayan APL'li hastalarda standart bir tedavi rejimi olarak kullanılmaya başlanmıştır.

Yüksek risk APL'li hastalar için optimal tedavi rejimi hala tartışma konusudur. Bu hastalar; sıvı yüklenme riskinin artması, diferansiasyon sendromu, solunum yetmezliği, DIC ve kanamaya eğilim gibi nedenlerle artmış mortalite riskine sahiptirler. Lökositozun kontrolü ve DIC'in erken tedavisi önemlidir. Lökositozun kontrolü amacıyla antineoplastik ajanlar olan IDA ve GO sıklıkla kullanılır. Australasian Leukaemia and Lymphoma Group (APML4) yüksek risk APL hastalarında ATRA plus ATO tedavisine IDA ilave etmişler. CR, erken mortalite, 5 yıllık DFS ve OS oranlarını sırasıyla %91, 9, 95 ve 87 olarak bulmuşlar. MD Anderson ve UK AML çalışma grubu yüksek riskli APL'ye (WBC >10.000/mm^3) indüksiyonda GO tedaviye ilave etmişler. MD Anderson çalışma grubu 54 yüksek riskli APL çalışmaya almışlar ve erken mortalite oranı %4 ve sırasıyla 5-yıllık DFS ve OS oranları %89 ve %86 olarak bulmuşlar. UK çalışmasında ise yüksek risk hastalarda 4 yıllık OS %89 idi. ATRA'ya, ATO temelli indüksiyon rejimlerine GO'nin ilavesi yüksek riskli APL'de %90'a yakın OS sağlar. Sol ventrikül fonksiyonu normal olanlarda GO temin edilemediğinde IDA protokollere ilave edilebilir. Şekil 1'de APL'nin tedavisindeki yıllar içindeki değişiklikler verilmiştir.

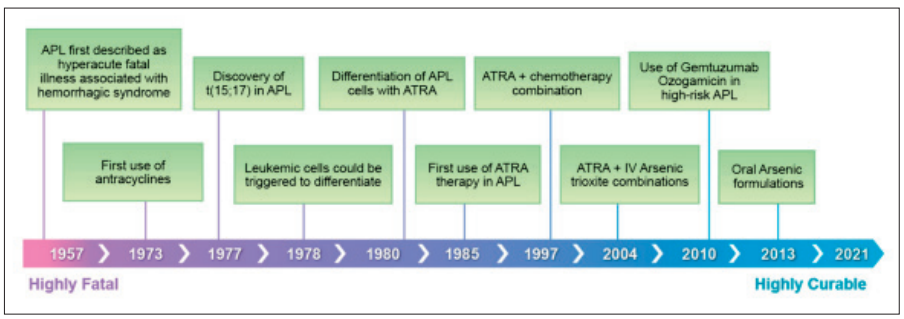
Kaynaklar

1. Testi AM, Pession A, Diverio D, et al. Risk-adapted treatment of acute promyelocytic leukemia: Results from the International Consortium for Childhood APL. Blood 2018; 132: 405–412.
2. Yamamoto JF, Goodman MT. Patterns of leukemia incidence in the United States by subtype and demographic characteristics, 1997 –2002. Cancer Causes Control. 2008;19:379 –90.
3. Grimwade D, LoCoco F. Acute promyelocytic leukemia: a model forthe role of molecular diagnosis and residual disease monitoring in directing treatment approach in acute myeloid leukemia. Leukemia. 2002;16:1959 –73.
4. Ciangola G, Gurnari C, Paterno G, et al. STAT5b-RARa-positive acute myeloid leukemia: Diagnostic and therapeutic challenges of a rare AML subtype. Leuk. Res. 2019, 78, 21–23
5. Sanz MA, Fenaux P, Tallman MS, et al. Management of acute promyelocytic leukemia: Updated recommendations from an expert panel of the European LeukemiaNet. Blood 2019, 133, 1630–1643.
6. Hillestad LK. Acute promyelocytic leukemia. Acta Med Scand. 1957;159:189 –94. 6
7. Bernard J, Weil M, Boiron M, Jacquillat C, Flandrin G, Gemon MF. Acute promyelocytic leukemia: results of treatment by daunorubicin. Blood. 1973;41:489 –96.
8. Sachs L. Control of normal cell differentiation and the phenotypic reversion of malignancy in myeloid leukaemia. Nature. 1978;274:535 –9.
9. Breitman TR, Selonick SE, Collins SJ. Induction of differentiation of the human promyelocytic leukemia cell line (HL-60) by retinoic acid. Proc Natl Acad Sci USA. 1980;77:2936 –40.
10. Tomita A, Kiyoi H, Naoe T. Mechanisms of action and resistance to all-trans retinoic acid (ATRA) and arsenict rioxide (As2O 3) in acute promyelocytic leukemia. Int J Hematol. 2013;97:717–25.
11. Huang ME, Ye YC, Chen SR, Chai JR, Lu JX, Zhoa L, et al. Use of all-trans retinoicacid in the treatment of acute promyelocytic leukemia. Blood. 1988;72:567 –72.
12. Zhao WL, Chen SJ, Shen Y, Xu L, Cai X, Chen GQ, et al. Treatment of acute promyelocytic leukemia with arsenic trioxide: clinical and basic studies. Leuk Lymphoma. 2001;42:1265–73.
13. Ravandi F, Estey E, Jones D, Faderl S, O'Brien S, Fiorentino J, et al. Effective treatment of acute promyelocytic leukemia with all-trans-retinoicacid, arsenic trioxide, and gemtuzumab ozogamicin. J ClinOncol. 2009;27:504–10.
14. Lo-Coco F, Avvisati G, Vignetti M, Thiede C, Orlando SM, Iacobelli S, et al. Retinoic acid and arsenic trioxide for acute promyelocytic leukemia. N Engl J Med. 2013;369:111–21.
15. Platzbecker U, Avvisati G, Cicconi L, Thiede C, Paoloni F, Vignetti M, et al. Improved out comes with retinoicacid and arsenictrioxide compared with retinoic acid and chemotherapy in non-high-risk acute promyelocytic leukemia: final results of the randomized Italian-German APL0406 trial. J ClinOncol. 2017;35:605–12.
16. Iland HJ, Collins M, Bradstock K, Supple SG, Catalano A, Hertzberg M, et al. Use of arsenic trioxide in remission induction and consolidation therapy for acute promyelocytic leukaemia in the Australasian Leukaemia and Lymphoma Group (ALLG) APML4 study: a non-randomised phase 2 trial. Lancet Haematol. 2015;2: e357–66.
17. Abaza Y, Kantarjian H, Garcia-Manero G, Estey E, Borthakur G, Jabbour E, et al. Long-term outcome of acute promyelocytic leukemia treated with all-transretinoic acid, arsenic trioxide, and gemtuzumab. Blood. 2017;129:1275–83.
18. Lancet JE, Moseley A, Komrokji RS, Coutre SE, DeAngelo DJ, Tallman MS. et al. ATRA, arsenictrioxide (ATO), and gemtuzumab ozogamicin (GO) is safe and highly effective in patients with previously untreated high-risk acute promyelocytic leukemia (APL): final results of the SWOG/Alliance/ECOG S0535 trial. Blood. 2016;128:896

Tablo 1. RARA'da çeşitli genetik değişikliklere ATRA/ATO ve duyarlılıkları

RARA Rearrangements	Cytogenetic Translocations	ATRA Sensitivity	ATO Sensitivity
PML-RARA	t(15;17)(q22;q21)	S	S
FIP1L1-RARA	t(4;17)(q12;q21)	I	NA
NPM1-RARA	t(5;17)(q35;q21)	S	NA
NuMA-RARA	t(11;17)(q13;q21)	S	NA
STAT5b-RARA	t(17;17)(q21;q21)	R	R
ZBTB16-RARA	t(11;17)(q23;q21)	R	R

R, resistant; I, intermediate sensitivity; S, sensitive; NA, data not available.



Şekil 1. APL'de tedavinin değerlendirilmesi

Kompleman ve Koagulasyon Sistemlerinin Etkileşimi

Prof. Dr. Cengiz Beyan
Ankara

Kompleman ve koagulasyon sistemleri arasındaki etkileşimlerin varlığını iki ana gerçek desteklemektedir. Birincisi, komplemanla ilgili hastalıkların (paroksismal noktürnal hemoglobinüri –PNH-, kompleman ilişkili hemolitik üremik sendrom -cHUS- gibi) arteriyel ve venöz trombozlar, mikrotrombozlar gibi trombotik komplikasyonlarla ilişkili olmasıdır. İkincisi ise, kompleman ve koagulasyon sistemlerinin fonksiyonel ve evrimsel olarak ilişkili olması ve muhtemelen aynı atasal proteinlerden türetilmesidir.

Kompleman ve koagulasyon sistemlerinin her ikisi de konağın enfeksiyonlara ve yaralanmaya tepkisi için çok önemlidir. Kompleman ve koagulasyon sistemleri genellikle ayrı süreçler olarak görülse de, ortak ata genlerinin soyundan geldikleri kanıtlanmıştır. Kökeni 500 milyon yıldan daha eski olan ve bu nedenle yaşayan bir fosil olarak kabul edilen atnalı yengeç (Limulus polyphemus), enfeksiyon ve kan kaybına karşı savunmak için hem koagulasyon hem de kompleman sistemi olarak fonksiyon gören entegre bir sisteme sahiptir. Her iki sistem de temel olarak serin proteazları ve bunların düzenleyicilerinden oluşur. Bu sistemlerdeki proteinlerin çoğu, genetik olarak birbirleriyle ilişkilidir.

Koagulasyon sistemi

Hemostaz sistemi, aşırı kanamayı önlemek için kan damarlarının yaralanmasını takiben kanın pıhtılaşmasını sağlayan, oldukça kapsamlı düzenlenmiş, aşamalı bir süreçtir. Bu sistem trombositleri, koagulasyon faktörlerini ve kofaktörleri, endotel hücrelerini, sitokinleri, fibrinolitik proteinleri ve düzenleyici proteinleri içerir.

Kompleman sistemi

Kompleman sistemi, immün sürveyans, enfeksiyonlara, özellikle kapsüllü Gram-negatif mikroorganizmaların neden olduğu enfeksiyonlara karşı koruma ve hasarlı/nekrotik/apoptotik hücrelerin ve immün komplekslerin yok edilmesini sağlayan doğal immün sistemin önemli bir parçasıdır. Kompleman sistemi, esas olarak hepatositler tarafından sentezlenen ve dolaşımda ve hücre yüzeyinde bulunan 30'dan fazla proteinden oluşur. Epitel hücreleri (kanser hücreleri dahil), endotel hücreleri ve birçok immün hücre (lenfositler, nötrofiller ve antijen sunan hücreler) ayrıca kompleman proteinleri salgılar.

Kompleman aktivasyonu üç yolla gerçekleşir: klasik, mannoz bağlayıcı lektin (MBL) ve alternatif yollar. Her kompleman yolu farklı bir başlatıcı faktör tarafından aktive edilse de, yolların sonraki aşamaları birleşir. Kompleman aktivasyonundan sonra, anafilatoksinler gibi proinflamatuar mediatörler salınır, patojenin yüzeyi opsonize edilir ve patojen, membran atak kompleksi (MAC) tarafından parçalanır.

Kompleman sistemi ve koagulasyon proteinlerinin etkileşimi

Doku Faktörü (TF): Pıhtı oluşumu için merkezi bir tetikleyici olarak TF, hem koagulasyon hem de kompleman aktivasyonunun sürdürülmesinde önemli bir rol oynar. Enfeksiyonlar,

yaralanmalar veya inflamasyon sırasında, çok çeşitli tehlike sinyalleri, lökositler üzerindeki Toll-like reseptörleri aktive ederek sitokin ve kemokinlerin salınımını uyarabilir, adezyon moleküllerinin ekspresyonunu arttırabilir ve TF'yi aktive edebilir. Böyle bir ortamda kompleman, TF ekspresyonunu daha da artıran anafilatoksinlerin salınmasıyla birlikte, bir veya daha fazla yolak tarafından kaçınılmaz olarak aktive edilir. Kompleman yolunun terminal bileşenlerinin hücre membran yüzeyleri üzerinde birleşmesi, protein disülfid izomerazın oksidasyonunu uyararak en azından kısmen TF aktivitesini de arttırır. Bir kez başladığında, bu olaylar dizisi kendini besler ve daha fazla inflamasyon ve koagulasyon ile tırmanır.

Trombin: Trombin, C5 konvertazın bir bileşeni olmamasına rağmen, C5 konvertaz bölünme bölgesine (R751) yakın bir bölgede (R947) C5'i parçalar ve yapısal ve işlevsel olarak C5a'ya benzer C5aT üretir. C5'in trombin tarafından bölünmesinin diğer ürünü olan C5bT, C5b-9'dan daha yüksek litik aktivite sergileyen C5bT-9'un oluşumuna yol açan kompleman aktivasyonuna katılır. Trombin ayrıca C5 konvertaz bölünme bölgesinde (R751) çok daha yavaş bir hızda C5'i parçalar ve düşük bir C5a ve C5b seviyesi oluşturur. Böylece pıhtılaşma bölgesinde, trombin C5'i parçalar ve C5a benzeri moleküller üretir.

C5a bir anafilatoksindir ve kemoatraktan olarak, nötrofilleri ve monositleri trombozun bulunduğu yere çeker. Aktive edilmiş nötrofillerden salınan nötrofil elastaz, C5'in proteolizi ile ek C5a üretir. C5a ise monositler ve endotel hücrelerinde TF ekspresyonunu artırarak koagulasyonu daha da artırır. C5a'nın yol açtığı TF aktivitesindeki artışın metilprednizolon tarafından inhibe edildiği bildirilmiştir. C5a ayrıca nötrofillerin nötrofil hücre dışı tuzakları (NET'ler) oluşturma yeteneğini de artırır. Nötrofiller ve NET'ler kompleman yollarını aktive edebilir ve ek C5a üretebilir. Sonuç olarak, nötrofiller ve NET'ler, akut yaralanma, tromboz ve inflamasyon arasında başka bir bağlantı sağlar. C5a, mast hücrelerinde ve bazofillerde plazminojen aktivatör inhibitörü-1'i aktive ederek fibrinolizi de inhibe eder.

C5'in koagulasyona katkısına ilişkin in vivo kanıt, C5 ve C3 çifte nakavt farelerin daha uzun kuyruk kanama sürelerine sahip olduğunu ve kısmi bir inferior vena kava tıkanma modelinde tromboza daha az duyarlı olduklarını bulan Subramaniam ve arkadaşları (Blood 2017;129:2291-302) tarafından sunulmuştur. Tam kanın endotoksin ile inkübasyonundan sonra, kontrollerle karşılaştırmada C5 nakavt farelerde mikropartikül TF ekspresyonunun azaldığı gözlemlenmiştir.

Diğer Koagulasyon Faktörleri: 2010 yılında Amara ve arkadaşları (J Immunol 2010;185:5628–36) çok sayıda koagulasyon faktörünün in vitro C3 konvertazlar olarak hareket ettiğini bildirmişlerdir. Bu çalışmada C3 bölünmesi için relatif enzimatik aktivitenin şu sırada olduğu bulunmuştur: FXa, plazmin, trombin, FIXa ve FXIa. FXa'nın fondaparinuks veya enoksaparin tarafından inhibisyonu, C3 kırılmasını azaltır, bu da FXa inhibitörlerinin antikompleman etkisi olduğunu düşündürür. FIXa, FXa ve FXIa C5'i C3'ten bağımsız bir şekilde doğrudan da aktive ederler.

Kallikrein: Kallikrein C3, C5 ve kompleman faktör B'yi aktive eder ve C1r'yi aktive edebilen FXIIa'yı uyarır, böylece klasik yol tetiklenir.

Faktör XII: FXII, geleneksel olarak koagulasyon ve kinin sistemleri arasında bir bağlantı olarak görülür. Bununla birlikte, yeni çalışmalar kompleman aktivasyonuna da odaklanmıştır. Ghebrehiwet ve arkadaşları, XII-F olarak adlandırılan FXII'nin bir kırılma parçasının C1 aktivasyonuna neden olduğuna dair kanıtları gözden geçirmiştir. Küresel C1q reseptörü olarak adlandırılan C1q için bir hücre yüzeyi reseptörü de FXII'ye bağlanır ve kompleman aktivasyonu için iki proteini birlikte konumlandırmaya hizmet edebilir. Koagulasyonun temas fazına (FXIIa, kallikrein) bağlı kompleman aktivasyonu, tıbbi cihazlarda kullanılan yapay yüzeylerin kompleman aktivasyonunu tetikleyebileceğini, C3a ve C5a oluşumuna ve klinik anafilaktoid reaksiyonların tetiklenmesine yol açabileceğine dair gözlemleri açıklamaktadır. Yeni çalışmalar, hemostazı sürdürürken patolojik trombozu engellemenin bir yolu olarak FXII'nin kasıtlı ve selektif inhibisyonuna odaklanmıştır. Bu tür inhibitörlerin güvenli olduğunun umulması, konjenital FXII eksikliği olan hastalarda klinik hastalık olmaması ile ilişkilendirilmektedir.

Plazmin: Fizyolojik koşullar altında bu yolun rolü belirsizliğini korusa da, plazmin, trombozu izleyen kompleman aracılı inflamasyonu destekleyen özellikte bir aktivatör olabilir. Kompleman aktivasyonunda plazminin rolü karmaşıktır; arteriyel ve venöz trombozun hayvan modellerinde, plazmin C5 konvertaz aktivitesine sahiptir, C5a'yı serbest bırakır ve MAC oluşumunu uyarır. Bu şekilde, plazmin gelişen pıhtıya lökositlerin toplanmasına, tromboz oluşumuna ve çözülmesine katkıda bulunur. Bir kompleman aktivatörü olarak plazminin bu rolü, antifibrinolitik ilaçların olası anti-inflamatuar etkisini de destekler.

C4a: Wang ve arkadaşlarının bir çalışması (Proc Natl Acad Sci USA 2017;114:10948-953) C4a'nın endotel hücreleri üzerindeki proteazla aktive olan reseptör (PAR)1 ve PAR4'e doğrudan bağlandığını, yani bağlanmamış bir ligand gibi davranarak hücre dışı sinyalle düzenlenen kinaz aktivasyonunu, hücre iskeleti değişikliklerini ve endotelyal bariyer fonksiyonunun kaybını uyardığını ortaya koymaktadır. Trombositlere etkisi çalışılmamıştır.

C-terminal arginin: Hem C3a hem de C5a, ilgili reseptörlerine bağlanmaya aracılık eden fonksiyonel olarak önemli bir C-terminal arginine sahiptir. Bu arginin aynı zamanda plazma bazlı karboksipeptidazlar, karboksipeptidaz N (CPN) ve karboksipeptidaz B2 (CPB2) tarafından degradasyonları için bir hedef bölge sağlar; bunların her ikisi de muhtemelen farklı koşullar altında bu çoklu etkiye sahip anafilatoksinlerin aktivitelerinin düzenlenmesine katılır. İlginç bir şekilde, C4a da bir C-terminal arginine sahip olmasına rağmen, bu C4a'nın PAR1 veya PAR4'e bağlanması için gerekli değildir. Biyolojik olarak ilgili bu önemli peptitlerin farklı hastalıklardaki aktivitelerini modüle etmede CPN ve CPB2'nin farklı özelliklerini anlamak, muhtemelen yeni tedavileri ortaya çıkaracaktır.

Kompleman sistemi ve trombositlerin etkileşimi

Kompleman aktivasyonu son ürünleri, trombositleri aktive eder, prokoagülan trombosit mikroveziküllleri oluşturur ve aktive edilmiş trombositler, komşuluğundaki kompleman sistemini aktive eder. C3, C5, C6, C7, C8 ve C9 dahil olmak üzere birçok kompleman proteini, trombin kaynaklı trombosit sekresyonunu ve agregasyonunu güçlendirir. Anafilatoksin C3a, trombosit aktivasyonunu ve agregasyonunu

uyarır. Ayrıca trombositlerin sublitik C5b-9 konsantrasyonları ile muamelesi, geçici membran depolarizasyonuna, granül salgılanmasına, prokoagulan trombosit mikropartiküllerinin üretilmesine ve fosfatidilserinin dış zara translokasyonuna neden olur. Benzeri etkiler endotel hücrelerinde de oluşmaktadır.

Aktive trombositler, kompleman sistemini alternatif, klasik ve lektin yollarıyla aktive eder. Aktive trombositlerde taşınan P-selektin, alternatif kompleman yolunu ve aktive trombositlerdeki C1q reseptörü klasik yolu aktive eder. Aktive trombositlerin granüllerinden salınan kondroitin sülfat, trombositlerin etrafındaki lektin yolunu aktive eder. Aktive trombositler anafilatoksinler üretir ve nötrofilleri ve monositleri tromboz bölgesine kemoatrakte ederler. Birikmiş C3b ve C3b yıkım ürünleri (iC3b), trombositleri opsonize eder ve trombositlerin nötrofiller ve monositler üzerindeki CR3 (CD11b/CD18 veya MAC1) ve CR4'e (CD11c/CD18) bağlanmasına aracılık eder.

Özetle, trombositlerin aktivasyonu ve kompleman sistemi yakından bağlantılıdır. Kompleman aktivasyon ürünleri trombositleri aktive eder ve degranüle eder, kalsiyum akışına neden olur, trombosit mikropartikül oluşumunu uyarır ve prokoagülan aktiviteyi arttırır. Buna karşılık, aktive trombositler kompleman sistemini daha fazla aktive edebilir ve daha fazla kompleman aktivasyonu son ürünleri üretebilir. Bu aktivasyon döngüsü, patolojik bir kısır döngü haline gelme potansiyeline sahiptir. Bununla birlikte, yapısal olarak eksprese edilen CD55, CD59 ve GPIIb-IIIa'ya bağlı CFH dahil olmak üzere trombosit yüzeyinde kompleman düzenleyici proteinlerin varlığı, fizyolojik koşullarda bu kısır döngüyü başarılı bir şekilde önler. PNH'da CD59 ve CD55 ve cHUS'da CFH gibi kompleman düzenleyici proteinin eksikliği, kısmen kontrol edilmemiş trombosit aktivasyonu yoluyla trombotik komplikasyonlara neden olabilir.

Kompleman sistemi ve endotel etkileşimi

Hipoksi ve sitokinler (TNFa gibi) tarafından uyarıldığında, endotel hücreleri kompleman ve kompleman düzenleyici proteinler salgılar. Antifosfolipid antikoru ile indüklenen kompleman aktivasyonu ve trombozda açıkça görüldüğü gibi, endotel hücreleri ayrıca kompleman aracılı hasarın da hedefidir. Antifosfolipid antikor sendromunun (APS) kemirgen modellerinde beta2-GPI antikorunun enjeksiyonundan sonra trombozun ve gebelik kaybının komplemanla ilişkisi, APS'nin trombotik komplikasyonlarında kompleman sisteminin aktivasyonunun rolünü destekler. Kompleman aktivasyonu, sistemik lupus eritematozuslu hastalarda ve APS'li hastalarda gebelik kaybı ile güçlü bir şekilde ilişkilidir.

Endotel hasarı PNH ve cHUS gibi kompleman disregulasyonu ile karakterize hastalıklarda kompleman aracılı hasarın temel bir bileşenidir. Bir C5 mAb inhibitörü olan ekulizumab gibi kompleman sistemini hedef alan ajanların, PNH'da venöz trombozun ikincil önlenmesinde kullanılabileceğini destekleyen bazı kanıtlar vardır. Antikompleman ajanlar cHUS'da mikrotrombozların tedavisi ve önlenmesinde önemlidir ve katastrofik APS tedavisinde rol oynayabilir.

Kompleman sistemi ve von Willebrand faktör (VWF) etkileşimi

Hemostazda önemli bir oyuncu olan VWF'nin kompleman sisteminin regülasyonuna katkıda bulunduğu bulunmuştur. CFH, Weibel-Palade cisimlerinde VWF ile aynı yerde bulunur ve VWF, CFH'ı bağlar. Feng ve arkadaşları, CFH'ın VWF'nin A1 ve A2 domainlerine bağlandığını bildirmiştir. CFH, ADAMTS13 tarafından rekombinan VWF'nin bölünmesini arttırır. Bu nedenle, CFH seviyelerinin, VWF ile ilgili teşhis ve tedavileri etkilemesi mümkündür.

Endotel hücrelerinin uyarılması veya endotel hasarı, ultra büyük VWF multimerlerinin (ULVWF) salınmasına neden olur. Endotel hücre bağlantılı ULVWF, kompleman proteinlerine bağlanabilir ve alternatif kompleman yolunu aktive edebilir. Fizyolojik koşullarda ULVWF, ADAMTS13 tarafından hızlı ve etkili bir şekilde parçalanır. Bununla birlikte, trombotik trombositopenik purpurada (TTP) yetersiz ADAMTS13 fonksiyonu mikrovasküler trombozlara yol açan ULVWF artışına sebep olur. En azından kısmen kompleman sisteminin ULVWF tarafından aktivasyonundan dolayı TTP'de kompleman aktivasyonu son ürünlerinde artış bulunmuştur. ULVWF, kompleman sistemini aktive etmesinin yanı sıra kompleman sisteminin negatif regülasyonunu da önler. ULVWF, büyük ve daha küçük VWF multimerlerinin C3b bölünmesi üzerindeki etkisi arasındaki farkın nedeni bilinmemektedir. Normal plazma VWF multimerleri kompleman aktivasyonunu önler ve kompleman yolunu iC3b üretimine doğru yönlendirir. Trombotik mikroanjiyopatili hastalarda bulunan ULVWF multimerleri, kompleman aktivasyonu üzerinde bir inhibitör düzenleyici etkiye sahip değildir ve kompleman aktivasyonunun ilerlemesine izin verir. ULVWF'nin ön planda olduğu trombotik hastalıklarda kompleman aktivasyonunun kortikosteroidler tarafından inhibisyonu, kortikosteroidlerin bir diğer etki mekanizması olabilir.

Kompleman ve koagulasyon sistemlerinin ortak düzenleyici proteinleri

Antitrombin: Antitrombin, trombin, FXa gibi serin proteaz inhibitörü koagulasyon enzimlerini nötralize eder. Antitrombin aynı zamanda klasik ve lektin yolu kompleman enzimleri C1s ve MASP2'yi nötralize eder.

Trombomodulin (TM): TM, protein C (PC) sisteminin aracılık ettiği doğal antikoagulasyonun önemli bir bileşenidir. TM, endotel hücrelerinin bir yüzey glikoproteini olup trombini bağlar. Trombin-TM kompleksinin oluşumu, trombinin prokoagulan aktivitesini zayıflatırken, endotel hücresi protein C reseptörüne bağlı PC'yi parçalar ve aktive PC (APC)'yi üretir. APC, protein S'in kofaktör aktivitesi ile, aktive faktörler V ve VIII'i parçalar. Trombin-TM kompleksi ayrıca karboksipeptidaz B2 olarak da bilinen trombin ile aktive edilebilen fibrinoliz inhibitörünü (TAFI) aktive eder. Aktive TAFI (TAFIa), pıhtıdaki fibrinden C-terminal lizin kalıntılarını uzaklaştırır ve fibrinolizi engeller. TAFIa ayrıca kompleman sistemini düzenlemede önemli bir role sahiptir ve C3a ve C5a'dan C-terminal arginini uzaklaştırarak anafilatoksinleri inaktive eder. TM, CFH veya C4b bağlayıcı protein (C4BP) varlığında C3b'nin CFI aracılı inaktivasyonunu artırarak endotel membranının ek korumasını sağlar. Ayrıca, trombine bağlanarak onun C5'i aktive etmesini önler. Kompleman sisteminin negatif regülasyonunda TM'nin önemi, TM mutasyonları ile cHUS arasındaki ilişkinin ortaya konması ile gösterilmiştir.

C4b bağlayıcı protein: C4BP, protein S'e bağlanan bir plazma glikoproteinidir. C4BP'ye bağlı protein S, plazmadaki toplam protein S'in yaklaşık %60'ını oluşturur. C4BP, faktör Va'nın APC aracılı bölünmesinde PS'in kofaktör aktivitesini düzenler. C4BP'ye bağlı protein S, faktör VIIIa'nın bölünmesinde APC-kofaktör aktivitesini muhafaza etse de, faktör Va'nın parçalanmasında bir APC kofaktörü olarak daha az etkilidir.

C4bBP, mevcut α ve β zincirlerinin nispi sayısı ile tanımlanan 3 izoformda bulunur. Üç form α7β1, α6β1, α7β0'dır. Yalnızca β zincirine sahip izoformlar protein S'i bağlayabilir. Plazmada tüm β zincirleri bir protein S molekülü taşır ve serbest protein S'in konsantrasyonu, C4bBP β zincirlerine göre protein S moleküllerinin fazlalığına bağlıdır. C4bBP ve tromboz arasındaki geleneksel bağlantı, kısmi protein S eksikliği ortamında olmuştur. Normal C4bBP seviyeleri ile bağlantılı olarak protein S'nin düşük sentezi, serbest protein S'nin önemli ölçüde tükenmesi ile trombofiliyi teşvik eder. Bununla birlikte, C4bBP ve tromboz için bağımsız bir rol de önerilmiştir. "Genetic Analysis of Idiopathic Thrombophilia (GAIT)" çalışmasında, Buil ve arkadaşları 352 kişide 280.000'den fazla SNP'i incelemiş ve α7β0 izoformunda (protein S'ye bağlanmayan) bulunan bir polimorfizmin venöz tromboembolizm için istatistiksel olarak biraz daha yüksek olasılık oranı ile ilişkili olduğunu bildirilmiştir ki bu da C4bBP ile tromboz arasında protein S'den bağımsız bir bağlantı olduğunu düşündürür.

C4BP ayrıca kompleman aktivasyonunun düzenlenmesinde hayati bir role sahiptir. C4BP, C3 konvertaz olan C4b2a'nın parçalanmasını hızlandırarak klasik ve lektin kompleman yollarına etki eden çözünür bir inhibitördür. C4BP, C4b'nin CFI aracılı inaktivasyonu ve C3b'nin daha az inaktivasyonu için kofaktör olarak rol oynar. Protein S'in varlığı, C4BP'nin apoptotik hücrelere bağlanmasını kolaylaştırarak kompleman sisteminin aşırı aktivasyonunu önler.

C1 esteraz inhibitörü (C1-INH): C1-INH, hem kompleman sistemini hem de intrinsik koagulasyon kaskadını düzenleyen bir serin proteaz inhibitörüdür (Serpin). C1-INH, plazma kallikrein, faktör XIIa, faktör XIa ve bradikinini inhibe ederek intrinsik koagulasyon kaskadını negatif olarak etkiler. C1-INH, antijen-antikor kompleksi üzerinde toplanmış C1qrs kompleksini bozarak klasik kompleman yolunu inhibe eder. C1-INH ayrıca MASP-1 (mannan-binding lectin serine protease) ve MASP-2'yi inhibe ederek lektin yolunu da inhibe eder. Belirgin bir şekilde, antitrombin de MASP1 ve MASP2'yi inhibe eder ve hem antitrombin hem de C1-INH'nin lektin yolu üzerindeki inhibitör etkisi, heparin varlığında önemli ölçüde artar. MASP'lar yapısal olarak trombine benzerdir. MASP-1, trombinden daha düşük bir proteolitik aktiviteye sahip olmasına rağmen fibrinojen, faktör XIII, protrombin ve TAFI'yi parçalar, HMWK'den bradikinin üretir. MASP1, PAR4 yoluyla endotel hücrelerini doğrudan aktive eder, IL-6 ve IL-8 salgılanmasını destekleyen hücre içi sinyalleşmeyi uyarır. MASP2 de protrombini trombine parçalar. MASP-1'in inhibisyonu hem in vitro hem de in vivo koagulasyonu engeller ve kanama zamanını uzatır. Deneysel çalışmalarda ortama MASP-1'in eklenmesi, endotel hücrelerinde daha fazla fibrin birikimi ile sonuçlanmıştır. Dahası, MASP1 ve MASP2 düzeyleri insanlarda akut vasküler olaylar sırasında değişir. MASP2 inhibitörlerinin vasküler trombotik hastalıklardaki etkinliğini değerlendirmek için umut verici araştırmalar devam etmektedir

Herediter anjiyoödemli hastalarda C1-INH eksikliği, kompleman sisteminin aktivasyonu ve anjiyoödeme katkıda bulunan bradikinin gibi vazoaktif peptitlerin üretiminin aracılık ettiği bir inflamatuar yanıta sebep olabilir. C1-INH'nin koagulasyon üzerindeki inhibitör etkisine rağmen, herediter anjiyoödem anlamlı trombotik komplikasyonlarla ilişkili değildir ve rekombinant C1-INH ile replasman yapılması kanamaya neden olmaz.

TFPI: Mikrovasküler endotel hücreleri tarafından eksprese edilen TFPI, TF yolunun ana inhibitörüdür. TFPIα ve TFPIβ, TFPI'nın salgılanan ve membrana bağlı izoformlarıdır. Her iki izoform da TF-FVIIa kompleksinin aktivasyonunu baskılar. Heparin, plazma TFPI konsantrasyonunda 2-4 kat artışa yol açar; bu, heparinin antikoagulan rolüne katkıda bulunan bir etkidir. Yakın zamanda, TFPI'nin lektin kompleman yolunda MASP-2 tarafından C4 ve C2'nin kırılmasını inhibe ettiği gösterilmiştir. Bu nedenle, TFPI, hem koagulasyon hem de komplemanın baskılayıcısı olarak hizmet eder. TFPI, hücre yüzeyine GPI bağlantılı olduğundan, PNH'ya neden olan PIG-A geninin mutasyonu, TFPI'si olmayan hücrelere yol açar. Bu, PNH'nın hiperkoagulabilite durumuna katkıda bulunabilir.

Polifosfat (poliP): PoliP, yüksek enerjili fosfoanhidrit bağlarıyla birbirine bağlanan fosfat monomerlerinden oluşan oldukça anyonik bir inorganik polimerdir. Değişen uzunluklarda PoliP, her prokaryotik ve ökaryotik hücrede bulunur. Mikroorganizmalar, depolama granüllerinde (asidokalsizomlar) 100 ila 1000 fosfat biriminden oluşan uzun zincirli poliP içerir. İnsan trombositlerinin dens granüllerinde bulunan ve aktivasyon üzerine salınan PoliP, mikrobiyal poliP ile karşılaştırıldığında daha küçüktür (60 ila 100 fosfat birimi) ve daha az heterojendir. Çalışmalar, poliP'nin FXII'yi aktive ederek temas pıhtılaşmasını tetikleme potansiyelinin zincir uzunluğuna bağlı olduğunu göstermektedir. Uzun zincirli mikrobiyal poliP, trombositlerden salınan daha kısa poliP'ye göre güçlü bir FXII aktivatörüdür. FXII aktivasyonuna ilave olarak, poliP, koagulasyon kademesinde trombin oluşumunu artırabilen birden fazla etki noktasına sahiptir. PoliP, kofaktör FVa ve FXIa'nın oluşumunu hızlandırır ve TFPI'nın antikoagulan aktivitesini inhibe eder. Ayrıca poliP, fibrin pıhtılarına dahil olur ve fibrinolize daha dirençli olan daha kalın fibrin lifleri üretir. PoliP, MAC oluşumunu sınırlayarak ve C1-INH'in inhibe edici özelliklerini güçlendirerek kompleman aktivasyonunu azaltır. PoliP'nin bu özellikleri aktive trombositleri, endotel hücrelerini ve monositleri doğal immün yıkımdan korurken, pıhtı oluşumunun uyarılmasına izin verecek şekildedir.

Çeşitli hastalıklarda kompleman sistemi ve koagulasyon sistemi arasındaki etkileşim

Kompleman ve koagulasyonun, yaralanma ve enfeksiyona karşı antik temel biyolojik tepkiler olduğunun anlaşılmasıyla, ek araştırmaların, bunların hastalıklardaki kombine rollerine ilişkin birçok örneği ortaya çıkarması çok muhtemeldir. Günümüzde dört hastalık (cHUS, PNH, TTP ve diğer trombotik mikroanjiopatiler ve APS) hem koagulasyon hem de komplemanın birlikteliğinin örnekleri olarak hizmet verir. İki kaskadın örtüşen fizyolojisinin desteklendiği veya umulduğu hastalıkların örnekleri ise şunlardır: OIHA, SLE, orak hücre hastalığı, sepsis, kanserde trombofili ve çoklu organ yetmezliği ile travma.

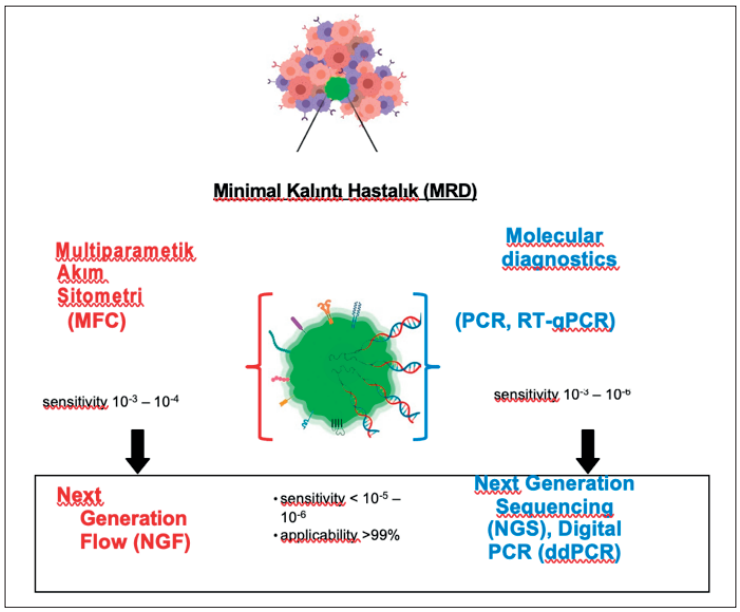
Minimal Kalıntı Hastalıkta Flow Sitometrik Değerlendirme

Dr. İlknur Kozanoğlu
Başkent Üniversitesi, Adana

İmmünofenotipik ve moleküler tanılamanın evrimi ile birlikte, minimal rezidüel hastalık (MRD) değerlendirmesi klinik tedavide giderek bir temel taş haline geldi. Geçen yüzyılın son on yıllarından bu yana, nicelleştirme yeteneğimizdeki çarpıcı gelişmeler sayesinde, kemik iliği ya da periferik kanda çok nadir olan lösemi hücrelerinin tespit edilmesi ve relapsın tahmin edilmesi sağlanmış oldu. Tüm bu gelişmeler hastalığa özgü risk sınıflaması ve tedavi modalitelerinin gelişmesini sağlayan rehberlere öncülük etti.

Hematolojik malign hastalıklar, hem immünfenotipik hem de genotipik açıdan çok farklı formlarda ortaya çıkabilmektedirler. Yoğun kemoterapiler, yeni geliştirilen ilaçlar sayesinde tedavi çeşitliliği artmış olmasına rağmen, remisyon sürecine girildiğinde de hastalarda yeniden hastalık oluşumu (relaps) görülmektedir. Yapılan çok sayıda klinik araştırmada, indüksiyon ya da konsolidasyon tedavisi sırasında minimal kalıntı hastalık varlığının bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. MRD, hastada klinik ve mikroskobik incelemeler sonucu tam remisyon (TR) olmasına ve hastalığa dair hiçbir işaret veya semptom olmamasına rağmen, hastada çok az sayıda kanser hücresinin bulunması olarak tanımlanır. Literatürde son yıllarda minimal rezidüel (kalıntı) hastalık, ölçülebilir (measurable) kalıntı hastalık olarak da adlandırılmaktadır. Gerçekte MRD relapsın bir belirtisi değil sebebidir. Bu yazıda malign hematolojik hastalıkların MRD takibinde akım sitometrik yöntemler ele alınacaktır.

Akım sitometri, 1960'lı yıllardan beri kullanılan, monoklonal antikor ve lazer teknolojilerinin gelişimi ile özellikle 1980'li yıllardan sonra klinik kullanıma girmiş olan sistemlerdir. Akan hücre ölçerlerin temel çalışma ilkesi, lazer ışığının önünden tek sıraya dizilmiş olarak geçi-



Şekil 1. Son yıllarda akım sitometri (NGF) ve moleküler tekniklerdeki (NGS ve ddPCR) ilerlemeler sayesinde 10^{-5} ve 10^{-6} düzeyinde hasasiyetle MRD takibi yapılabilmektedir (Riva G'den adapte edilmiştir).

rilen hücre ya da partiküllerin lazer ışığına çarptıktan sonra yansıyan ışığın elektronik sinyaller haline dönüştürülmesi ile hücrelerin boyut, granülariteye göre saçınımları ve floresan işaretli ya da floresan yayan moleküllerin tanımlanabilmesidir. Her ne kadar otomatize, üst düzeyde yazılım programları olan sistemler olsalar da, iyi eğitilmiş kullanıcı ve sonuçları yorumlama konusunda bilgi ve deneyimi olan yorumcuların varlığına gerek gösteren sistemlerdir.

Teknik ve genel gereklilikler

- Sistem düzenlik olarak günlük, aylık ve yıllık kalite kontrol süreçlerinden geçiriliyor olmalıdır.
- Öncelikle renk karışımının önlenebilmesi için antikorlar tek başına ve karışım halinde kullanıldıklarında verdikleri pozitiflikler, protokol ve paneller belirlenirken saptanmalıdır.
- Monoklonal antikor tekniği ile üretilmiş ilaçlar söz konusu ise, bu ilaçlara karşı gelişen antikorlar ölçüm kalitesini etkileyebilirler. Bu tür örneklerde örnek hazırlama aşamasında hücreleri önce yıkayıp sonra boyamak daha iyi sonuçlara ulaşılmasını sağlayabilir.
- Daha eski sistemlerde tek tüpten $1x10^6$ hücre sayılamayabilir. Bu durumda ölçüm sırasında sayımın durdurulup ölçüm küvetinin boşalmasının sağlanması, tekrar ölçüme dönülmesi söz konusudur. Teknik elemanların bu konuda eğitimi gereklidir.
- Sayılan hücre sayısı: en az 500.000 ile 1 milyon olmalıdır.
- Akış hızı: "medium" hızda olmalıdır.
- Özellikle FS/SS, CD45/SS grafiklerinde görünüm dikkatle incelenmelidir. Her tüpte Cd45 olmalıdır.
- Kompenzasyon ölçüm sonrasında da gerçekleştirilebilmektedir. Ancak örnek ölçümü yapılırken sistem kalite kontrolü için yapılan kompenzasyon ayarları uygulanmalıdır.

Hastalıklar bazında MRD analizleri

AML'DE MRD

AML, kemik iliği progenitör hücrelerinden kaynaklanan, yaşamı tehdit eden ve heterojen bir hastalıktır. ELN 2017 önerileri incelendiğinde tam remisyon tanımının MRD varlığında veya yokluğunda yapıldığı önemsenmektedir. Dolasıyla bu hastalarda tedaviye yanıtın değerlenmesi için MRD önemli bir seçenek olarak karşımıza çıkmaktadır. 2018'de ELN MRD Çalışma Grubu, AML'de immünofenotipik veya moleküler MRD gerçekleştirmek için beş neden önerdi: (i) daha derin bir remisyon durumu oluşturmak için nesnel bir metodoloji sağlamak, (ii) sonuç tahminini iyileştirmek ve remisyon sonrası tedaviyi bilgilendirmek, (iii) yaklaşan nüksü belirlemek ve erken müdahaleyi sağlamak, (iv) nakil sonrası hastayı daha yakından takip imkânı sağlamak ve (v) hedefe yönelik yeni moleküllerin onayını ve kullanımını hızlandırmak.

ELN tavsiyelerine göre, MFC-MRD panelleri temel bir yüzey belirteçleri seti içermelidir, yani: erken progenitör ilişkili belirteçler (CD34 ve CD117), miyeloid soy ilişkili belirteçler (CD11b, CD13, CD15 ve CD33) ve diğer farklılaşma belirteçleri (CD2, CD7, CD19, CD56 ve HLA-DR), içeren bir omurga ile CD34, CD117, CD13, CD15, CD33, CD7 ve daima CD45/SS grafikleri olmalıdır. Gerektiğinde "monositik tüp" eklenmeli ve bu tüpte CD4, CD11b, CD14, CD33, CD34, CD64, HLA-DR ve CD45 markırlarından oluşturulmalıdır.

AML'de hastaya özgü lösemi ilişkili immunfenotip ("leukemia-associated immunophenotypes"; LAIP) belirlendikten sonra MRD analizleri için LAIP'ler kullanılmalıdır. Ancak tanı anındaki immunfenotip bilinmiyorsa LAIP bazlı DfN (Different from normal) yaklaşımı önemli bir seçenek olarak karşımıza çıkmaktadır. Ancak AML'nin doğası gereği kemoterapiler sonrası blastlar üzerindeki antijen ifadelerin de değişebileceği akılda tutulmalıdır. Bu nedenle bu iki yaklaşımın daima bir arada kullanılması ve hastanın bir önceki MRD sonucu ve tanı anındaki antijen ifadelerinin her seferinde dikkate alınması önerilmektedir. Klinik veriler dikkate alındığında AML'de MRD için ELN kılavuzunun önerdiği eşik değer %0.1 (10^{-3})'dir. Akım sitometrik teknikler kullanıldığında AML için %0.1ve altındaki değerler negatif olarak tanımlanırken, ≥%0,1 değerleri pozitif kabul edilmektedir. Moleküler MRD ile karşılaştırıldığında, AML'de flow sitometrik MRD'nin optimal zamanlaması hakkında hala çok az bilgi mevcuttur. Ancak, önerilen en az ilk 2 yıllık izlem için her 3 ayda bir akım sitometrik MRD yapılmasıdır.

Gelecek vaat eden NGS uygulamalarının MRD'de klinik olarak valide edilmesini beklerken, moleküler yöntemlerin kullanılabilirliği de kısıtlıdır. Bu nedenle hem tanı hem de takip için önemli bir parametre olan akım sitometri AML hastalarında seçilebilecek önemli bir metod olarak karşımıza çıkmaktadır.

Akut lenfoblastik lösemide MRD

ALL kemik iliğinde T ya da B hücrelerinden köken alan lenfoblastların anormal çoğalması sonucu oluşan bir lösemi tipidir. MRD çalışmaları ALL için en önemli prognostik belirteçtir. Özellikle B-ALL'de spesifik güçlük; özellikle kemoterapiler sonrası kemik iliğinde ortaya çıkan progenitor (normal hematopoietik) hücrelerin lenfoblastlardan doğru ayırt edilebilmesidir. Patologic klona sahip hücreler diğer hücreler gibi CD34, CD19, CD10 ve CD20 taşıyabilir ve bu hücreleri diğerlerinden ayırt etmek için CD7, CD33, CD58 gibi aberan antigenler kullanılmalıdır.

B-ALL'de önerilen en az 8 renkten oluşan bir tüp kullanılmasıdır. Bu tüpte CD45, CD34, CD19, CD10, CD38, CD20, CD22 ve CD81 antijenleri bulunmalıdır. sIgG gibi matür B hücre antijenlerinin kullanılması lösemi kök hücresini olgun hücreden ayırt edilmesinde faydasız olacağından, önerilmemektedir. T-ALL'de MRD için önerilen antijenler CD45, CD3, CD2, CD7, CD4, CD8, CD5, CD1a'yı içeren 8 renkli bir tüp oluşturulmasıdır. T ve B ALL için LAIP bazlı DfN yaklaşımları da göz ardı edilmemelidir. ALL'de MRD için eşik değer ELN 2018 kriterlerine göre %0.01 ($1x10^{-4}$)'dür. Bu sayı ve altındaki rakamlarda MRD negatif olarak kabul edilir.

Multipl Myelomda MRD

Multipl myelom (MM) plazma hücrelerinin (PH) kemik iliğinde klonal çoğalması ve monoklonal proteinin yapımı ile karekterize malign bir hastalıktır. Spesifik tümör markırları sadece klinik ve laboratuvar takip kriterlerinin oluşturulmasına hizmet etmez aynı zamanda klinik cevap kriterlerini de şekillendirir. Son yıllarda tedavide yeni ilaçların da kullanılması ile birlikte, uzamış toplam yaşam ve progresyonsuz yaşam sağlanabilmiş ve bu durum yüksek kalitede cevap kriterlerinin oluşturulmasına olanak sağlamıştır (CR, stringent CR gibi). Bununla birlikte hastalarda CR elde

edilmiş olmasına rağmen konvansiyonel serolojik veya morfoljik yöntemlerle kemik iliğinde klonal plazma hücrelerinin varlığı, daha hassas yöntemlere ihtiyaç olduğunu göstermiştir.

Akım sitometrik yöntemler blastik PH'lerini normal hücrelerden ayırt edebilirler. İlk kullanıldığı günden bu yana MM hastalarında MRD takibinde kullanılma yaygınlığı ve popülaritesi artmaktadır. MRD için en önemli markırlar CD38, CD138, CD45, CD19, CD27, CD81, CD117, CD56, intrastoplazmik kappa ve lambda olarak belirlenmiştir. Son yıllarda MM hastaları için Euroflow'un önerdiği 'next generation flowcytometry' (NGF) valide edilmiş ve standardize bir yöntem olup, yüksek düzeyde sensitivesi vardır (10^{-5} ile $10^{-6)}$ ve 4 saat içinde sonuca ulaşılabilir. Bu standardize yaklaşım optimize edilmiş ve 8 renk içeren 2 tüpten oluşturulur (ya da 10 renk tek tüp) ve MM hastalarının %99'unda kullanılabilir.

Kronik Lenfositik Lösemide (KLL) MRD

KLL matür B hücrelerinin kemik iliği, periferik kan, dalak ve lenf nodlarında aşırı klonal ekspansiyonu ile karekterize ve Batı ülkelerinde en sık görülen lösemi tipidir. Kılavuzlar dikkate alındığında (i) KLL'de MRD rutin pratikte önerilmemektedir. (ii)klinik çalışmalarda MRD en azından yanıt alınan tüm hastalarda kullanılmalıdır (iii) Periferik kanda undetectable MRD (U-MRD) tespit edilirse kemik iliği doğrulaması mutlaka yapılmalıdır (iv) gerk akım sitometrik ve gerekse moleküler tekniklerin valide edilebilmesi için önerilen spesifik bir test bulunamamaktadır.

Residüel KLL hücrelerini matür hücrelerden ayırt edebilmenin en kolay yolu; CD5/CD23 pozitif hücrelerin zayıf CD20, CD79b ve Cd81 ifadelerinin araştırılmasıdır.

Sonuç ve geleceğe dair çıkarımlar

MRD kavramı, tümör nüksü olasılığının kalan tümör hücrelerinin miktarıyla ilişkili olduğu ilkesine dayanmaktadır. Gerçekte MRD relapsın bir belirtisi değil sebebidir. Bu nedenle bu alanda uluslararası çok sayıda ortak çalışmaların dizayn edilmesi ve standardizasyon sağlanması gerekmektedir. MRD izleminde akım sitometrik veya moleküler çalışmaları tek başına değil birlikte kullanmak daha anlamlı olacaktır. MRD hastalığa ve hastaya özgü yeni tedavi modalitelerinin gelişmesinde de faydalı olacaktır.

Tablo1: Normal ve atipik plazma hücrelerinin ayrımını gösteren antijen ifadeleri

	Normal Plazma Hücresi	*Anormal Plazma Hücresi*
CD19	Pozitif (>%70)	Negatif (%95)
CD20	Negatif	Pozitif (%30)
CD27	Pozitif (%100)	Negatif/Zayıf Pozitif(%15-45)
CD56	Negatif (>%15)	Pozitif (%75)
CD81	Pozitif (%100)	Negatif/Zayıf Pozitif
CD117	Negatif	Pozitif
CD200	Zayıf Pozitif	Güçlü Pozitif

Tablo 2. Lösemilerde ve multipl myelomda MRD'nin akım sitometrik özellikleri.

	AML	B-ALL	T-ALL	KLL	MM
Sensitive	10^{-3}-10^{-5}	10^{-4}-10^{-5}	10^{-4}-10^{-5}	10^{-4}-10^{-5}	10^{-5}-10^{-6}
Örnek tipi	Kİ	Ki	Kİ, PK	Ki,PK	Ki
Uygulanabilirlik	>97%	>99%	>99%	>95%	>99%
MRD pozitif değeri	≥10^{-3}	≥10^{-4}	≥10^{-4}	≥10^{-4}	≥10^{-5}
Takip kriterleri	Standardize edilmemiştir;genellikle erken ve tedavilerden sonra (post-indüksiyon/konsolidasyon tedavisi) ve nakil takibi				
Omurga Paneli (olmazsa olmazlar)	CD34, CD117, CD45, CD13, CD33, CD15, CD7	CD34, CD19, CD10, CD20, CD38, CD45	CD2, CD3, CD5, CD7, CD4, CD8, CD34, CD45, CD99, CD1a	CD19, CD20, CD5, CD79b, CD43, CD81	CD138, CD38, CD45, CD56, CD19, CD27, CD28, CD117, cy. k/λ, CD81
İlave markırlar	CD14, CD64, HLA-DR, CD4, CD11b, CD123, CD133, CD38, CD90	CD22, CD81, CD66c, CD123, CD73, CD304	CD10, CD38, CD56, TdT	CD200, CD23, CD160, ROR1	CD33, CD54, CD200, CD229, CD307, CD319, CD150, VS38

AML: Akut myeloid lösemi, ALL: Akut lendosid lösemi, KLL: Kronik lenfositik lösemi, MM: Multiple Myelom, Kİ: Kemik iliği, PK: periferik kan

Kaynaklar

1. Wood, B.L.; Arroz, M.; Barnett, D.; DiGiuseppe, J.; Greig, B.; Kussick, S.J.; Oldaker, T.; Shenkin, M.; Stone, E.; Wallace, P. 2006 Bethesda International Consensus Recommendations on the Immunophenotypic Analysis of Hematolymphoid Neoplasia by Flow Cytometry: Optimal Reagents and Reporting for the Flow Cytometric Diagnosis of Hematopoietic Neoplasia. Cytometry 2007, 72B, S14–S22
2. Döhner, H.; Estey, E.; Grimwade, D.; Amadori, S.; Appelbaum, F.R.; Büchner, T.; Dombret, H.; Ebert, B.L.; Fenaux, P.; Larson, R.A.; et al. Diagnosis and Management of AML in Adults: 2017 ELN Recommendations from an International Expert Panel. Blood 2017, 129, 424–447.
3. Schuurhuis, G.J.; Heuser, M.; Freeman, S.; Béné, M.-C.; Buccisano, F.; Cloos, J.; Grimwade, D.; Haferlach, T.; Hills, R.K.; Hourigan, C.S.; et al. Minimal/Measurable Residual Disease in AML: A Consensus Document from the European LeukemiaNet MRD Working Party. Blood 2018, 131, 1275–1291
4. Dimier, N.; Delmar, P.; Ward, C.; Morariu-Zamfir, R.; Fingerle-Rowson, G.; Bahlo, J.; Fischer, K.; Eichhorst, B.; Goede, V.; van Dongen, J.J.M.; et al. A Model for Predicting Effect of Treatment on Progression-Free Survival Using MRD as a Surrogate End Point in CLL. Blood 2018, 131, 955–962
5. Modvig, S.; Hallböök, H.; Madsen, H.O.; Siitonen, S.; Rosthøj, S.; Tierens, A.; Juvonen, V.; Osnes, L.T.N.; Vålerhaugen, H.; Hultdin, M.; et al. Value of Flow Cytometry for MRD-Based Relapse Prediction in B-Cell Precursor ALL in a Multicenter Setting. Leukemia 2021, 35, 1894–1906.
6. Paiva, B.; Martinez-Lopez, J.; Vidriales, M.-B.; Mateos, M.-V.; Montalban, M.-A.; Fernandez-Redondo, E.; Alonso, L.; Oriol, A.; Teruel, A.-I.; de Paz, R.; et al. Comparison of Immunofixation, Serum Free Light Chain, and Immunophenotyping for Response Evaluation and Prognostication in Multiple Myeloma. J. Clin. Oncol. 2011, 29, 1627–1633
7. Arroz, M.; Came, N.; Lin, P.; Chen, W.; Yuan, C.; Lagoo, A.; Monreal, M.; de Tute, R.; Vergilio, J.-A.; Rawstron, A.C.; et al. Consensus Guidelines on Plasma Cell Myeloma Minimal Residual Disease Analysis and Reporting: Guidelines on Myeloma MRD Analysis and Reporting. Cytometry 2016, 90, 31–39.

Minimal Kalıntı Hastalıklar Değerlendirmesi-Moleküler Değerlendirme

Dr. Müge Sayitoğlu
İstanbul Üniversitesi, İstanbul

Minimal kalıntı hastalık (MKH) ya da ölçülebilir kalıntı hastalık (ÖKH), klinik olarak belirlenemeyen düzeyde hasta hücrelerin varlığını tanımlamaktadır. Hematolojik hastalıklarda minimal kalıntı hastalık, bağımsız, etkin, tedavi yönlendirici bir prognostik belirteç olarak kullanılır. ÖKH takibinde, kullanılacak belirteç ve yöntem iki önemli unsur olarak karşımıza çıkmaktadır. Yöntemin kullanışlı olması, güvenilirliği, etkinliği ve hassasiyeti ön plana çıkarken, belirtecin ise ne kadar özgün ve hasta grubu açısından kullanışlı olduğu önem kazanmaktadır.

Hematolojik malinitelerin tedavisi, başta çocukluk çağı lösemileri olmak üzere, son yıllarda büyük bir başarı ile uygulanmaktadır. Farklı klinik çalışmaların sonuçlarına göre çocukluk çağı akut lenfoblastik lösemisinde beş yıllık genel sağ kalım %90'lara kadar çıkmaktadır. Bu başarının altında yatan temel faktörlerden biri de risk sınıflandırmasının minimal kalıntı hastalık (ÖKH) takibi ile gerçekleştirilmesidir. Hasta herhangi bir klinik ya da hücresel düzeyde bir bulgu vermese bile ÖKH nedeni ile nüks gözlenmektedir. ÖKH takibinde kullanılan teknolojilerin karşılaştırılması Tablo 1'de görülmektedir.

Tablo 1. ÖKH takibinde kullanılan tekniklerin karşılaştırması

	Çok Renkli Akan Hücre Ölçer	Eş Zamanlı Sayımsal PZR ile Füzyon Gen Belirlenmesi	Eş Zamanlı Sayımsal PZR ile Ig/THR Yeniden Düzenlenmesi Belirlenmesi	Yeni Nesil Dizileme ile Ig/THR Belirlenmesi	ddPZR ile Ig/THR ve Füzyon Gen Belirlenmesi
Hedef Gen Bölgesi	Lösemik Hücre İmmünfenotipi	Füzyon Gen Transkripti	Ig/THR yeniden düzenlenmesi	Ig/THR yeniden düzenlenmesi	Ig/THR yeniden düzenlenmesi Füzyon Gen Transkripti
Hassasiyet	$<10^{-4}$-10^{-5}	10^{-5}'e kadar	10^{-5}'e kadar	10^{-6}'ya kadar	10^{-5}-10^{-6}
Standardizasyon Durumu	EuroFlow iBFM COG standardizasyonu	Kısmi standardizasyon	EuroMRD Yüksek standardizasyon	EuroClonality Standardizasyonu Devam ediyor	Standardizasyon yok
Avantajları	Hızlı, Mutlak kantifikasyon sağlıyor, Sadece canlı hücreleri ölçüyor, Hücresel içerik hakkında veri sağlıyor	Hedef bölgeler hastalık süresince stabil, Hastaya özel dizayn gerekmiyor	Yüksek hassasiyet, Son derece standart, Çok sayıda yayınlanmış çalışma var, PZR sonrası ek işlem gerektirmiyor, Kontaminasyon riski düşük	Tüm hastalar için ortak primer kullanılıyor, Klonal gelişen hedefler kolaylıkla belirlenebilir	Yüksek hassasiyet, Standart eğri ihtiyacı yok, Az miktarda hücre ile çalışabilir

Akut lenfoblastik lösemi takibinde en önemli belirteçlerden biri immunoglobulin (Ig) ve T-hücre reseptör (THR) yeniden yapılanmalarının takibidir. Önceleri Southern Blot tekniği ile belirlenen

klonal yeniden düzenlenmeler, yerini floresan okuyuculu eş zamanlı kantitatif PCR (QRT-PCR) cihazlarının geliştirilmesi ile yerini bu yaklaşıma bırakmıştır. Hem hassasiyet hem de güvenilirlik açısından, geleneksel yöntemlere göre daha avantajlı olmakla beraber bu hassasiyet doğru analiz edilmez ise yanlış pozitif ya da yanlış negatif sonuçlara götürebilir. PCR tabanlı çalışmalarda uluslararası kabul görmüş ve BIOMED grubu tarafından önce PCR (BIOMED-1), ardından kantitatif PCR (BIOMED-2) için standardize edilerek rutin kullanı-

ma giren primerler bulunmaktadır. Burada hedef çok klonlu lenfoid repertuarından lenfoproliferasyon gösteren tek klonlu bir ya da birkaç Ig/THR gen bölgelerinin belirlenmesidir. Poliklonal, oligoklonal ya da monoklonal yeniden düzenlenmelerin belirlenmesi için PCRyi takiben heteroduppleks ya da GeneScan analizleri kullanılmaktadır. Ig/THR yeniden düzenlenmelerine dayalı bu hassas ve özgün hedefler sayesinde ALL hastalarının %90'ınından fazlasında MHK takibi yapılabilmektedir. Son derece etkin bir yöntem olmakla birlikte hedef bölgelerin belirlenmesi, dizilemesi ve takip örneklerinde hedef bölgelerin sayısal olarak ölçülmesi gibi çok basamaklı aşamalar içermesi nedeniyle hem zaman alan hem de kısıtlı sayıda merkezde uygulanabilen bir yöntemdir. Bu durum daha hızlı ve kolay uygulanabilir bir yöntem olan akan hücre ölçer ile ÖKH takibi üzerine çalışmaların artmasına neden olmuştur.

Yeni nesil dizileme (YND) teknolojisi, aynı anda birden çok örneğin son derece yüksek derinlikte dizilemesini sağlayan ileri bir teknolojidir. Bu yöntemde, hasta tanı anı örneklerinde Ig/THR bölgeleri süper-multipleks denen ve tek seferde tüm Ig/THR gen bölgelerini çoğaltabilen universal primer çiftleri ile çoğaltılır. Her bir primer hastaya özgü kimliklendirme adaptörleri ve dizileme sırasında kullanılacak ortak dizileri taşıyan kuyruklar içerirler. Amplifikasyonu takiben YND cihazı ile dizilenen örneklerde, filtreleme ve referans diziye hizalama işlemleri sonrası hastaya özgü klonal bölgeler belirlenir. Ayrıca hastada normal lenfoid repertuvarı da bu yöntemle belirlenebilir. Takip örneklerinde de aynı primerler kullanılarak yeniden-belirleme yapılır ve ÖKH dizi miktarları belirlenir. ALL hastalarında gerçekleştirilen çalışmalarda, YND ile 33.günde daha güvenilir sınıflandırma sonuçları aldıklarını bildirmişlerdir. EuroClonality-NGS konsorsiyumu da YND teknolojisinin kullanımı için standardizasyon ve iyileştirme çalışmalarını sürdürmektedir.

Damlacık dijital PZR (ddPZR) yöntemi, su ve emülsiyon yağı kullanılarak oluşturulan damlacıklar içinde gerçekleşen bir amplifikasyon reaksiyonudur. Damlacıkların her biri mikron düzeyinde birer test tüpü ya da kuyucuk olarak düşünülebilir. Damlacıklar DNA'nın nano litre bazında bölüştürülmesini sağlar ve her bir damlacık içinde bir PZR gerçekleşir. Geleneksel PZRde, tek bir örnek ile sadece tek ölçüm yapılabilirken ddPZRde örnek 20.000 nanolitre hacminde damlacıklara ayrılır. Bu bölüştürme, tek bir örneklem içerisinde binlerce bağımsız amplifikasyon olayının gerçekleşmesini sağlar. Böylece hem daha az miktarda örnek kullanılır hem de çok daha derin hassasiyetlere inilebilir. DNA bölümlenmesi ve amplifikasyonunu takiben sinyal alınan ve alınmayan damlacıkların okunması ve sinyalin dijital verilere çevirilerek analiz edilmesi ile sonuçlanır. Veriyi tüm deney koşumu sonunda okuması, bir standart eğriye ihtiyaç duymaması ve mutlak veri hesaplaması yapması nedeniyle QRTPZR'ye göre daha avantajlıdır. ddPZR ile gen anlatım analizleri, füzyon gen transkript düzeyleri, varyant yükü analizleri gerçekleştirilebilir. Her ne kadar klinik uygulama için henüz erken ise de elde edilen yüksek hassasiyet ve daha az materyal kullanımı sayesinde ÖKH takibi için iyi bir aday yöntem olduğu düşünülmektedir. Multiple miyelom, foliküler lenfoma ve mantle hücreli lenfoma hücre serileri ve hasta örneklerinde ddPZR ve QRTPZR ile ÖKH takibi sonuçları karşılaştırılmıştır. dPZR, hassasiyet, etkinlik ve sonuçların tekrarlanabilme özelliği açısından QRTPZR ile neredeyse tam korelasyon göstermiştir.

ÖKH takibinin en iyi uygulandığı grup ALL hastalarıdır. 2000'li yılların başından bu yana sürdürülen araştırmalar ve standardizasyon çalışmaları sonucunda akan hücre ölçer ve QRT-PCR'a dayalı ÖKH takibi artık tedavi protokollerinde standart olarak uygulanmakta ve hastalık sınıflandırması ve tedavi yanıtı için kullanılmaktadır. ALL için ÖKH takibinde kullanılacak zaman aralıklarının belirlenmesi için yapılan çalışmalar çocukluk çağında en iyi risk tahmininin ilk 3 ay içinde olduğunu ortaya koymuştur. Ayrıca ALL her zaman monoklonal özellikte değildir ve baskın olmayan bir alt klon tedavi sürecinde baskın hale geçebilir, bu nedenle genetik analizlerde mümkünse iki ya da daha fazla belirteçle takip edilmesi önerilir. Ancak zorunlu durumlarda hastada sadece tek bir belirteç olduğunda bunu destekleyecek ikinci bir teknikle yapılacak analizlerle (akan hücre ölçer) doğrulanmalıdır.

Dünya sağlık örgütünün (DSÖ) 2018'de yayınladığı yeni güncelleme ile çok sayıda moleküler belirteç AML sınıflandırmasında kullanılmaya başlanmıştır. ELN 2017 önerileri içerisinde AML'nin tanı ve idamesinde yeni bir yanıt grubu tanımlanmıştır; ÖKH negatif tam remisyon (CRMRD-). Tespit edilebilir düzeyde ÖKH'si bulunan tam remisyona ulaşmış olgularda nüks daha sık gözlenmektedir. ALL'deki kadar standart ve çok sayıda çalışma bulunmamaktadır. AML'de ÖKH takibinde farklı füzyon gen transkriptlerinin ölçülmesi ve düzeylerinin belirlenmesi için kullanılan QRT-PCR yöntemi ile hastaların %60-70'inde 10^{-4}-10^{-5} hassasiyetle analiz yapılabilmektedir. Füzyon gen transkriptlerinin takibi son derece kullanışlı olmakla birlikte tek başlarına sınırlı sayıda hastada gözlendikleri için kısıtlı kullanımları olabilmektedir. Ancak varlığında, örneğin *PML-RARA* pozitif akut promiyelositik lösemi (APL) hastalarında iyi bir nüks belirteci olduğu bildirilmektedir. *PML-RARA'nın* takibi bu füzyona yönelik bir ajan olması nedeniyle de önemlidir.

Kronik miyeloid lösemi (KML), Ph kromozomu ile karakterize ve genellikle erişkinlerde gözlenen bir lösemi türüdür. 2001 yılında, Ph kromozomomunun *ABL1* tirozin kinaz bölgesini hedefleyen tirozin kinaz inhibitörlerinin (TKI) kullanıma girmesi ile hastaların genel ve olaysız sağkalım oranları hızla artmıştır. En son yayınlanan uzun takipli çalışmanın sonuçlarına göre TKI ile tedavi edilen KML hastalarının 10 yıllık sağ kalımları %80'in üzerindedir. Tedavide elde edilen bu başarıyı takiben hasta sınıflandırılması, tedavi cevabı ve takibi için yeni kategorilere ihtiyaç duyulmuştur. Yapılan son güncellemeler ile KML'de ÖKH tespiti ve takibi için *BCR-ABL1* transkript düzeyleri QRTPZR ile uluslararası skalaya (IRIS) göre ölçülmektedir. Buna göre IRIS çalışmasında belirlenen standart eşik değerden *BCR-ABL1* değerinin %10, %1, %0,1, %0,01, %0,0032 ve %0,0001 azalması, log skalasına göre sırasıyla 1, 2, 3,4, 4.5 ve 5 log azalmayı gösterir. *BCR-ABL1* transkript düzeyinin <%0,1 olması majör moleküler yanıt olarak sınıflandırılmaktadır. Derin moleküler ($MR^{4.0}$ ve $MR^{4.5}$) yanıt ise $MR^{4.0}$ =<%0,01 *BCR-ABL1* (IS) ya da cDNA düzeyinde >10bin *ABL1* transkriptinde tespit edilemeyen hastalık ve $MR^{4.5}$ =< %0,0032 *BCR-ABL1* (IS) transkripti ya da cDNA düzeyinde >32bin *ABL1* transkripti içinde tespit edilemeyen hastalık olarak tanımlanmaktadır. Bunlara ek olarak "tam moleküler yanıt" terimi yerine, kontrol gen transkript sayısı verilerek "moleküler olarak belirlenemeyen lösemi" terimi kullanılması önerilmektedir.

Bunun nedeni eldeki teknikler ve özgün belirteçlere rağmen ÖKH takibinin başarısı, tekniğin ne kadar standardize olduğu ile ilişkili olmasıdır.

KML'de *BCR-ABL1* transkript düzeyinin yanı sıra TKI'ne direnç geliştiren *ABL1* gen varyantları da ÖKH açısından önemlidir. KML hastalarında kazanılmış direncin yaklaşık %50'si ABL1 proteininin katalitik bölgesinde oluşan gen varyantlarından kaynaklanmaktadır. Yeni nesil TKI'leri birinci nesil TKI'lara direnç gösteren varyantların bir kısmının üstesinden gelmektedir. Bilinen tüm TKI'ne karşı direnç gösteren T315I varyantının, üçüncü nesil TKI Ponatinib'e yanıt verdiği bildirilmiştir. Dolayısıyla bu varyantların erken dönemde belirlenmesi ve tedavinin buna göre yönlendirilmesi önemlidir. Kinaz bölgesi varyantlarının ÖKH açısından takibinin tedavi başarısı için önemli olduğunu bilinmektedir. ABL kinaz bölgesi varyantlarının tespitinde PCR, dHPLC ve doğrudan dizileme yöntemi hala altın standart olarak kullanılmakla birlikte, bu tekniklerin hassasiyeti %20 ve üstü olması dolayısıyla erken dönem ve düşük düzey varyantların belirlenmesinde YND yöntemi ön plana çıkmıştır.

Multiple miyelomada (MM) son yıllarda tedavi başarısı son derece yüksek olmakla birlikte ölçülebilir kalıntı hastalık varlığı nedeniyle tam remisyon gözlenemeyen önemli bir hasta grubu vardır. ÖKH MM hastalarında kemik iliği materyalinde çalışılmalıdır. İmmünoglobin yeniden düzenlenmeleri sık kullanılan genetik belirteçler olarak öne çıkmaktadır. Ig genleri ağır (IGH) ve hafif (IGK and IGL) yeniden düzenlemeleri sonrası B-hücre reseptöründe anlatıma girerler. B-ALL'den farklı olarak MM olgun B-hücre hastalığıdır ve bu süreçte birden çok somatik hipermutasyona uğramaktadır. MM'da likit biyopsi örnekleri özellikle ekstramedullar tutulumlar açısından tanı anında bilgi verici olsa da takip örneklerinde güvenilirliği oldukça kısıtlı kalmaktadır.

ÖKH, KLL'de bağımsız bir prognostik parametre olarak kullanılmaktadır. ÖKH negatif hastalar daha az agresif hastalık ve hastalarda daha iyi prognoz gözlemektedir. KLL'de moleküler belirteç olarak en yaygın kullanılan IGVH düzenlenmeleri, hastaların %60 kadarında gözlenmektedir. Bunun dışında *ATM* (%30), *SF3B1(%7-10), NOTCH1 (%15), MYD88(%3)* gen mutasyonları ve nadir olarak *TP53, BTK, PLCG2, del13q* gibi varyasyonlar tespit edilmektedir. Avrupa Tıp Ajansı (EMA) önerisi KLL hastalarında ilk ÖKH değerlendirilmesinde ilk seçeneğin periferik kandan akan hücre ölçer ile değerlendirilmesi, negatif çıktığı takdirde kemik iliğinde akan hücre analizlerin yapılmasıdır. Negatif çıkan olgularda dijital PCR ve yeni nesil dizileme gibi yüksek hassasiyetli tekniklerin ÖKH değerlendirilmesi için kullanılabileceği belirtilmektedir.

AL Amiloidozda Otolog Nakil Ne Zaman, Kime?

Dr. Ayşe Salihoğlu
İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, İstanbul

İmmünoglobulin hafif zincir amiloidozu (AL amiloidoz), altta yatan plazma hücre diskrazisine bağlı bir sistemik amiloidozdur. Tedavide iki temel nokta erken tanı ve doğru tiplendirmedir. Amiloidojenik öncü proteinin sentezi durdurulduğunda organ fonksiyonları geri gelebilmektedir. AL amiloidozun tedavisinde amaç yanlış katlanarak amiloid oluşturan monoklonal serbest hafif zincir proteinlerinin ortadan kaldırılmasıdır. Yüksek doz melfalan ve otolog kök hücre nakli multipl myelomdaki (MM) başarılı sonuçlardan yola çıkarak AL amiloidozun tedavisinde de önemli bir yer tutmaktadır. Yeni tanı alan AL amiloidozlu hastaların sadece %20-30'u nakil için uygun olmaktadır.

AL amiloidozlu hastaların nakil için uygun olup olmadıkları çok detaylı ele alınmalıdır. Hastaların performansı, kalp ve akciğer fonksiyonları ile hemodinamik durumları yüksek doz melfalan ve kök hücre nakline izin verebilecek düzeyde olmalıdır (Tablo). Nakil açısından değerlendirilen hastalarda kardiyak belirteçlerin düzeyleri de göz önünde bulundurulmalıdır. Hastaların hemodiyaliz ya da periton diyalizi tedavileri altında olmaları nakil olamayacakları anlamına gelmez. Bozulmuş böbrek fonksiyonları olan hastaların nakil sonrası 100 gün içinde diyaliz ihtiyaçlarının olma olasılığı daha yüksektir. Böbrek fonksiyonlarının bozulmuş olması daha sık hastane yatışı, daha sık infeksiyon ve nakilden sonraki 100 gün içinde daha fazla ölüm oranları ile ilişkilidir. Tanı sırasında nakil için aday olmayan (çoğunlukla kardiyak tutulum nedeni ile) hastaların tedavi ile hematolojik ve organ yanıtlarının olup daha ileri bir zamanda nakil adayı olabilecekleri unutulmamalıdır. Nakil tedavisi için uygunluğu gösteren durumlar Tablo'da özetlenmiştir.

Tablo 1. AL amiloidozlu hastalarda otolog nakil tedavisi için uygunluğu gösteren durumlar

Yaş ≤ 65-70
ECOG performans skoru ≤ 2
eGFR > 30 ml/dk
Troponin T < 0.06 ng/ml
NT-proBNP < 5000 ng/l
EF > %45
NYHA < III
Ayakta ölçülen sistolik kan basıncı ≥ 90mmHg
DLCO > %50
≤ 2 organ tutulumu
Belirgin plevral efüzyon olmaması
Oksijene bağımlı olunmaması

MM'den farklı olarak çoğu AL amiloidozlu hastada klonal plazma hücre yükü oldukça azdır. MM'de uyguladığımız nakil öncesi indüksiyon tedavisinin AL amiloidozda gereksiz olabileceği fikri mevcuttur. Ancak özellikle bortezomib temelli indüksiyon tedavilerinin yararlı

olacağına dair yayınlar da bulunmaktadır. Güncel yaklaşımda tanı anında kemik iliğinde > %10 plazma hücresi olan hastaların indüksiyon tedavisi alması söz konusudur.

MM'nin tersine AL amiloidozda özellikle kalp veya çoklu organ tutulumu olan hastalarda mobilizasyon ve lökaferez sırasında ölümler bildirilmiştir. Mobilizasyon ve kök hücre toplanması sırasındaki komplikasyonları azaltmak için sadece granülosit koloni stimulan faktör (G-CSF) ile mobilizasyon önerilmekte olup G-CSF'nin siklofosfamid ile kombinasyonu kardiyak toksisiteyi, aferez sayısını ve hastaneye yatış ihtiyacını artırabileceğinden, tercih edilmemelidir. CXCR4 reseptör antagonisti olan pleriksafor özellikle sıvı yükü olan hastalarda G-CSF süresini kısaltıp kapiller kaçak sendromu riskini ve lökaferez sayısını azalttığı için faydalı olabilir.

AL amiloidozlu hastalarda da MM'de olduğu gibi hazırlık rejimi intravenöz melfalan tedavisinden oluşmaktadır. Risk durumunu göre değişiklik yapılması nedeni ile melfalan dozu 100-200 mg/m^2 arasında değişmektedir. Uygun hastalarda 200 mg/m^2 melfalan uygulanması daha iyi yanıtlara sebep olmaktadır.

AL amiloidozda konsolidasyon tedavisinin yeri net değildir. İdame tedavisi ile ilgili yaklaşım da net değildir. Düşük plazma hücre yükü, tedavisiz elde edilen süreğen yanıt ve iyi tolere edilememesi idame tedavisinin durumunun net olmamasının nedenleri olarak gösterilebilir. Nakil sonrası hematolojik yanıt elde edilen hastaların organ yanıtları daha belirgin olmakta ve 6-12 ay sonra ortaya çıkabilmektedir.

AL amiloidozda emsalsiz bir diğer durum da dikkatle seçilmiş, sadece kalp tutulumu olan hastaların yüksek doz melfalan ve otolog kök hücre tedavisini tolere edebilir hale gelmeleri için öncesinde kalp transplantasyonu uygulanmasının gerekebileceğidir.

AL amiloidozlu hastaların takip ve tedavi edilmekte olduğu merkezlerde amiloidoz ile ilgilenen kardiyolog, nefrolog, gastroenterolog gibi diğer branşların doktorlarının oluşturduğu bir ekibin ortak çalışması çok önemlidir.

Kaynaklar

1. Sanchorawala V. High-Dose Melphalan and Autologous Peripheral Blood Stem Cell Transplantation in AL Amyloidosis. Acta Haematol 2020;143(4):381-387.
2. Manwani R, Hegenbart U, Mahmood S ve ark. Deferred autologous stem cell transplantation in systemic AL amyloidosis. Blood Cancer J 2018 Nov 5;8(11):101.
3. Sidiqi MH, Nadiminti K, Al Saleh AS ve ark. Autologous stem cell transplantation in patients with AL amyloidosis with impaired renal function. Bone Marrow Transplant. 2019 Nov;54(11):1775-1779.
4. Sidiqi MH, Aljama MA, Buadi FK ve ark. Stem Cell Transplantation for Light Chain Amyloidosis: Decreased Early Mortality Over Time. J Clin Oncol. 2018 May 1;36(13):1323-1329.
5. Vaxman I, Dispenzieri A, Muchtar E ve ark. New developments in diagnosis, risk assessment and management in systemic amyloidosis. Blood Rev. 2020 Mar;40:100636.

R/R Waldenström Makroglobulinemisinde Tedavi Seçenekleri

Dr. Onur Kırkızlar

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Edirne

Waldenström Makroglobulinemisi (WM) ilk defa Jan Gosta Waldenström tarafından tarif edilen, indolent seyirli nadir bir lenfoproliferatif hastalıktır. Tüm non-Hodgkin lenfomaların sadece %1-2'sini oluşturur. Median görülme yaşı farklı çalışmalara göre 63-75 arasında değişmektedir.

Waldenström Makroglobulinemisi kemik iliği ve diğer organlarda monoklonal IgM sekrete eden malign lenfoplazmasitik lenfoma (LPL) hücrelerinin birikimi sonucu oluşur. Bu nedenle WM tanısında kemik iliğinde LPL hücrelerinin histopatolojik olarak gösterilmesi ile birlikte monoklonal IgM varlığının gösterilmesi gereklidir.

Ayırıcı tanısında IgM tipi önemi bilinmeyen monoklonal gammopati (MGUS) ve IgM tipi Multiple miyelom (MM) bulunmaktadır. Kemik iliğinde izlenen hücrelerin akım sitometrik inceleme ve immunhistokimyasal incelemesi diğer B immunfenotipli non-Hodgkin lenfomalardan ayırımında yardımcı olur. Ayrıca WM hastalarının %90'ından fazlasında izlenen $MYD88^{L265P}$ mutasyonu varlığı hem ayırıcı tanı hem de tedavi seçimi için önemlidir. Aynı zamanda hastaların yaklaşık %30'unda C-X-kemokin reseptör tip 4 (CXCR4) mutasyonu izlenmektedir. Ancak bu mutasyonun tedaviye yanıt üzerine olumsuz etkisi olduğu bilinmesine rağmen kılavuzlarda rutin bakılması henüz önerilmemektedir.

İndolent seyirli bir hastalık olması nedeni ile günümüzde tam kür şansı olmayan WM hastalarında semptom varlığını göre başlangıç tedavisi planlanmalıdır. Asemptomatik hastaların tedavisiz izlenmesi önerilmektedir. Her hastada tanısal ve evreleme amacı ile incelemeler yapıldıktan sonra hastanın risk sınıflandırması yapılmalıdır. Risk sınıflandırmasında en sık revize uluslararası prognostik skorlama sistemi kullanılmaktadır (R-IPSS).

Bu sunumun ana konusu relaps/refrakter WM tedavi seçenekleri olmakla birlikte ikinci sıra ve üzerindeki tedavi seçiminde ilk sırada kullanılan tedaviler önemli olduğu için kısaca bahsedilecektir.

İlk basamak tedavi seçiminde hastanın başvurusundaki kliniği oldukça önemlidir. Hastanın tanı anında mevcut olan hiperviskozite, sitopeni, bulky hastalık, nöropati ya da eşlik eden amiloidoz varlığına göre tedavi seçilebilir. Ayrıca hastanın tanı anında hiperviskozitesi varsa ya da tedavi öncesi hızlı bir tümör yükü azaltılması isteniyorsa terapötik plazmaferez uygulaması gerekebilir. Tedavi sonrasında uluslararası WM çalışma grubu (IWWM) önerilerine göre yanıt değerlendirilmelidir. Tedavi sonrasında, tedavi ilişkili IgM artışları ve geç yanıt oluşabileceği akılda tutulmalı ve erkenden progresyon ya da yanıtsızlık kararı verilmemelidir.

Waldenström makroglobulinemisi indolent seyirli ve kürün mümkün olmadığı bir hastalık olarak, ilk basamak tedavi sonrası nüks etmesi beklenen bir durumdur. İkinci sıra tedavi seçiminde birçok alternatif bulunmakla birlikte, bu alternatifler arasında seçim yapmadan önce hasta ve hastalıkla ilişkili birçok faktörü gözden geçirmek gerekmektedir. Tedaviye başlanmadan önce hastanın gerçekten tekrar tedavi edilme endikasyonunun varlığı dikkatle değerlendirilmelidir. İlk tanıda olduğu gibi asemptomatik hastaların tedavi etmeden izlenmesi önerilmektedir. Tedavi ihtiyacı olan hastalarda, tedavi öncesinde hastanın yaşı,

performansı, eşlik eden ko-morbiditeleri, daha önce aldığı tedavi, bu tedavi ile elde edilen yanıtın derinlik ve süresi göz önüne alınarak bir tedavi hedefi belirlenmesi gerekir.

Daha önce rituksimab temelli bir tedavi alan hastada, özellikle nüksün ilk 1 yıl içerisinde gerçekleşmesi halinde ilk önerilen tedavilerin başında bir Bruton tirozin kinaz inhibitörü olan ibrutinib gelmektedir. İbrutinib tedavisi öncesinde hastanın MYD88 mutasyonu taşımasının değerlendirilmesi önerilir. MYD88 mutasyonu taşıyan hastaların ibrutinibe daha iyi yanıt verdiği klinik çalışmalarda gösterilmiştir.

Eğer hasta daha önce aldığı rituksimab temelli tedaviden 1 yıldan daha uzun süren bir yanıt elde etti ise tedavi seçenekleri arasında ibrutinib içeren bir tedavi kadar rituksimab içeren bir tedavi de seçenekler arasında olabilir.

Hastanın rituksimab içeren ilk sıra tedavisinde elde ettiği yanıt 3 yılın üzerinde ise aynı tedavinin tekrar verilmesi ya da rituksimab içeren bir başka kombinasyon tedavisi önerilebilir.

Tedavi seçenekleri arasında eğer hastanın yaşı genç ve/veya eşlik eden amiloidoz varsa hastaya ikinci sıra tedavi seçiminde ileride otolog kök hücre transplantasyonu yapılabilmesi için kök hücreye toksik etkisi olabilecek tedavilerden kaçınılmalıdır.

Hasta ilk sıra tedavisinde ibrutinib kullandı ise tedavi seçiminde daha önce alınan tedavinin tekli/kombine tedavi olması, elde edilen yanıtın derinliği ve süresi göz önüne alınarak tedavi seçimi yapılabilir.

Gelecekte yeni nesil kovalent BTK inhibitörlerinin yanında non-kovalent BTK inhibitörlerinin kullanıma girmesi, BCL2 inhibitörü içeren kombinasyon tedavileri ve CXCR4 hedefleyen moleküllerin klinik çalışmalarının sonuçlanması ile WM'de ilk sıra ve relaps/refrakter hastalarda önümüzde bir çok tedavi seçeneği olacaktır.

Asparaginaz Yan Etkileri ve Tedavisi

Dr. Emine Zengin

Kocaeli Üniversitesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematolojisi Bilim Dalı, Kocaeli

Asparaginaz, asparagininin aspartik asit ve amonyağa dönüşümünü katalize eden bir enzimdir. Lösemik hücreler, hızlı proliferasyonları nedeniyle dışarıdan asparagine ihtiyaç duyarlar. Bu nedenle, hücre dışı sıvıda asparaginaz tarafından asparajinin tükenmesi, protein biyosentezini bozar ve hücre ölümüne neden olur.

Günümüzde kullanılan sparaginaz formları Escherichia coli ve Erwinia chrysanthemi bakterilerinden üretilir. Erwinia asparaginazın yarılanma ömrü daha kısadır. Rekombinant DNA teknolojileri yoluyla elde edilen, Escherichia coli'den türetilen asparaginazın pegile formu olan PEG-asparaginazın yarı ömrü ise en uzundur.

L-asparaginaz, 1953'te Kidd tarafından keşfedildiğinden beri ALL hastalarını tedavi etmek için pediatrik kemoterapi protokollerinin temel dayanağı olmuştur (1). Standart kemoterapi rejimleri, ALL'li hastalarda L-asparaginaz keşfedilene kadar ilk remisyon sağlamak için vinkristin ve prednizolon kullanımını içermiştir. İnsanlarda L-asparaginaz kullanımını tanımlayan en eski literatür, 1960'ların ortalarında Dolowy (2) ve Hill (3) tarafından yazılmıştır. Pession ve ark (4). L-asparaginaz içeren ve içermeyen tedavi protokollerini değerlendirmiş ve klinik sonuçların L-asparaginaz içerenlerde daha üstün olduğunu ortaya koymuştur.

L-asparaginazın yan etkileri, ürtiker ve anafilaksi, tromboz, hepatotoksisite, hipertrigliseridemi, hipoalbüminemi, intrakraniyal kanama, ensefalopati, miyelosupresyon, hiperglisemi, pankreatit ve nadiren diyabetik ketoasidoz (DKA) dahil olmak üzere aşırı duyarlılık reaksiyonlarını içerir (5).

Asparaginaz Hipersensitivitesi: Bakteriyel kökenleri göz önüne alındığında, asparaginazlar hastaların ~%30'unda immun cevap oluştururlar. Hipersensitivite reaksiyonları nötralize edici antikorların gelişmesine yol açarak ilaç aktivitesini azaltırlar. Asparaginazla tedavi direnci nedenleri: 1)apoptoz, 2)protein sentezi ve asparajinin kemik iliği mezenkimal hücreleri tarafından salgılanmasında rol oynayan farklı genlerin değiştirilmiş ekspresyon seviyeleri ve 3) anti-asparaginaz antikorlarının üretimi olarak 3 grupta incelenir.

Nötralize edici reaksiyonlar, hafif alerjik reaksiyonlardan anafilaktik şoka kadar değişir ve bunların hepsinde asparaginaz aktivite düzeylerinin çok düşük olduğu görülür. Ek olarak, *sessiz inaktivasyon* denilen klinik semptomların yokluğunda da asparaginaz nötralize edilebilir. Bu reaksiyonların oranları, kısmen kullanılan asparaginaz tipine bağlı olarak literatürde değişiklik göstermektedir. L-asparaginaz ile tedavi edilen hastalarda %75'e kadar ve PEG-asparaginaz ile tedavi edilen hastaların %3-30'unda aşırı duyarlılık reaksiyonları bildirilmiştir. Erwinia asparaginaz'a karşı aşırı duyarlılık reaksiyonları ise %3-37 oranında rapor edilmiştir.

Formülasyonun yanı sıra doz programı da hipersensitivitede önemlidir: Asparaginaz tedavisine birkaç hafta veya ay ara verilirse, hastalar bu kesinti döneminde anti-asparaginaz antikorları geliştirebilir ve bu sürenin hemen ardından asparaginaza karşı aşırı duyarlılık reaksiyonlarına neden olabilir. Ayrıca uygulama yolunun bir risk faktörü olduğu düşünülmüş, ancak Beaupin ve ark.(6) aşırı duyarlılık reaksiyonlarının, asparaginaz alerjisinde intravenöz ya da intramüsküler uygulamanın aynı sıklıkta olduğunu göstermiş. Birkaç çalış-

ma, PEGilasyon yoluyla immünojenisitenin azalmasına rağmen, hastaların PEG parçasının kendisine karşı antikorlar geliştirebileceğini ve muhtemelen alerjik reaksiyonlara ve/veya PEG'lenmiş ilacın hızlı klirensine yol açabileceğini göstermiştir. PEG-asparaginaz, E. coli asparaginazdan oluşur. PEG ve bir süksinimidil süksinat bağlayıcı (SS-bağlayıcı) içerir. Ancak PEG-asparaginaz'a karşı aşırı duyarlılığın gelişiminde asparaginazın kendisinden başka PEG ve bağlayıcı kısımlara karşı antikorların rolü belirsizdir. Protokollerin çoğu asparaginaz kullanımı öncesi test yapılmasını önerir.

Asparaginaz test dozu: Herhangi bir asparaginaz preparatının ilk dozunun başlangıcında IV kullanım için 15 dakika boyunca 10-50 U veya 0,2 U/kg test dozu yapılmalı. Test sırasında ve sonrasında 30 dakika içinde herhangi bir reaksiyon olmazsa, dozun geri kalanı verilmeli. Bununla birlikte, pozitif bir test dozu alerji olacağını öngörse de, sorunsuz test durumunda bir sonraki dozda alerji olmayacağı söylenemez.

Bu nedenle, her asparaginaz infüzyonu sırasında hasta yakından izlenmelidir. Alerji durumunda ise antihistaminikler ve/veya steroidler ile aynı asparaginaz preparatına devam edilmemelidir, çünkü bu uygulama ile sadece oluşan nötralizan antikorlar tarafından asparagina etkisiz hale getirilecektir.

Pankreatit: Asparaginaz ile tedavi edilen hastaların %2-18'inde pankreatit bildirilmiştir (7,8). Bu yüzdeler, 4.03 versiyonuna göre enzim yükselmesi veya radyolojik bulgular olarak tanımlanan Advers Olaylar için Ortak Terminoloji Kriterleri (CTCAE) derece 2 pankreatiti içerir. Böylece bu hastalarda gerçek bir pankreatit olup olmadığı sorgulanabilir. Grade 3 ve 4 asparaginaz ilişkili pankreatit ise hastaların %5-10'unda görülür (7,8).

Akut pankreatit, pankreas asiner hücrelerinde tripsinin erken aktivasyonundan, asiner hücre yıkımından, eşlik eden lokal inflamasyondan ve sonuçda pankreasın kendi kendine sindirilmesinden kaynaklanır (9). Pankreatik zimojen karboksipeptidazı kodlayan CPAP2 genindeki varyantlar gibi genetik yatkınlıkların da rol oynadığı bildirilmektedir. Halihazırda Ponte de Legno Toksisite Çalışma Grubu tarafından modifiye Atlanta kriterlerinin kullanılması tavsiye edilmektedir (10). Asparaginazla ilişkili pankreatit teşhisi için üç kriterden en az ikisi gereklidir: 1) pankreatiti düşündüren abdominal semptomlar; 2) serum lipaz, amilaz veya her ikisinin de normalin üst sınırının üç katı veya daha fazla olması ve 3) uluslararası Ponte di Legno konsensüs kriterlerine göre pankreatit ile uyumlu ultrason, bilgisayarlı tomografi veya manyetik rezonans görüntüleme. Bununla birlikte, asparaginaz ilişkili pankreatite neden olan doğrudan mekanizma bilinmemektedir ve tedavi esas olarak destekleyicidir.

Pankreatit düşünüldüğünde asparaginaz kesilmeli, ancak Hijiya ve ark (5). görüntülemede psödokist veya nekroz belirtisi olmaksızın semptomlar 48 saat içinde düzelirse tedaviye devam edilmesi öneriyor. Uluslararası bir çalışma, pankreatit geçirdikten sonra tekrar asparaginaza maruz kalan hastaların %23'ünde ikinci bir pankreatit geliştiğini bildirmiştir. Ancak ikinci bir pankreatiti öngören risk faktörleri bulunamamış (10).

Pankreatitde tedavi: Erişkinlerde yapılan birkaç randomize çalışmaya dayanarak, akut pankreatit tedavisinin hemen hemen tüm unsurları en iyi ihtimalle tartışmalıdır ve hatta kanıtlanmış hiçbir faydası yoktur (11). Bununla birlikte, mevcut "iyi klinik uygulama" şunları içerir:

1. Soruna neden olan ilacın kesilmesi.
2. Şiddet ve komplikasyonlara göre düzenlenmiş yönetim.
3. Çocuk yoğun bakım ünitesinde yönetim (ağır vakalar).
4. Bağırsak istirahati ve nazogastrik sonda yoluyla mide drenajı.
5. Yeterli kalori ve düzenli insülin içeren TPN.
6. Geniş spektrumlu antibiyotikler ve antifungaller.
7. H2 blokörler.
8. Aprotinin: Yükleme dozu olarak 200.000 – 500.000 IU/IV kısa infüzyon, ardından 3 – 5 saatte 100.000 IU/gün infüzyon.
9. Somatostatin veya onun süperaktif analogu oktreotid: Yükleme dozu olarak 125 – 250 µg/IV yavaş infüzyon, ardından 4 µg/kg/sa (max 250 µg/sa) sürekli IV infüzyon veya 5 – 10 µg/kg/doz günde 2-3 kere subkutan.
10. Hipokalsemi durumunda: %10 Ca glukonat IV.
11. Peritoneal lavaj ± intraperitoneal aprotinin.
12. Gerektiğinde organ sistemi hedefli tedavi (örn. akciğer hasarı ve solunum yetmezliği durumunda mekanik ventilasyon, plevral efüzyonun drenajı, şok yönetimi, DIC, vb.)
13. Enfekte olmuş veya tüm nekrotik dokunun cerrahi olarak debridmanı; karter drenajı; pankreas psödokistinin marsupializasyonu.

Tromboz: Asparaginaz tedavisi, pıhtılaşma ve fibrinoliz proteinlerinde azalma ile ilişkilidir. Antikoagülan proteinler C ve S'deki ve antitrombin III seviyelerindeki düşüş, özellikle kortikosteroidlerle kombinasyon halinde trombotik olaylara yol açabilir. Çalışmalarda, asparaginaz dozuna değil maruz kalma süresine bağlı tromboz gelişiminin arttığı bildirilmiş. ALL tedavisi sırasında tromboembolik olayların insidansı, çalışılan hasta gruplarına (çocuk/yetişkin) tedavi protokollerine ve çalışma tasarımına (sadece semptomatik olaylara karşı tarama ve santral venöz kateterlere bağlı trombotik olayların dışlanması) bağlı olsarak ALL'li çocuklarda insidans daha düşüktür. Caruso ve arkadaşlarının (12) meta analizinde pediatrik ALL tedavisi sırasında genel olarak %5 trombotik olay insidansı bildirmektedir. Bu olayların yaklaşık üçte biri santral venöz kateterlerle ilgiliydi ve olayların yarısından fazlası merkezi sinir sisteminde meydana gelmişti. Ayrıca, çoğu olay, muhtemelen yoğun tedavi ve bu tedavi aşamasında hala aktif hastalık olması nedeniyle indüksiyon fazındaydı. Grace ve ark.(13) indüksiyon sırasında asparaginaz ve ardından yoğunlaştırma sırasında 30 haftalık asparaginaz ile trombotik olayları incelediler. Bu çalışma %5'lik insidans bildirmektedirler. İnsidans hastanın yaşıyla birlikte artmaktadır.

Asparaginaz ile tedaviden önce trombofilik ve hemorajik diyatezi ile ilgili dikkatli bir öykü alınmalıdır. Başlangıçta, yani hidrasyon ve prednizondan önce PT, aPTT, fibrinojen, D dimer, AT- III, protein C, protein S ve APCR ölçümü tüm hastalara yapılmalıdır. Gerekirse FV mutasyonu (Leiden: G1691A) ve FII mutasyonu (G20210A) araştırılmalıdır. Ayrıca vWF seviyesinin, fonksiyonel aktivitesinin ve multimerik bileşiminin değerlendirilebilir. Seçilmiş vakalarda (aile öyküsü pozitif veya trombofiliyi düşündürür klinik) Lipoprotein-a ve homosistein de değerlendirilmeli. Asparaginaz ve prednizon ile tedavi sırasında hemostaz (PT, aPTT, fibrinojen, AT III ve D dimerleri) kontrol edilme-

lidir. Mümkün olduğunca, örn. daha büyük çocuklarda, tedaviye bağlı tromboembolik komplikasyonlardan kaçınmak için santral kateter yerleştirilmesinin protokol I'/I'nin 2. fazına kadar ertelenmesi tavsiye edilir.

Hijaya ve ark.(5) klinik olarak anlamlı kanama veya tromboz durumunda asparaginazın geçici olarak kesilmesini tavsiye eder. Bununla birlikte, klinik semptomlar düzeldikten sonra düşük moleküler ağırlıklı heparin ile asparaginazın yeniden kullanıldığında hastaların yaklaşık %75'inin tedavilerini güvenli bir şekilde bitirmesi sağlanır.

Hiperlipidemi: Glukokortikoidlerin ve asparaginazın hipertrigliseridemiye yol açma mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Ancak glukokortikoidler tek başına trigliserit sentezini arttırır, yağ asitlerinin mobilizasyonuna neden olur ve trigliseritlerin hidrolizi için gerekli enzim olan lipoprotein lipazı aktive eder. Buna karşılık, asparaginaz, lipoprotein lipazı inhibe eder. Bu nedenle, glukokortikoidler ve asparaginaz birlikte verildiğinde, trigliseritler hızla oluşur, ancak temizlenmez (14,15). L-asparaginaz ile PEG-asparaginaz arasındaki randomize bir karşılaştırmada şiddetli toksisitelerde genel bir fark olmamasına rağmen, hipertrigliseridemi (>1000 mg/dL) L-asparaginazla %8 iken PEG-asparaginaz ile %4 bulunmuş. ALL tedavisi sırasında hipertrigliseridemi gelişiminde asparaginaza karşı glukokortikoidlerin nispi katkısı net değildir (16).

Sağlıklı çocuklarda hipertrigliseridemi (trigliseridler >500 mg/dL) nadir görülen bir olaydır ve tahmini sıklığı %0,2'dir (17). Asparaginaz ve glukokortikoidleri takiben protokoller arasında %4-19 arasında değişen şiddetli hipertrigliseridemi bildirilmiş. Trigliseridlerdeki en büyük artış, deksametazon ve PEG-asparaginaz ile tedavi edilen TXVI SHR hastalarında meydana gelmiş. PEG-asparaginaz (TXVI) ile tedavi edilen standart/yüksek risk hastaları L-asparaginaz (TXV) hastaları ile karşılaştırıldığında daha şiddetli hipertrigliseridemi (>1000mg/dL) görülmüş (sırasıyla %10,5'e karşı %5,5 (p=0,007)). Düşük riskli hastalarda 7. haftada, trigliseritler tek başına deksametazon tedavisi ile artmamış, ancak deksametazon+ asparaginaz alan standart/yüksek risk hastalarda artmış.

Nörotoksiste: Asparaginazla ilişkili santral nörotoksisite literatürde daha az tanımlanmıştır ve sıklıkla sagital sinüs trombozu veya daha az sıklıkla serebral kanamalar gibi trombotik olaylardan kaynaklanmaktadır. Pıhtılaşma değişikliklerinin neden olmadığı nörotoksisiteye odaklanmak, asparaginaz tedavisi ile nörotoksisite gelişimi belirsizdir. Santral nörotoksisite, ataksi, somnolans, depresif bilinç düzeyi, ajitasyon, nöbetler ve posterior geri dönüşümlü ensefalopati sendromu (PRES) semptomlarını içerir. Asparaginazla ilişkili nörotoksisite genellikle iyi bir prognoza sahiptir ve çoğu vakada semptomlar komplikasyon olmadan düzelir (5).

Karaciğer toksisitesi: Asparaginaz tedavisinin bir sonucu olarak asparajin tükenmesinin neden olduğu hepatotoksisite (hepatik transaminaz ve bilirubin yükselmesi) nadiren ölümcüldür, ancak tedavide gecikmeye neden olarak tedavi sonuçlarını olumsuz etkileyebilir. Asparaginaz ile birlikte kullanılan birçok ilaç hepatotoksisiteye neden olabileceğinden, tedaviyi geciktirmek zordur. 3-4 derece hepatotoksisite insidansı, asparaginaz ile tedavi edilen erişkin hastalarda en yüksek %35-60, çocuklarda ise en düşük %4-8 görülmüş (5). Transaminazlarda (normalin üst sınırının >10 katı) veya bilirubinde (normalin üst sınırının >3 katı) artış olunca asparaginaz dozunun ertelenmesi önerilmektedir.

Kaynaklar

1. Kidd JG. Regression of transplanted lymphomas induced in vivo by means of normal Guinea pig serum. I. Course of transplanted cancers of various kinds in mice and rats given Guinea pig serum, horse serum, or rabbit serum. J Exp Med. 1953;98(6):565–82.
2. Dolowy WC, Henson D, Cornet J, Sellin H. Toxic and antineoplastic effects of L-asparaginase. Study of mice with lymphoma and normal monkeys and report on a child with leukemia. Cancer. 1966;19(12):1813–9.
3. Hill JM, Roberts J, Loeb E, Khan A, MacLellan A, Hill RW. L-Asparaginase therapy for leukemia and other malignant neoplasms: remission in human leukemia. JAMA. 1967;202(9):882–8.
4. Pession A, Valsecchi MG, Masera G, Kamps WA, Magyarosy E, Rizzari C, et al. Long-term results of a randomized trial on extended use of high dose l-Asparaginase for standard risk childhood acute lymphoblastic leukemia. J Clin Oncol. 2005;23(28):7161–7.
5. Hijiya N, van der Sluis IM. Asparaginase-associated toxicity in children with acute lymphoblastic leukemia. Leuk Lymphoma. 2016;57(4):748–57.
6. Beaupin, L. K., B. Bostrom, M. J. Barth, I. Franklin, R. Jaeger, P. Kamath, et al. Pegaspargase hypersensitivity reactions: intravenous infusion versus intramuscular injection - a review. Leuk Lymphoma. 2017;58(4):766-772.
7. Knoderer, H. M., J. Robarge and D. A. Flockhart. Predicting asparaginase-associated pancreatitis. Pediatr Blood Cancer. 2007;49(5):634-639.
8. Samarasinghe, S., S. Dhir, J. Slack, P. Iyer, R. Wade, R. Clack, et al. Incidence and outcome of pancreatitis in children and young adults with acute lymphoblastic leukaemia treated on a contemporary protocol, UKALL 2003. Br J Haematol. 2013;162(5):710-713.
9. Frossard JL, Steer ML, Pastor CM. Acute pancreatitis. Lancet. 2008;371:143–152.
10. Wolthers, B. O., T. L. Frandsen, A. Baruchel, A. Attarbaschi, S. Barzilai, A. Colombini, et al. Asparaginase-associated pancreatitis in childhood acute lymphoblastic leukaemia: an observational Ponte di Legno Toxicity Working Group study. Lancet Oncol. 2017;18(9):1238-1248.
11. Steinberg W et al.: Acute pancreatitis. N Eng J Med 330: 1198; 1994.
12. Caruso, V., L. Iacoviello, A. Di Castelnuovo, S. Storti, G. Mariani, G. de Gaetano, et al. Thrombotic complications in childhood acute lymphoblastic leukemia: a meta-analysis of 17 prospective studies comprising 1752 pediatric patients. Blood. 2006;108(7):2216-2222.
13. Grace, R. F., S. E. Dahlberg, D. Neuberg, S. E. Sallan, J. M. Connors, E. J. Neufeld, et al. The frequency and management of asparaginase-related thrombosis in paediatric and adult patients with acute lymphoblastic leukaemia treated on Dana-Farber Cancer Institute consortium protocols. Br J Haematol. 2011;152(4):452-459.
14. Peckett AJ, Wright DC, Riddell MC. The effects of glucocorticoids on adipose tissue lipid metabolism. Metabolism. 2011;60(11):1500–1510.
15. Hoogerbrugge N, Jansen H, Hoogerbrugge PM. Transient hyperlipidemia during treatment of ALL with L-asparaginase is related to decreased lipoprotein lipase activity. Leukemia. 1997;11(8):1377–1379.
16. Place AE, Stevenson KE, Vrooman LM, et al. Intravenous pegylated asparaginase versus intramuscular native Escherichia coli L-asparaginase in newly diagnosed childhood acute lymphoblastic leukaemia (DFCI 05–001): a randomised, open-label phase 3 trial. Lancet Oncol. 2015;16(16):1677–1690.
17. Christian JB, Juneja MX, Meadowcroft AM, Borden S, Lowe KA. Prevalence, characteristics, and risk factors of elevated triglyceride levels in US children. Clin Pediatr (Phila). 2011;50(12):1103–1109.

Lösemide Uzun Dönem Endokrin Geç Sorunlar

Dr. Melike Sezgin Evim
Bursa Uludağ Üniversitesi, Bursa

Lösemiler çocukluk çağının en sık görülen kanseridir. Çocukluk çağı lösemilerinin %75-80'ini akut lenfoblastik lösemi (ALL), yaklaşık %20'si akut miyelositer lösemi (AML), kalanını ise kronik myelositer lösemi (KML) ve jüvenil myelomonositer lösemi oluşturur. Tedavilerde ilerlemeler, löseminin biyolojisinin anlaşılması, risk grubuna göre protokollerin oluşturulması ve destek tedavilerde gelişmelerle birlikte ALL'de hastalıksız yaşam beklentisi %90'lara ulaşmışken, bu oran AML için %50-60 arasındadır. Giderek artan sayıda hasta erişkin döneme ulaşmakta ve geç yan etkilerle baş etmek zorunda kalmaktadır.

En sık görülen geç dönem sorunlar endokrin ve metabolik sorunlar, nörolojik sekeller, kardiyak sorunlar, ikincil kanserlerdir. Kanser tedavisi gören hastaların üçte ikisinde en az bir geç yan etki gözlenirken, dörtte birinde ağır ya da yaşamı tehdit edici bir yan etki görülür. Yine sağ kalanların en az yarısında hayatları boyunca en az bir endokrin ya da fertilite komplikasyonu görülmesi beklenir. Radyoterapi endikasyonlarının daraltılması ve uygulanan kemoterapi dozlarının düşürülmesi ile komplikasyonlarda lösemi relapsında artış görülmeden azalma sağlanmıştır. Farkındalığın artırılması, hastaların belirli aralıklarla taranması ve komplikasyon görülmesi açısından riskli gruplarının belirlenmesi önem arz etmektedir. Bu yazıda sadece endokrin geç yan etkilerden bahsedilmiştir.

Büyüme hormonu eksikliği ve boy kısalığı

Radyasyonun sebep olduğu büyüme merkezi ve diğer endokrin organ hasarı, yoğun kemoterapi, enfeksiyonlar ve beslenme yetersizliği boy kısalığına sebep olur. Kraniyal radyoterapiye en hassas olan yer, hipofiz olup en sık etkilenen hormon büyüme (BH) hormonudur, en az etkilenen ise tiroid realising hormon (TSH) dur. Radyoterapi sırasında erken yaşta olma ve kız cinsiyet etkilenme riskini arttırır. Sıklıkla 24 Gy ve üzerindeki dozlarda görülür. Spinal ışınlama ayrıca iskelet gelişimini de bozduğu için boy kısalığını arttırır. Günümüzde lösemide spinal ışınlama kalkmış olup, kraniyal radyoterapi verilen grup kısıtlanmıştır. Tutulumda doz 24 Gy'den 18Gy'ye düşürülmüştür. Profilaktik ışınlamada doz 12 Gy'ye düşürülmüştür. Uzun dönem 18 Gy'nin etkileri henüz bilinmemektedir. Sadece kemoterapi alan çocuklarda tedavi sırasında boy uzaması genellikle yavaşlamakla birlikte tedavi bitiminden sonra yaşıtlarını yakalarlar.

Kemik iliği nakli sırasında verilen total vücut ışınlaması (TVI) da boy kısalığına neden olur. Daha çok radyasyonun direk olarak epifizleri etkilemesine bağlı gelişir. Tek doz yerine ışınlamanın fraksiyona bölünmesi boy kısalığı riskin azaltır. Kök hücre nakli sırasında verilen yüksek doz-myeloablatif rejimler ve kronik Greft Versus Host Hastalığına bağlı steroid kullanımı gelişme geriliğine neden olur. KML tedavisi sırasında, Tirozin kinaz inhibitörleri ile mekanizma çok iyi bilinmemekle birlikte büyümede gerileme ve duraklama bildirilmiştir.

Büyüme hormonu tedavisi; in vitro mitojen etkisi bilinen BH tedavisinin lösemi tekrarını arttırmadığı gösterilmiştir. Ancak sekonder malignite riskini -özellikle osteosarkom- üç kat

arttırdığı bildirilmiştir. En az bir yıldır remisyonda olan hastalarda ikincil kanser riskleri anlatılarak verilebilir.

Tiroid bozuklukları

Radyoterapiye bağlı santral hipotiroidi daha yüksek dozlarda görülür (24 Gy ve üzeri). Hafif hipotiroidi, BH tedavisi sonrası belirgin hale gelebilir. Hipotiroidi ve tiroid kanseri gelişimi için risk faktörü; kız cinsiyet, kraniyal radyoterapi ya da TVI (özellikle tek dozda) almak olarak saptanmıştır. Ayrıca busulfan-siklofosfamid gibi alkile edici ajanlarla hazırlama rejimi almış hastalar tiroid kanseri ve tiroid fonksiyonları açısından uzun dönem izlenmelidir. Tirozin kinazlar primer hipotiroidiye neden olabilir, bu nedenle yıllık tiroid fonksiyonlarının taranması önerilir.

Puberte ve Fertilite

Alkile edici ajanlarla (özellikle siklofosfamid) tedavi erkek çocuklarda Sertoli ve Leyding hücreleri, kız çocuklarında ise oosit hasarına neden olur. Tıpkı antrasiklinlerin kardiyak toksisitesinde olduğu gibi, alkilleyici ajanlar için de -özellikle siklofosfamid- belirlenmiş kümülatif doz hesaplama sistemi bulunmaktadır. Kraniyal radyoterapi dozu 22 Gy ve üzerinde ise santral hipogonadizm gelişme riski yüksektir.

a) Erkek çocuklar için: Germinal epitelin mitotik aktivitesi daha yüksek olduğu için kemoterapiden daha çok etkilenir. Puberte öncesi testis epiteli, puberte sonrasına göre daha az etkilenir. Leyding hücreleri kısmen korunduğu için testesteron sentezi olmakta, hastada oligospermi/azospermi gelişse de sekonder cinsiyet özellikleri etkilenmemektedir. Testise radyoterapi uygulanması ve kümülatif siklofosfamid dozunun 20 gr/m^2 üzerinde olması testiküler hasar için anlamlı bulunmuştur. Ancak çoklu ajanlarla tedavinin siklofosfamid toksisitesini artırabilmesi ve genetik faktörlerden dolayı daha düşük dozlarda dahi azospermi bildirilmiştir. İmmatür spermatogonlar radyoterapiye daha duyarlıdır. FSH yüksekliği ve testis volümünün düşük olması infertilitenin göstergesidir. Testise radyoterapi sırasında uygulanan doz toksisite limitin çok üzerinde olup, azospermiye neden olur. Kemik iliği naklinde uygulanan Busulfan-siklofosfamid rejimi gonadal hasara neden olmaktadır. Kemoterapi başlamadan önce uygun hastalarda kriyoprezervasyon önerilmelidir.

b) Kız çocukları için: ALL tedavisi gören kız çocuklarının %90'ından fazlasında menarş zamanında olmaktadır. Gecikmiş puberte ya da puberte prekoks için hastaların yakın izlenmesi gerekir. Prepubertal ve adölesan dönemi oositleri alkile edici ajanlara daha dirençlidir. Puberte prekoks için sekiz yaş altı 18 Gy kraniyal radyoterapi almak riskli bulunmuştur. Yine başka bir çalışmada puberte prekoks için 5 yaş altı tanı almak kız çocukları için bağımsız risk faktörü olarak bulunmuştur. Kök hücre nakli sırasında verilen yüksek doz alkile edici ajanlar ve total vücut ışınlaması ovariyan yetmezlik riskini arttırır. Bu nedenle uygun hastalarda oosit kriyoprezervasyonu nakil öncesi önerilmeli. Primer ovariyal yetmezlik gelişen hastalarda hormon tedavisi ile seksüel fonksiyonların yanı sıra kardiyovasküler hastalık riski azalır ve kemiklerin sağlığı korunur.

Kemik metabolizması

ALL tedavisinde sıkça kullanılan glukokortikodiler ve metotreksat kemik mineral dansitesini azaltır ve bu durum genellikle geçici olup hastaların büyük kısmında tedaviyi sonlandırdıktan bir süre sonra normale gelir. Tedavi kesiminde sonraki ilk iki yıl çok kritiktir. Radyoterapinin ve kemoterapinin sebep olduğu büyüme hormonu ve seks hormonu eksikliği kemik metabolizmasını olumsuz etkiler. Hormon replasman tedavisi ile kemik mineral danstitesinin normale döndüğü gösterilmiştir. Tedavi sırasındaki düşük kalsiyumlu diyet, fiziksel aktivitenin azlığı da kemik metabolizmasını olumsuz etkiler.

Osteonekrozda; glukokortikoidlerin özellikle deksametazonun yüksek kümülatif dozda kullanımı sorumlu tutulmaktadır. On yaş üstünde olmak, beyaz ırk, uzamış kortikosteroid kullanımı (kemoterapi ya da GvHD nedenli) ve TVI iyi tanımlanmış risk faktörleridir. Serpine-1,VDR, CYP3A4 gibi genetik risk faktörleri de tanımlanmıştır. İleri osteonekroz durumunda eklem replasmanı gerekebilir.

Metabolik sendrom ve Obezite

ALL'li yaşayan hastaların %35-57'sinde obezite bildirilmiştir. Tanı anında genç yaşta olmak (4 yaş altı), kız cinsiyet, kortikosteroid kullanımı, genetik faktörler, tanı anında obez ya da kilolu olmak tedavi sonrası dönemde obezite için en önemli risk faktörleridir. Kraniyal radyoterapi nedenli büyüme hormonu eksikliği ve/veya hipotiroidi obezite riskini arttırabilir. Obezite; kardiyovasküler olaylar, hipertansiyon, insülin direnci, dislipidemi, diyabet için risk faktörü olduğundan yakın takip edilmeli. Metabolik sendrom; obezite, hipertansiyon, bozulmuş glukoz töleransı ve dislipidemi ile karakterize bir sendrom olup, uzun dönem koroner arter hastalıkları, karaciğer yağlanması ve diyabete yatkınlık oluşturur. Hastalarda tanıdan itibaren dengeli ve sağlıklı beslenmenin ve fiziksel aktivitenin desteklenmesi önerilir.

Kaynaklar

1. Hudson MM. Late complications after leukemia treatment . In Pui CH (editor). Childhood leukemias. 3rd edition. New York: Chambridge University Press; 2012. 701-713.
2. Follin C, Erfurth EM. Long-Term Effect of Cranial Radiotherapy on Pituitary-Hypothalamus Area in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Survivors. Curr Treat Options Oncol. 2016;17:50.
3. Barthel EM, Spencer K, Banco D, Kiernan E, Parsons S.Is the Adolescent and Young Adult Cancer Survivor at Risk for Late Effects? It Depends on Where You Look. J Adolesc Young Adult Oncol. 2016;5:159-73.
4. Samis J, Lee P, Zimmerman D, Arceci RJ, Suttorp M, Hijiya N. Recognizing Endocrinopathies Associated With Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy in Children With Chronic Myelogenous Leukemia. Pediatr Blood Cancer. 2016;63:1332-8.
5. Oudin C, Auquier P, Bertrand Y, et al. Late thyroid complications in survivors of childhood acute leukemia. An L.E.A. study. Haematologica. 2016 Jun;101(6):747-56.
6. Kızılocak H, Okcu F . Late Effects of Therapy in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Survivors.Turk J Haematol. 2019;36:1-11.
7. http://survivorshipguidelines.org)
8. Özdemir karadaş N, Yılmaz Karapınar D. Çocukluk çağı lösemilerinde geç dönem endokrin komplikasyonlar, Patıroğlu T, editör. Çocukluk Çağı Lösemilerinini Geç Kopmlikasyonları.1.Baskı.Ankara:Türkiye Klinikleri; 2019.p11-17
9. Vergin C, Karapınar TH, Çocukluk çağı lösemilerini takiben infertilite, Patıroğlu T, editör. Çocukluk Çağı Lösemilerinini Geç Kopmlikasyonları. 1.Baskı. Ankara:Türkiye Klinikleri; 2019.p18-25
10. Güneş AM, Sezgin ME, Baytan B. Akut Lenfoblastik Lösemili Çocuklarda Kemik SağlığınınDeğerlendirlmesi. Patıroğlu T, editör. Çocukluk Çağı Lösemilerinini Geç Kopmlikasyonları. 1.Baskı. Ankara:Türkiye Klinikleri; 2019.p26-31.

Yüksek Riskli Diffüz Büyük B Hücreli Lenfomada Birinci Sırada Otolog Nakil-Evet

Prof. Dr. Pervin Topçuoğlu

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara

Diffüz Büyük B hücreli lenfoma (DBBHL) en yaygın hodgkin dışı lenfomadır (1,2). Hastalarda tedaviye başlamadan önce risk sınıflaması yaparak prognozu belirlemek oldukça önemlidir. Günümüzde risk sınıflamasında Uluslararası Prognostik İndeks (UPİ) kullanılmaktadır. Ancak son zamanlarda hücrenin kökeni ve moleküler özelliklere göre kötü riskli hastalık tanımlaması yapılmaktadır. Bunlara ilaveten, yine son zamanlarda yapılan birkaç çalışma PET görüntüsü ve dolaşan tümör DNA sına göre lenfomalı hastaların prognostik özellikleri belirlemektedir.

Riske göre uyarlanmış tedavi yaklaşımı özellikle yüksek riskli DBBHL sonuçları düzeltmesini amaçlama oldukça ilgi çekici yaklaşımdır. Yüksek risk olarak tanımlamalarda genellikle yaş ayarlı yüksek UPİ, germinal merkez dışı lenfomalar, double-hit ve triple-hit lenfomalar ve bcl-2 aşırı ifade eden DBBHL yer almaktadır. Bunların dışında birincil veya ikincil santral sinir sistemi lenfoması ve indolan lenfomadan transforme DBBHL lar yüksek risk grubunda yer alır.

Otolog kök hücre destekli yüksek doz tedavi ise nüks veya dirençli DBBHL da standart bir yaklaşımdır (3,4). Henüz uluslararası kılavuzlar ilk sıra tedavide konsolidatif otolog kök hücre naklini önermemektedir. Özellikle hedefe yönelik bir tedavi yöntemi olan rituximabın kullanıma girmesi ile rituximab ile kombine edilen kemoterapiler sonrası ilk sıra da otolog ile konsolidasyonunun bazı olgular dışında genellikle hastalıksız ve genel sağkalıma anlamlı bir etkisini gösterilmemiştir. Günümüze kadara yayınlanmış çalışmaları gözden geçirdiğimizde:

İlk sıra otolog kök hücre nakli ile ilgili yapılmış çok sayıda hastayı içeren HOVON-27 ve -40 çalışmasına giren agresif HDL lı 65 yaş ve altı 147 yeni tanı ve kötü riskli agresif HDL lı (Kötü risk evre III-IV ve LDH normal üst sınırın 1,5 katından fazla olan) değerlendirilmiştir (5). Bu çalışmada toplam 117 DBBHL hastası bulunmaktadır. HOVON-27 deki hastalar 2 sıra indüksiyon ardından, HOVON-40 dan gelenler ise 3 sıra CHOP-14 ardından BEAM ile YDT uygulanmıştır. Özellikle HOVON-40 grubundakilerde yüksek oranda dört-yıllık olaysız ve toplam sağkalım elde edilmiştir (%34 ve %74). Bu çalışmadan önce yapılmış pilot çalışmalar ilk sıra tedavide YDT yararını göstermektedir. Ancak bu çalışmaların hepsi rituximab öncesi çalışmalardır. Rituximab sonrası Japonların çok az sayıda hastada geri dönük olarak yüksek riskli DBBHL larda ilk sıra otolog yararını gösteren iki ayrı çalışması vardır (6,7). Bu iki çalışmada hem rituximab alan hem de rituximab tedavisi almamış hastalar yer almaktadır. 2019 yılında yayınlanmış bir metaanaliz rituximab çağında agresif B hücreli lenfomalarda ilk sıra otolog kök hücre naklinin yararını gösterememiştir (8). Hatta yazarlar yüksek riskli hastalarda da (yüksek risk tanımı: Yaşa göre ayarlı yüksek UPİ olarak tanımlanmıştır) bir yararın olmadığını belirtmektedir. Çinlilerin geri dönük olarak yaptıkları karşılaştırmalı çalışmalarında yüksek miktarda myc-ifade eden DBBHL da ilk sıra tedavide konsolidatif otolog HKHN nin prognozunu düzelttiğini göstermişlerdir (9). Kore'den double-ekspressör DBBHL da konsolidatif otolog kök hücre nakli ile ilgili yayımladıkları geri dönük bir çalışma vardır (10). Bu çalışmadaki karşılaştırma double ekspressör olmayanlar ile yapılmıştır. İlk sıra otolog double-ekpressör olan ve olmayanlarda benzer sağkalıma sahip olduğu sonuca

varmışlardır. Korelilerin bu çalışması otolog kök hücre nakli yapılmayanlar olmadığı için otolog yararı ile ilgili yorum yapmak doğru değildir. Ancak double-ekspressör olanlarda R-CHOP duyarlılarda konsolidatif otolog için prospektif çalışmalar gerektiğini belirtmektedirler. Landsburg DJ, ve arkadaşları Birleşik Devletlerden çok merkezli olarak ilk remisyona ulaşan double-hit lenfomalı hastaları geriye dönük olarak değerlendirdiklerinde, ilk remisyonda otolog transplantasyon yapılan ve yapılmayanlar arasında hem nükssüz sağkalım hem de toplam sağkalımın farklı olmadığını bildirmişlerdir (11). Bu çalışmada indüksiyonda R-CHOP tedavisi, daha yoğun indüksiyon tedavisine göre nüksüz sağkalımı kısalttığı göstermişlerdir. Fransızların hem double-hit hem de triple-hit lenfomada ilk sıra tedavi ile ilgili yaptıkları analizde, ilk remisyonda otolog kök hücre nakli konsolidasyonunun sağkalım üzerine bir avantajını gösterememişlerdir (12).

Primer veya sekonder santral sinir sistemi lenfomalarında ise genellikle indüksiyon tedavisini takiben yüksek doz tedavi günümüzde önerilen bir yaklaşımdır (13,14) Konsolidatif olarak otolog kök hücre naklinin önerildiği diğer DBBHL grubu ise: indolan lenfoma için antrasiklin içeren tedavi alıp histolojik diffüz DBBHL ya transformasyon göstermiş veya kemoimmun terapi sonrası erkenden transformasyonla nüks etmiş indolan lenfomalı hastalardır (15,16).

Sonuçta, yüksek riskli DBBHL da ilk sıra tedavide günümüz de konsolidatif otolog için henüz net bir öneri yoktur. Ancak primer indüksiyon tedavisine yanıtsız DBBHL, double veya triple hit (myc ve bcl-2 ve/veya bcl-6 pozitif) veya santral sinir sistemi lenfomalarında konsolidatif olarak otolog kök hücre nakli ilgili öneriler bulunmaktadır. Bunların dışında yüksek riskli kabul edilen indolan lenfomadan transforme olan DBBHL bazı olgularda da konsolidatif otolog önerisi vardır. Santral sinir sistemi lenfomaları dışında diğer yüksek riskli DBBHL da ilk sıra konsolidatif otolog önerebilmek için prospektif randomize çalışmalar yapılması gerekir.

Kaynaklar

1. Susanibar-Adaniya S&Barta SK. 2021 Update on Diffuse large B cell lymphoma: A review of current data and potential applications on risk stratification and management. Am J Hematol 2021 May 1;96(5):617-629. doi: 10.1002/ajh.26151.
2. Sehn L& Salles G 1Diffuse Large B-Cell Lymphoma. N Engl J Med. 2021 Mar 4;384(9):842-858. doi: 10.1056/NEJMra2027612.
3. Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, Singh Gill D, Linch DC, Trneny M, Bosly A, Ketterer N, Shpilberg O, Hagberg H, Ma D, Briere J, Moskowitz CH, Schmitz N. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol 2010 28(27): 4184–4190. doi.10.1200/jco.2010.28.1618
4. Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A, Somers R, Van der Lelie H,Bron D, Sonneveld P, Gisselbrecht C, Cahn JY, Harousseau JL et al. Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non- Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med 1995 333(23):1540–1545. doi. 10.1056/nejm199512073332305
5. Van Imhoff GW, Holt BVD, Mackenzie MA, Veer MBV, Wijermans PW, Ossenkoppele GJ et al., Dutch-Belgian Hemato-Oncology Cooperative Group Impact of Three Courses of Intensified CHOP Prior to High-Dose Sequential Therapy Followed by Autologous Stem-Cell Transplantation As First-Line Treatment in Poor-Risk, Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma: Comparative Analysis of Dutch-Belgian Hemato-Oncology Cooperative Group Studies 27 and 40. J Clin Oncol. 2005 Jun 1;23(16):3793-801. doi: 10.1200/JCO.2005.07.039.
6. Kaneto H, Tsutsumi Y, Fujino T, Kuwahara S, Ohshiro M, et al. Favorable Event Free-Survival of High-Dose Chemotherapy Followed by Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Higher Risk Diffuse Large B-Cell Lymphoma in First Complete Remission. Hematol Rep. 2015 Jun 8;7(2):5812. doi: 10.4081/hr.2015.5812.
7. Nakaya A, Fujita S, Satake A, Nakanishi T, Azuma Y, et al,Upfront high-dose chemotherapy combined with autologous stem cell transplantation: Potential survival benefit for patients with high-risk diffuse large B-cell lymphoma. Oncol Lett. 2017 Sep;14(3):3803-3808. doi: 10.3892/ol.2017.6589.
8. Epperla N, Hamadani M, Reljic T, Kharfan MA, Savani BN, Kumar A. Upfront Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation Consolidation for Patients With Aggressive B-Cell Lymphomas in First Remission in the Rituximab Era: A Systematic Review and Meta-Analysis. Cancer 2019 Dec 15;125(24):4417-4425. doi: 10.1002/cncr.32464.
9. Hu K, Gao JJ, Li QH, Tİan L, Wasn W, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation as first-line consolidation therapy can improve the prognosis of diffuse large B-cell lymphoma with high expression of MYC protein. Kaohsiung J Med Sci. 2019 Jul;35(7):425-431. doi: 10.1002/kjm2.12079.
10. Kim YR, Yoon SO, Kim SJ, Cheong JW, Chung H, et al. Upfront autologous hematopoietic stem cell transplantation for high-risk patients with double-expressor diffuse large B cell lymphoma. Ann Hematol. 2020 Sep;99(9):2149-2157. doi: 10.1007/s00277-020-04043-0.
11. Landsburg DJ, Falkiewics MK, Maly J, Bluk KA, Howlett C, et al. Outcomes of Patients With Double-Hit Lymphoma Who Achieve First Complete Remission. J Clin Oncol. 2017 Jul 10;35(20):2260-2267. doi: 10.1200/JCO.2017.72.2157.
12. Laude MC, Lebras L, Sesques P, Ghesqueres H, Favre S, et al. First-line treatment of double-hit and triple-hit lymphomas: Survival and tolerance data from a retrospective multicenter French study. Am J Hematol. 2021 Mar 1;96(3):302-311. doi: 10.1002/ajh.26068.
13. Choi YS. Recent advances in the management of primary central nervous system lymphoma. Blood Res. 2020 Jul 31;55(S1):S58-S62. doi: 10.5045/br.2020.S010.
14. Young PA, Gaut D, Kimaiyo DK, Grotts J, Romero T, et l. Durable Survival Outcomes in Primary and Secondary Central Nervous System Lymphoma After High-dose Chemotherapy and Autologous Stem Cell Transplantation Using a Thiotepa, Busulfan, and Cyclophosphamide Conditioning Regimen. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2020 Jul;20(7):468-479. doi: 10.1016/j.clml.2020.02.009.
15. Wang Y, Link BK, Witzig TE, Maurer MJ, Allmer C, et al. Impact of concurrent indolent lymphoma on the clinical outcome of newly diagnosed diffuse large B-cell lymphoma. Blood. 2019 Oct 17;134(16):1289-1297. doi: 10.1182/blood.2019000858.
16. Smith S. Transformed lymphoma: what should I do now? Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2020 Dec 4;2020(1):306-311.

Multiple Myeloma Hastalarında Tandem Transplantasyon

Dr. Ömür Kayıkçı, Dr. Emre Tekgündüz

Memorial Bahçelievler Hastanesi, Erişkin Hematoloji ve HKHN Merkezi

Multiple Myeloma olgularında yaklaşık 30 yıl önce devreye giren otolog kök hücre destekli yüksek doz kemoterapi (otolog hematopoietik kök hücre nakli; oto-HKHN) son yıllarda kullanıma giren çok çeşitli ve etkin ajanlara rağmen halen tedavinin vazgeçilmez bir parçasıdır[1]. Transplantasyon adayı hastalarda güncel tedavi yaklaşımı proteazom inhibitörü (PI) yanında immunomodulatuvar (IMID) içeren en az üçlü ilaç kombinasyonlarının 4-6 kür uygulandığı indüksiyon tedavisini takiben hazırlık rejimi olarak yüksek doz melfelan (200 mg/m^2) sonrasında oto-HKHN ile konsolidasyon ve lenalidomid ile idame tedavi şeklindedir. Oto-HKHN erken dönemde ya da nüks sonrasında (geç) uygulanabilir. Ancak MM olgularının yaş ortalamasının 70 olduğu düşünüldüğünde, eşlik eden hastalıklar ve performans nedeniyle bir grup hastaya geç dönemde oto-HKHN yapılması mümkün olmamaktadır. Bu nedenle çoğu merkez uygun hastalarda erken oto-HKHN yaklaşımını benimsemektedir.

Oto-HKHN ile elde edilen başarılı sonuçlar özellikle tanı anında yüksek riskli ya da ilk transplantasyon sonrasında çok iyi kısmi yanıt (very good partial remission; VGPR) elde edilemeyen hastalarda tedavi başarısının artırılması amacı ile ilk transplantasyonu izleyen 3-6 ay içinde ikinci oto-HKHN (tandem transplantasyon) uygulaması yaklaşımını gündeme getirmiştir. MM olgularında tek ve tandem transplantasyonun karşılaştırıldığı toplamda 1803 hasta içeren 6 çalışmanın değerlendirildiği metaanaliz tandem transplantasyon yaklaşımının yanıt oranlarını ile birlikte tedavi ilişkili mortalite oranlarını artırdığı, ancak olaysız sağkalım (event-free survival; EFS) ve genel sağkalım (overall survival; OS) açısından tek transplantasyona üstünlüğü olmadığını göstermiştir[2]. Ancak bu meta-analize konu olan çalışmaların 2003-2008 arasında yayımlandığı, iki çalışmanın tam metninin yayımlanmadığı ve tam metni yayımlanan bir çalışmanın ise sonradan geri çekildiği akılda tutulmalıdır. Özetle bu meta-analiz sonuçlarının çok farklı tedavi seçeneklerinin devreye girdiği günümüz koşullarına hangi ölçüde ışık tutacağı tartışmalıdır.

Konu ile ilgili olarak yakın zamanda yayımlanan faz-3, randomize BMT CTN 072 (STaMINA) çalışmasında ≤ 70 yaş yeni tanı MM olguları üç tedavi kolunda değerlendirilmiştir[3]. Bu çalışmada indüksiyon tedavisi sonrasında tek oto-HKHN (1xMEL200 → Lenalidomid), tek oto-HKHN sonrasında 4 kür VRD konsolidasyon (1XMEL200 → 4xVRD → Lenalidomid) ve tandem transplantasyon (2xMEL200 → Lenalidomid) karşılaştırılmıştır. Tüm hastalara hastalık progresyonuna kadar lenalidomid idamesi verilmiştir. Hastaların %70'inin VRD ya da VCD indüksiyon tedavisi almış olması çalışmanın günümüz pratiğini çok iyi yansıttığını göstermektedir. 38 aylık tahmini PFS ve OS tek oto-HKHN, tek oto-HKHN sonrası VRD ve tandem oto-HKHN kollarında sırası ile %53.9, %57.8, %58.5 ve %83.7, %85.4, %81.8 olarak gerçekleşmiştir. Tedavi kolları arasında PFS ve OS açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Tüm kollarda yüksek risk grubu hastalarda tedavi sonuçları (PFS, OS) standard risk olgulara kıyasla düşük olmuş, ancak tandem transplant dahil tedavi seçimi yüksek risk grubunun seyri üzerine etki yapmamıştır.

Bir diğer güncel çalışmada (EMN02-H095) ise 3-4 kurs VCD indüksiyon tedavisi sonrasında yeni tanı 1192 MM hastası iki ayrı basamakta randomize edilmiştir[4]. İlk olarak

indüksiyon sonrası 4 kurs VMP ile merkezlerin pratiğine göre tek/tandem oto-HKHN kolları arasında randomizasyon yapılmıştır. Çalışmaya katılan hastalara tek oto-HKHN yapan merkezlerde iki (VMP ya da tek oto-HHKHN), tandem transplant yapan merkezlerde ise üç (VMP, tek oto-HKHN ve tandem transpant) farklı tedavi uygulanmıştır. İkinci randomizasyon basamağında ise idame tedavisi öncesi VRD konsolidasyonunun katkısı değerlendirilmiş, bir grup hastaya idame öncesi 2 kurs VRD verilirken diğer grupta doğrudan idame tedavisine geçilmiştir. Medyan 60.2 aylık izlemde medyan PFS açısından oto-HKHN VMP (56.7 ay - 41.9 ay; p: 0.0001) tedavisine üstün bulunurken tedavi kolları arasında OS açısından fark saptanmamıştır. Öte yandan tek oto-HKHN ile tandem transplant uygulanan hastalar karşılaştırıldığında tandem transplant uygulananların 5 yıllık PFS (%53.5 - %44.9; p: 0.036) ve OS (%80.3 - %72.6; p: 0.022) sonuçlarının tek oto-HKHN yapılanlara üstün olduğu görülmüştür. Tandem transplant tedavisinin tek oto-HKHN yaklaşımına üstünlüğü özellikle yüksek riskli ve del17p^{+} hasta grubunda belirgindir. STaMINA çalışması ile çelişen bulgular indüksiyon tedavisi (STaMINA çalışmasında ağırlıklı olarak VRD, EMN02-H095 çalışmasında VCD), yüksek risk grubunun tanımı ve ikinci planlı oto-HKHN tedavisine uyumsuzluk (STaMINA: %32; EMN02-H095: %20) ile ilişkili olabilir.

Son yıllarda ölçülebilir kalıntı hastalığın (measurable residual disease; MRD) gerek yeni tanı ve gerekse nüks/dirençli MM olgularında PFS ve OS üzerine etkili en önemli bağımsız belirteçlerden biri olduğu gösterilmiştir. MRD pozitifliğinin PFS (23 çalışma; 4097 hasta) ve OS (44 çalışma; 8098 hasta) üzerine bağımsız etkisi güncel bir metaanaliz ile ortaya konmuştur[5]. Yeni tanı MM olgularında medyan PFS (61 ay-24.1 ay; p<0.001) ve OS (ulaşılamadı-70.9 ay; p <0.001) açısından MRD^{-} olguların MRD^{+} olgulara üstün olduğu gösterilmiştir. Öte yandan anti-CD38 monoklonal antikor (daratumomab) temelli dörtlü kombinasyonların (CASSIOPEIA/Dara-VTD; GRIFFIN/Dara-VRD; MASTER/Dara-KRD) yeni tanı MM olgularında konsolidasyon sonrasında %51- %82 düzeylerinde MRD negatifliği sağladığı bilinmektedir[6-8]. Bu sonuçlar MM olgularında tandem transplant yaklaşımının güncel rolünün belirlenmesinde yeni kuşak indüksiyon tedavileri ile uzun dönemde sağlanan MRD negatifliğinin de göz önüne alınması gerektiğini ortaya koymaktadır.

Sonuç olarak çelişkili sonuçlar nedeniyle tandem transplant yaklaşımının günümüz koşullarındaki yeri halen tartışmalıdır. Bu nedenle konunun yeni nesil çalışmalar döneminde değerlendirilmesi zorunludur. İndüksiyon tedavisinde VCD'nin kullanıldığı yüksek riskli MM olgularında tandem transplant etkili bir yaklaşımdır. VRD gibi etkin indüksiyon rejimleri uygulanan olgularda tandem transplant ek katkı sağlamıyor görünmektedir. Gelecekte monoklonal antikor içeren dörtlü kombinasyonlarının ve standard MRD izleminin güncel tedavi pratiğine girmesiyle tandem transplant yaklaşımının sadece MRD^{+} hastalar için uygun olabileceği tartışılmaktadır.

Kaynaklar

1. Al Hamad R, Bazarbachi AH, Malard F, Harousseau JL, Mohty M. Currrent status of autologous stem cell transplantation for multiple myeloma. Blood Cancer J 2019; 9: 44.
2. Kumar A, Khafran-Dabaja MA, Glasmacher A, Djulbegovic B. Tandem versus single autologous hematopoietic cell trasnplantation for the treatment of multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis. J Natl Cancer Inst 2009; 101; 100-6.
3. Stadtmauer EA, Pasquini MC, Blackwell B, Hari P, Bashey A et al. Autologous transplantation, consolidation and maintanance therapy in multiple myeloma: results of the BMT CTN 0702 trial. J Clin Oncol 2019; 37: 589-97.
4. Cavo M, Gay F, Beksac M, Pantani L, Petrucci MT et al. Autologous hematopoietic stem-cell transplantation versus bortezomib-melphalan-prednisone, with or without bortezomib-lenalidomide-dexamethasone consolidation therapy, and lenalidomide maintenance for newly diagnosed multiple myeloma (EMN02/HO95): a multicenter, randomized, phase 3 study. Lancet Haematol 2020; 7: e456.
5. Munchi NC, Avet-Loiseau H, Anderson KC, Neri P, Paiva B et al. A large meta-analysis establishes the role of MRD negativity in long-term survival in patients with multiple myeloma. Blood Adv 2020; 4: 5988-99.
6. Moreau P, Attal M, Hulin C, Arnulf B, Belhadj K et al. Bortezomib, thalidomide and dexamethasone with or without daratumomab before and after autologous stem-cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma (CASSIOPEIA): a randomized, open-label, phase 3 study. Lancet 2019; 394: 29-38.
7. Voorhees PM, Kaufman JL, Laubach J, Sborov DW, Reeves B et al. Daratumomab, lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone for transplant-eligible newly diagnosed multiple myeloma: the GRIFFIN trial. Blood 2020; 136: 936-45.
8. Costa LJ, Chhabra S, Godby K, Medvedova E, Cornell RF et al. Daratumumab, Carfilzomib, Lenalidomide and Dexamethasone (Dara-KRd) Induction, Autologous Transplantation and Post-Transplant, Response-Adapted, Measurable Residual Disease (MRD)-Based Dara-Krd Consolidation in Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM). Blood 2019; 134: 860a.

Granülosit Süspansiyonları Faydalı mı? Ne zaman? Ne kadar?

Dr. Yeşim Oymak

SBÜ. Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir

Kemotereapi veya konkenital nötropenili hastalarıda geniş spektrumlu anitbiyotikler ve antifungal tedavilerle birlikte destekleyici tedavilere rağmen bakteriyel ve fungal enfeksiyonlar halen önemli morbidite ve mortalite nedenidir.

Granülosit transfüzyonu (GTX) nötropenik ateş tedavisinde 1970'lerden beri bilinmektedir. İlk 10 yılda nötropenik ateş tedavisinde GTX ile sağkalımın daha yüksek olduğu rapor edilmiştir(1-5). Ancak sonraki dönemde randomize kontrollü çalışma (RKÇ) düzeyinde antibiyotik tedavisine karşılaştırıldığında birlikte kullanımında üstünlük gösterilmemiştir (6). Ancak bu çalışmada transfüzyon başına verilen granulosit miktarı günümüzde kabul edilebilir minimal dozun yarısı kadar olduğu bilinmektedir. Takip eden süreçte verilen granülosit miktarının tedaviye yanıt alınması ile ilişkili olduğu bildirilmiştir(7-9).

Günümüzde ise nötropenik ve şiddetli enfeksiyonu olan hastalarda GTX tedavisinin kullanımını desteklemek veya reddetmek için RKÇ düzeyinde yeterli kanıt yoktur. Bunun yanı sıra konjenital nötropeni ve nötrofil işlev bozukluklarında GTX tedavisini spesifik olarak değerlendiren çalışma bulunmamaktadır. Ancak pek çok klinisyen ciddi enfeksiyonu yönetmek için kabul edilen bir uygulama olarak görmektedir (10).

Granulosit konsantresi transfüzyon endikasyonları

Uygun antibakteriyel ve antimikotik tedaviye rağmen en az 48 saattir devam eden dirençli ateş ve ağır nötropeni (mutlak nötrofil sayısı < 500/ mm^3) durumunda granülosit transfüzyonu yapılabilir (Kanıt düzeyi: IIB) (11).

Kronik granülomatöz hastalık gibi kalıtsal granülosit disfonksiyonu olan kişilerde nötrofil sayısı normal olsa dahi hayatı tehdit eden enfeksiyon varlığında granülosit transfüzyonu yapılabilir (Kanıt düzeyi: IIC) (11).

Yenidoğan döneminde ilk haftasında nötrofil sayısı < 3000'mm^3 ve sonraki dönemde < 1000 /mm^3 ise tedaviye yanıt vermeyen bakteriyel veya fungal enfekisyon varlığında GTX günlük olarak nötrofil sayısı > 1000 /mm3 olana kadar yapılır (11).

Granulosit konstresi transfüzyonuna devam edilme endikasyonları

GTX tedavisi hastanın klinik durumuna, tedavi planına, tedaviye yanıtına ve donör mevcudiyetine bağlı olarak üç gün ile aylar süresince sürdürülebilir. Ne kadar süreyle devam edileceğine tedavi ekibi ile birlikte bazen hasta ve aile üyeleri birlikte karar verebilir. GTX sonlandırılabilmesi için kinik enfeksiyon, klinik belirtiler/semptomlar ve laboratuvar/radyolojik test sonuçlarının düzelmesi ve hastanın MNS'nın GTX olmadan üç gün boyunca > 500/ mm^3 olması beklenir. Yanıt alınamayan durumlarda hastanın klinik durumu kötüleştiyse ve tedavi planı palyatif bakıma çevrildiyse hasta/aile onayı alınarak GTX sonlandırılabilir.

Donör seçimi ve donörün işleme hazırlanması (steroid ve GCSF uygulamaları)

G-CSF dozunda farklı uygulamalar olsa da 200-600 mcg arasında (5 mcg/kg) dozda hücre toplama işleminden 12 saat önce sc olarak ve 8 mg deksametazon iv/po olarak dönöre uygulanır.

Tüm bağışçılar ulusal transfüzyon rehberi tarafından belirlenen standart kan bağışçısı kriterlerini karşılamalıdır. Hasta CMV seronegatif ise, sadece CMV seronegatif donörler seçilmelidir. Kan grubu uygunluğu olmalıdır. Alloimmünize hastalarda HLA uyumuna dikkat edilmelidir (11).

Verilmesi gereken granülosit dozu

Granulosit toplamada hedef doz ~0,6 x 10^9/kg'dır. Ortalama 70 kg'lık bir hasta için transfüzyon başına en az 4 x 10^{10} granülosit dozu önerilmektedir. Hastanın vücut ağırlığı <30 kg ise hücre dozu orantılı olarak azaltılabilir (12). Ulusal transfüzyon rehberine göre bir seferde verilmesi gereken doz 60 kg erişkin hasta için 1,2x10^{10} granülosit olarak tanımlanmaktadır (11). Mortaliteyi azaltmak için her bir transfüzyonda verilmesi gereken en düşük doz 1x10^{10}'dur (13).

Granulosit konsantresinin saklanması

Granülositler toplandıktan sonra mümkün olan en kısa sürede transfüze edilmelidir. Hemen transfüze edilemiyorsa saklama, +20 °C ile +24 °C'de 24 saat ile sınırlıdır ve ürün çalkalanmamalıdır (11). Ancak granulositlerin periferik kandaki yarı ömürleri sadece 6-7 saattir. Bu nedenle granülositlerin günlük olarak toplanması ve transfüze edilmesi gerekir. Aynı donörden elde edilen ürünün ikiye bölünerek 12 saat sonra kullanılması halinde nötrofil sayısı daha düşük ölçülmüştür (14). Bu nedenle hücreler canlılıklarını hızla kaybettikleri için birkaç saatten fazla saklanamazlar (11,12).

Tüm granülosit konsantreleri, transfüzyondan önce irradiye edilmelidir (11,12).

İnfüzyon sırasında lökosit filtresi kullanılmamalıdır (11,12).

Granulosit konsantresinin transfüzyonu sırasında uygulamalar

GTX ağır pulmoner reaksiyonlara neden olabileceği için amfoterisin B uygulaması ile yakın zamanda yapılmamalıdır. Transfüzyonlar arasındaki süre Cochrane kütüphanesine göre en 2 saat, ulusal transfüzyon rehberine göre ise 6 saattir. Önerilmiştir (11,12)

GTX öncesinde asetaminofen ve difenhidramin uygulanmaktadır. Ağır reaksiyonlar gelişen ve granülosit konsantresini başka türlü tolere edemeyecek hastalarda, hayati enfeksiyonlarla mücadeleyi aksatan immünsüpresif etkisine rağmen hidrokortizon premedikasyona eklenilmektedir (11)

Transfüzyonda önce ve sonrasında hastanın 2,5 saat içinde mutlak nötrofil sayısının belirlenmesi (12)

Transfüzyon sırasında vital bulgular ve oksijen satürasyonları her transfüzyon öncesi, sırası ve sonrasında ölçülmelidir. (11)

Profilaktik granülosit transfüzyonu

Gösterilmiş bir enfeksiyon olmadan nötropenik hastada (nötrofil sayısı 500 /mm3) GTX yapılmasıdır. Orta doz granülosit grubunda (günde 1,0-4,0 x 10^{10} granülosit) profilaktik granülosit transfüzyonu alan kişilerde 30 günden fazla enfeksiyonlu insan sayısında azalma olmuştur. Profilaktik granülosit transfüzyonu alan kişilerde bakteriyemi ve mantar enfeskiyonu geliştiren hasta sayısı da azalmaktadır. Ancak lokalize bakteri veya mantar enfeksiyonu açısından fark görülmemiştir. Profilaktik GTX'nun önerilmesi için enfeksiyon ile ilişkili sonuçları iyileştirebilmesi ve maliyet etkinliği açısından henüz erken görünmektedir (15).

GTX'in kesin zamanlaması ve tam dozu konusunda henüz güçlü kanıt yoktur. Standardize edilmiş protokollere ihtiyaç vardır. GTX verilmesi önerilen durumlar GTX'in iyi tasarlanmış bir klinik araştırma içinde (11,16). Kök hücre nakli öncesinde nadir durumlarda profilaksi amaçlı ve kök hücre nakli sonrasında tedaviye yanıtsız fungal ve bakteriyel enfeksiyonlarda kullanılması önerilmektedir (11). Bunun dışındaki uygulamalar gözlemsel kanıtlara dayandırılabilir (16). Uygulanan granulosit dozu <1,0 x 10^{10} , 1,0-4,0 x 10^{10} ise orta ve >4,0 x 10^{10} yüksek doz olarak tanımlanmaktadır. Klinik açıdan başarı beklemek için de her transfüzyon için en az orta dozlarda granülosit verilmelidir.

Kaynaklar

1. Graw RG Jr, Herzig G, Perry S, Henderson ES. Normal granulocyte transfusion therapy: treatment of septicemia due to gram-negative bacteria. N Engl J Med. 1972 Aug 24;287(8):367-71.
2. Alavi JB, Root RK, Djerassi I, Evans AE, Gluckman SJ, MacGregor RR, Guerry D, Schreiber AD, Shaw JM, Koch P, Cooper RA. A randomized clinical trial of granulocyte transfusions for infection in acute leukemia. N Engl J Med. 1977 Mar 31;296(13):706-11.
3. Higby DJ, Yates JW, Henderson ES, Holland JF. Filtration leukapheresis for granulocyte transfusion therapy. Clinical and laboratory studies. N Engl J Med. 1975 Apr 10;292(15):761-6.
4. Vogler WR, Winton EF. A controlled study of the efficacy of granulocyte transfusions in patients with neutropenia. Am J Med. 1977 Oct;63(4):548-55.
5. Herzig RH, Herzig GP, Graw RG Jr, Bull MI, Ray KK. Successful granulocyte transfusion therapy for gram-negative septicemia. A prospectively randomized controlled study. N Engl J Med. 1977 Mar 31;296(13):701-5.
6. Winston DJ, Ho WG, Gale RP. Therapeutic granulocyte transfusions for documented infections. A controlled trial in ninety-five infectious granulocytopenic episodes. Ann Intern Med. 1982 Oct;97(4):509-15.
7. Lowenthal RM, Grossman L, Goldman JM, Storring RA, Buskard NA, Park DS, Murphy BC, Spiers AS, Galton DA. Granulocyte transfusions in treatment of infections in patients with acute leukaemia and aplastic anaemia. Lancet. 1975 Feb 15;1(7903):353-8.
8. Vamvakas EC, Pineda AA. Meta-analysis of clinical studies of the efficacy of granulocyte transfusions in the treatment of bacterial sepsis. J Clin Apher. 1996;11(1):1-9.
9. Strauss RG. Therapeutic granulocyte transfusions in 1993. Blood. 1993 Apr 1;81(7):1675-8.
10. Estcourt LJ, Stanworth SJ, Hopewell S, Doree C, Trivella M, Massey E. Granulocyte transfusions for treating infections in people with neutropenia or neutrophil dysfunction. Cochrane Database Syst Rev. 2016 Apr 29;4(4):CD005339.
11. file:///C:/Users/user/Desktop/granulosit%20transf%C3%BCzyonu%20THD%20kongre/_Ekutuphane_kitaplar_81808784.pdf
12. Price TH, Boeckh M, Harrison RW, McCullough J, et al. Efficacy of transfusion with granulocytes from G-CSF/dexamethasone-treated donors in neutropenic patients with infection. Blood. 2015 Oct 29;126(18):2153-61.

13. Stanworth SJ, Massey E, Hyde C, et al. Granulocyte transfusions for treating infections in patients with neutropenia or neutrophil dysfunction. Cochrane Database Syst Rev 2005:CD005339.
14. Oymak Y, Ayhan Y, Karapinar TH, Devrim I, Ay Y, Sarihan H, Vergin C. Granulocyte transfusion experience in pediatric neutropenic fever: Splitted product can be an alternative? Transfus Apher Sci. 2015 Dec;53(3):348-52.
15. Estcourt LJ, Stanworth S, Doree C, Blanco P, Hopewell S, Trivella M, Massey E. Granulocyte transfusions for preventing infections in people with neutropenia or neutrophil dysfunction. Cochrane Database Syst Rev. 2015 Jun 29;2015(6):CD005341.
16. van de Wetering MD, Weggelaar N, Offringa M, Caron HN, Kuijpers TW. Granulocyte transfusions in neutropaenic children: a systematic review of the literature. Eur J Cancer. 2007 Sep;43(14):2082-92.

Trombosit Refrakterliği Tanı ve Tedavisi

Doç. Dr. Neslihan Andıç

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı

Trombosit refrakterliği, trombosit süspansiyonu (TS) transfüzyonu sonrası trombosit sayımında yeterli yükselme sağlanamamasıdır. Tanı koyabilmek için ABO uygun TS transfüzyonu öncesi ve sonrası 1 saat içinde iki kez hemogram alınması gerekir. 1 saat içindeki sayımda 10^9/l'den daha az bir yükselme varsa refrakterlik düşünmek gerekir. Trombosit refrakterliğini tanımlamak için trombosit artış oranı kullanılabilir. Trombosit artış oranı = trombosit artışı (x10^9/l) x total kan volümü (L) x 100/ transfüze edilen trombosit miktarı (x10^{11}) 'dır. Trombosit miktarı kabaca 4x10^{11} olarak alınabilir. Bu oran ilk 1 saat için %20'nin ilk 16-24 saat için %10'nun altında kaldıysa refrakterlik düşünülmelidir. Yaygın olarak kullanılan diğer bir hesaplama da düzeltilmiş sayım artışıdır (İngilizce kısaltması CCI). Düzeltilmiş sayım artışı= trombosit artışı (x10^9/l) x vücut yüzey alanı(m^2) / transfüze edilen trombosit miktarı (x10^{11})'dır. Bu oran ilk 1 saatte 5x10^9/l/m^2'nin, ilk 16-24 saatte 2.5x10^9/l/m^2'nin altında ise refrakterlik olduğu kabul edilir[1]

Reafrakterlik sebepleri immün ve immün olmayanlar olarak ikiye ayrılır[2].

İmmün sebepler:

1. Sınıf I insan lökosit antijenlerine (HLA) karşı antikorlar; TS'da bulunan lökositler temelde bu tip antikor gelişiminden sorumludur. Kan ürünlerinin dünyada yaygın olarak lökosit filtrelenerek hazırlanması nedeniyle sıklığı geçmiş yıllara göre azalmakla birlikte TS'a refrakterlikten sorumlu antikorlar içinde en sık görülenleridirler3. Gebelik ve transfüzyon sayısı arttıkça gelişme olasılıkları artar.
2. İnsan trombosit glikoproteinlerine (HPA) karşı antikorlar. HLA sınıf 1'e göre daha az sıklıkta bulunurlar.
3. ABO antikorları; alıcıda bulunan anti A ve anti B antikorları grup uyumsuz olarak transfüze edilen trombositlerdeki A ve B antijenik yapısı ile reaksiyona girebilirler.
4. Trombosit oto-antikorları, malignitesi ve otoimmün hastalığı olan hastalarda sekonder immün trombositopeni gelişebilir.
5. İlaca bağlı trombosit antikorları (Kinin, B laktam antibiyotikler, vankomisin…) Burada ilaç alımı sonrası trombosit memran glikoproteinlerine karşı gelişmiş antikorlar hızlı trombosit düşüşleri ve refrakterliğe sebep olurlar.
6. İmmün kompleksler

İmmün olmayan sebepler:

1. Splenomegali; Normalde de trombositlerin %30'u dalakta göllenmiş olarak bulunur. Splenomegalisi olan hastalarda bu oran %50-90'a çıkabilir.
2. Enfeksiyon, inflamasyon, ateş; trombositlerin aktivasyonuna ve çabuk tüketilmesine neden olurlar
3. Dissemine intravasküler koagülopati (DİK)
4. Kanama
5. Graft versus host hastalığı (GVHH)
6. Veno-oklüziv hastalık

İmmün olmayan sebepler anamnez ve fizik muayene ile ortaya konabilir. Bu sebeplerin immün refrakterlikten daha sık görüldüğü unutulmamalıdır. Düzeltilebilecek olan ilaç kullanımı gibi sebeplerin ortadan kaldırılması, enfeksiyon, DİK, kanama gibi etyolojiler ortadan kalkana kadar hastaya daha fazla trombosit transfüze edilmesi sorunu çözebilir.

İlk 1 saatteki alımla gösterilen refrakterliğin immün mekanizmalar ile oluştuğu düşünülür. Ancak bu tespit tanıyı doğrulamakta yeterli değildir. HLA ve HPA antikorlarının bakılması gerekir. Ülkemizde bu antikorların tespiti pek çok merkezde yapılamamaktadır. HLA A ve B antijenik yapısı alıcı ile uyumlu (4/4) vericiden transfüzyon, bu testlerin yapılabildiği merkezlerde bir seçenek olabilir[4]. HLA antikorları bakılabiliyorsa bu antikorlara denk gelen antijenik yapıyı içermeyen TS transfüzyonu da yapılabilir. TS çapraz karşılaştırması, hem HLA hem de HPA antikorları olan hastalar için bir çözüm olabilir[4]. Bu işlem için malzeme temini ve geniş bir TS havuzu olması gereklidir. Hastanın yakın akrabaları HPA ve HLA yapısı bakımından hasta ile uyumlu olma ihtimali en yüksek vericilerdir. Bunlardan aferez yolu ile alınan TS'ları transfüze edilerek CCI hesaplanabilir. Ancak hasta için ileride akrabadan kemik iliği nakli planlanıyorsa bu yöntem minör HLA antijenlerine karşı antikor oluşumu ile sonuçlanarak ileride GVHH gelişimi ile sonuçlanabilir. Ayrıca akrabadan alınan TS'larının transfüzyon ilişkili GVHH gelişimini önlemek için mutlaka ışınlanması gerekir.

Özellikle malignitesi ve otoimmün hastalığı olan hastalarda trombosit otoantikorların varlığının da akla gelmesi gerekir. Bu hastalarda altta yatan hastalığın tedavi olması ile trombositopeni düzelebilir. Bu durumda steroid ve IVIg kullanımı ile de refrakterlik aşılabilir.

Plazmaferez ve immünadsorbsiyon yolu ile antikorların ortamdan uzaklaştırılması kritik durumdaki hastalarda uygulanabilir. Geçici başarılı sonuçlar bildirilmiştir[5].

Allo-immün refrakterlik geliştikten sonra uygulanabilecek yöntemler zor, zaman alıcı ve masraflıdır. Ülkemizde bu konuda laboratuvar imkanları da oldukça sınırlıdır. Bu nedenle gereksiz TS transfüzyonundan kaçınılması yolu ile immünizasyonun önlenmesi ve lökosit filtrasyonlarının düzgün yapılması en önemli tedavi basamağını oluşturmaktadır. Uygun hastalarda transfüzyondan kaçınmak için trombopoietin reseptör agonistlerinin kullanımı düşünülebilir. Kanamanın azaltılması için antifibrinolitik traneksamik asit kullanımı da fayda sağlayabilir.

Kaynaklar

1. Hod E, Schwartz J. Platelet transfusion refractoriness. Br J Haematol 2008;142: 348-60.
2. Belizaire R, Makar RS. Non-Alloimmune Mechanisms of Thrombocytopenia and Refractoriness to Platelet Transfusion. Transfus Med Rev 2020;34: 242-9.
3. Cohn CS. Platelet transfusion refractoriness: how do I diagnose and manage? Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2020;2020: 527-32.
4. Kopko PM, Warner P, Kresie L, Pancoska C. Methods for the selection of platelet products for alloimmune-refractory patients. Transfusion 2015;55: 235-44.
5. Novotny VM. Prevention and management of platelet transfusion refractoriness. Vox Sang 1999;76: 1-13.

CMV Tedavisinde ve Profilaksisindeki Yenilikler

Dr. Sinem Civriz Bozdağ
Ankara Üniversitesi, Ankara

Türkiye Sitomegalovirus (CMV) enfeksiyon seroprevalansı yüksek olan ülkeler arasında yer almaktadır. Allojeneik hematopoietik kök hücre nakli (AHKN) sonrası CMV reaktivasyonu CMV seropozitif hastalarda %30-60, seronegatif hastalarda ise %0-12 oranında gözlenmektedir.OPHKN sonrası ise AHKN'ye göre reaktivasyon oranları farklı serilerde %0-33 oranlarında bildirilmektedir. Bununla birlikte her iki nakil sürecinde de CMV hastalığı oldukça azdır. CMV reaktivasyonunu belirleyen faktörler arasında donor ve alıcı CMV serostatusu, nakil cinsi, verilen immunsupresif tedavi ve immun toparlanma süreci yer alır. Nakil sonrası reaktivasyon riskini belirleyen skorlamalar oluşturulmuştur. Hematolojik malignitelerden olan lenfoid malignitelerde myeloidlere göre daha sıklıkla CMV reaktivasyonu gözlenirken, tedavide kullanılan illaçların, steroid kullanımının ve lenfopeninin riski yükselten sebepler olduğu gösterilmiştir. CMV reaktivasyon riski, tanı ve tedavi ile ilgili CMV tanı tedavi uzlaşı rehberi EKMUD derneği ve THD İnfeksiyon alt komitesinin işbirliği ile hazırlanmıştır.

Nakil sonrası gelişen CMV tedavisinde preemptif yaklaşım yapılmaktadır. İlk 100 gün CMV PZR ve pp65 antijenemi testi ile CMV yükü değerlendirilmektedir. Tedavi başlangıcı için hangi eşik değerin kullanılması gerektiği merkezlerin kendi deneyimlerine göre belirlenmektedir. Tedaviye en az 2 hafta tercihen 2 kez negatif PZR örneği elde edilene kadar devam edilmelidir. Tedavi sürecinde immunsupresyonun azaltılması önerilmektedir.

Birinci basamak tedavide parenteral bir tedavi olarak gansiklovir veya bir gansiklovir esteri olan oral valgansiklovir kullanılabilmektedir. Her iki ilaç da DNA polimeraz üzerinden etki etmektedir. Yapılan çalışmalarda her iki tedavinin etkinliği birbirine benzer oranlarda bulunmuştur. Ancak, hastaların yaklaşık 1/3'ünde myelosupresyon gözlenebilmektedir. UL97 ve UL54 genleri bu ilaçlara karşı direnç gelişim mekanizmalarından sorumludur. Yine DNA polimeraz üzerinden etki eden ve gansiklovir ile benzer etkinliği olan foskarnet parenteral bir tedavidir. Myelotoksisite gözlenmez iken nefrotoksisite ve elektrolit bozuklukları bu ilacın birinci basamakta kullanımını kısıtlamaktadır. Probenecid kullanımı ve hidrasyon ile bu yan etki azaltılmaya çalışılmaktadır.

İkinci basamak tedavide ilk basamak tercih edilen tedaviye göre gansiklovir,valgansiklovir veya foskarnet tercih edilebilir. Etki mekanizmaları bu tedavilerden farklı olan ilaçlarla ilgili çalışmalar yapılmaya devam etmektedir. Bunlardan biri olan maribavir potent, oral, selektif benzimidazol derivesidir. Faz 2 çalışması ile valgansiklovir kadar etkili olduğunu gösterilmiştir. Ardından rapor edilen Faz 3 çalışmasında ise direnci olan ya da olmayan refrakter CMV infeksiyon/hastalık öyküsü olan hastalarda diğer antivirallere kıyasla en az 2 kat daha fazla viral klirens sağlandığı gösterilmiştir. Letermovir, terminaz kopmleks enzimatik aktivitesini inhibe eden bir başka antiviraldir; çoklu ilaç direnci gösteren hastalarda etkinliğine dair vaka serileri bulunmaktadır. Ancak, bu ilaçla elde edilen daha önemli veri profilaktik olarak kullanımında hem düşük hem de yüksek riskli hastalarda klinik olarak anlamlı CMV infeksiyon sıklığını azaltmış olmasıdır. Nükleotid analogu olan cidofovir ve önilaç formu brincidofovir ile ilgili olarak ise dirençli çoklu ilaç direnci olan hastalarda etkili olabileceğine dair veriler bulunmaktadır. Adaptif hücresel tedavi yaklaşımı ise hücresel tedaviye dirençli vakalar için bir seçenektir.

CMV antiviral tedavisi ile %10'a varan oranlarda antiviral direnç gözlenebilir. Genotipik olarak UL97 ve UL54 mutasyonları özellikle değerlendirilmelidir. Tedavide en az 3 gün gecikme viral yükte artışa sebep olabilir. Viral yükte 2 hafta ara ile 1log10 artış olması,viral yükte en az 3 haftaya rağmen >1 log 10 düşme olmaması, CMV hastalığı ve 2 hafta tedaviye rağmen semptomların kötüleşmesi durumunda direnç akla gelmelidir.

Sonuç olarak,CMV reaktivasyonu özellikle hematopoietik kök hücre nakli hastaları için nakil başarısını da etkileyen önemli bir sorundur. Profilaktik olarak letermovir kullanımının klinik olarak anlamlı CMV infeksiyon sıklığını azalttığı gösterilmiş ve FDA tarafından bu endikasyonda onaylanmıştır. İlk basamak tedavide gansiklovir, valgansiklovir, foskarnet tercih edilebilir, dirençli vakalarda ise maribavirin diğer antiviral tedavilere benzer veya üstün etkinliği olabileceğine dair çalışmalar bildirilmektedir.

Kaynaklar

1. Massoud R, Assi R, Fares E, Haffar B, Charafeddine M, Kreidieh N, Mahfouz R, Kanj SS, El Zakhem A, Kharfan-Dabaja M, Bazarbachi A, El Cheikh J. Cytomegalovirus reactivation in lymphoma and myeloma patients undergoing autologous peripheral blood stem cell transplantation. J Clin Virol. 2017;95:36-41. 61.
2. Schmidt-Hieber M, Labopin M, Beelen D, Volin L, Ehninger G, Finke J, Socié G, Schwerdtfeger R, Kröger N, Ganser A, Niederwieser D, Polge E, Blau IW, Mohty M. CMV serostatus still has an important prognostic impact in de novo acute leukemia patients after allogeneic stem cell transplantation: a report from the Acute Leukemia Working Party of EBMT. Blood. 2013;122(19):3359-64. 62.
3. Teira P, Battiwalla M, Ramanathan M, Barrett AJ, Ahn KW, Chen M, Green JS, Saad A, Antin JH, Savani BN, Lazarus HM, Seftel M, Saber W, Marks D, Aljurf M, Norkin M, Wingard JR, Lindemans CA, Boeckh M, Riches ML, Auletta JJ. Early cytomegalovirus reactivation remains associated with increased transplant-related mortality in the current era: a CIBMTR analysis. Blood. 2016;127(20):2427-38
4. Green ML, Leisenring W, Stachel D, Pergam SA, Sandmaier BM, Wald A, et al. Efficacy of a viral load-based, risk-adapted, preemptive treatment strategy for prevention of cytomegalovirus disease after hematopoietic cell transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 2012;18(11):1687-99.
5. Boeckh M, Ljungman P. How we treat cytomegalovirus in hematopoietic cell transplant recipients. Blood. 2009;113(23):5711-9.
6. van der Heiden PLJ, Kalpoe JS, Barge RM, et al. Oral valganciclovir as pre-emptive therapy has similar efficacy on cytomegalovirus DNA load reduction as intravenous ganciclovir in allogeneic stem cell transplantation recipients. Bone Marrow Transplant.2006;37:693-698.
7. Reusser P, Einsele H, Lee J, Volin L, Rovira M, Engelhard D, Finke J, Cordonnier C, Link H, Ljungman P; Infectious Diseases Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Randomized multicenter trial of foscarnet versus ganciclovir for preemptive therapy of cytomegalovirus infection after allogeneic stem cell transplantation. Blood. 2002;99(4):1159-64.
8. Marty F. A Phase 3 Randomized Study of Maribavir (MBV) Versus Investigator-Assigned Antiviral Therapy (IAT) for the Treatment (Tx) of Refractory/Resistant (R/R) Cytomegalovirus (CMV) Infection in Hematopoietic Cell Transplant (HCT) or Solid Organ Transplant (SOT) Recipients. In: The 2021 TCT Meetings Digital Experience; 2021. Abstract LBA2.
9. Maertens J,Cordonnier C, Jaksch P et al. Maribavir for preemptive treatment of cytomegalovirus reactivation.N Engl J Med 2019;381:1136-47.
10. Marty FM, Ljungman P, Chemaly RF, Maertens J, Dadwal S,Duarte RF,Hadier S, Ullman et al.Letermovir Prophylaxis for Cytomegalovirus in Hematopoietic-Cell Transplantation. N Engl J Med 2017;377:2433-44
11. Ljungman P, Deliliers GL, Platzbecker U, Matthes-Martin S, Bacigalupo A, Einsele H, 97 Ullmann J, Musso M, Trenschel R, Ribaud P, Bornhäuser M, Cesaro S, Crooks B, Dekker A, Gratecos N, Klingebiel T, Tagliaferri E, Ullmann AJ, Wacker P, Cordonnier C. Cidofovir for cytomegalovirus infection and disease in allogeneic stem cell transplant recipients. The Infectious Diseases Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Blood. 2001;97(2):388-92. 91.
12. El Chaer F, Shah DP, Chemaly RF. How I treat resistant cytomegalovirus infection in hematopoietic cell transplantation recipients. Blood. 2016;128(23):2624-2636. 92.
13. Blyth E, Clancy L, Simms R, Ma CK, Burgess J, Deo S, Byth K, Dubosq MC, Shaw PJ, Micklethwaite KP, Gottlieb DJ. Donor-derived CMV-specific T cells reduce the requirement for CMV-directed pharmacotherapy after allogeneic stem cell transplantation. Blood. 2013;121(18):3745-58

Yeni İlaçlar Döneminde Hepatit Profilaksisi

Prof. Dr. Mesut Akarsu
Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir

Hepatit B ile karşılaşmış bireylerde immunsupresyon durumu oluştuğunda Hepatit H reaktivasyonu (HBVr) görülebilir. Hepatit B reaktivasyonu çoğunlukla asemptomatiktir. Ancak bazı hastalarda halsizlik, iştahsızlık ve bulantı gibi semptomlar olabilir, ciddi alevlenmelerde ise sarılık, hepatik dekompensasyon ve hatta ölüm görülebilir.

HBVr en çok kemoterapi sırasında bildirilse de teorik olarak her türlü immunsüpresyonda HBV replikasyonu ve reaktivasyonu görülebilir. Kemoterapi alan HBsAg pozitif olgularda reaktivasyon riski %20-50 civarındadır. Çok sayıda ve daha güçlü immünsüpresif ilacın kullanıma girmesiyle HBVr insidansında artış gözlenmektedir.

HBV replikasyonunun temel olarak 3 fazı vardır.

Faz 1: HBV replikasyon artışı

- İmmün süpresyondan hemen sonra ani viral replikasyon
- HBeAg-negatif ise pozitifleşir.

Faz 2: Hepatik hasar

- Hepatoselüler hasar immün süpresyon kesilse de artar
- Aminotransferaz artar
- HBV DNA düşmeye başlar
- Ağır olgularda semptomlar ve sarılık ortaya çıkar.

Faz 3: İyileşme

- KC hasarı geriler
- HBV belirteçleri başlangıç seviyesine döner

Hbsag (-), anti hbc (+) olan immunsupresif tedavi alan hastalarda antiviral profilaksi nasıl yapılmalıdır?

- **Hastalar Düşük, Orta Ve Yüksek Risk Grubu Olarak Ayrılmalıdır**
- Yüksek risk grubu >%10 reaktivasyon riski olan,
- Orta risk grubu %1-10 arası reaktivasyon riski olan,
- Düşük risk grubu da <%1 reaktivasyon riski olan grubu

Yüksek risk grubu:

- HBsAG (+), ANTİ HBc (+) ya da HBsAG (-), ANTİ HBc (+) olan ve B hücre monoklonal antikoru olan ritüksimab, ofatumumab alan hastalar
- HBsAG (+), ANTİ HBc (+) olan ve antrasiklin türevi ilaç kullanan hastalar
- HBsAG (+), ANTİ HBc (+) olan günlük 10-20 mg orta doz kortikosteroid alan ya da 4 haftadan fazla yüksek doz (>20 mg) kortikosteroid alan hastalar
- Yüksek risk grubunda profilaksi önerilmektedir
- Profilaksi tedavi bitiminden sonra 6 ay daha devam etmelidir
- Ancak B hücre antikoru kullanan hastalarda önerilen süre 12 aydır.

Orta risk grubu

- HBsAG (+), ANTİ HBc (+) ya da HBsAG (-), ANTİ HBc (+) hastalarda
- TNF-ALFA inhibitörü (infilksimab,adalimumab)
- Sitokin ya da integrin intibitörü (abatacept, natalizumab ya da vedoluzimab)
- Tirozin kinaz intibitörü (imatinib, nilotinib)
- HBsAG (+), ANTİ HBc (+) hastalarda
- >4 hafta düşük doz (<10mg) kortikosteroid kullanan hastalar
- HBsAG (-), ANTİ HBc (+) hastalarda
- Günlük 10-20 mg orta doz kortikosteroid alan ya da 4 haftadan fazla yüksek doz (>20 mg) kortikosteroid alan hastalar
- Antrasiklin türevi ilaç kullanan hastalar
- Orta risk grubunda da profilaksi immunsupresif tedavi bitiminden sonra 6 ay daha devam etmelidir
- Uzun vadeli profilaksi kullanımı,özellikle reaktivasyon riski daha az olan HBsAg (-) hasta grubunda, maliyet ve etkinlik dengesi göz önüne alındığında tercihen yapılmamaktadır

Düşük risk grubu

- HBsAG (+), ANTİ HBc (+) ya da HBsAG (-), ANTİ HBc (+) hastalarda
- Klasik immunsupresif ilaç (azatiopurin,metotreksat)
- İntraartiküler kortikosteroid
- < 1 hafta herhangi bir doz kortikosteroid
- HBsAG (-), ANTİ HBc (+) hastalarda
- > 4 hafta düşük doz (<10mg) kortikosteroid alacak hastalar
- Düşük risk grubunda rutin profilaksi önerilmemektedir

Yeni ilaçlar ve HBV reaktivasyonu

Agent	Target	Use	Reports of Reactivation	Timing of Reactivation
Tocilizumab	IL-6	Rheumatoid arthritis Castleman disease	7 cases[a,40–44]	8 wk to 5 y
Mogamulizumab[45]	Anti-CCR4	T-cell leukemia and lymphoma	2 cases[b,45,46]	Following X cycles of CHOP and THP-CHOP
Brentuximab vedotin	CD30	Relapsed or refractory Hodgkin lymphoma and T-cell lymphoma	1 case[47]	
Abatacept	CTLA-4	Rheumatoid arthritis	17 cases[c,19,20,48,49]	
TACE[50,51]	HCC		80+ cases[d,52]	
Ibrutinib	IL2	B-cell non-Hodgkin lymphoma	4 cases[53,54]	5 mo
Ruxolitinib[55]	JAK1 JAK2	Myelofibrosis	1 case[56]	4 wk
Pomalidomide[57]	Angiogenesis	Multiple myeloma	1 case[e,57]	6 cycles
Bortezomib	T cells	Hematopoietic stem cell transplantation	11 cases[58–61]	1–3 y

Clin Liver Dis 23 (2019) 521–534

HBVr proflaksisinde önerilen İlaçlar:

- TDF(Tenofovir disoproxil fumarate)
- Entecavir
- TAF(tenofovir alafenamide)

HBVr proflaksisinde direnç oranları düşük, genetik bariyeri yüksek ilaçlar önerilmektedir. Tenofovir, Entecavir ya da TAF olmak üzere bu ilaçlardan birisi tercih edilebilir.

Sonuç Olarak;

- İmmunsupresif tedavi alacak hastalara hepatit B taraması yapılmalıdır.
- HBV reaktivasyonu bazen ciddi ve ölümcül sonuçlara neden olabilmektedir
- Reaktivasyon açısından yüksek ve orta risk grubuna proflaksi verilmesi uygundur.
- Proflaksi tenofovir, entecavir ya da tenofovir alafenamide ile yapılmalıdır.
- İmmunsupresif tedavi bittikten sonra hastalar takip edilmelidir.
- Yüksek risk grubunda tedavi sonrası en az 1 yıl TDV, ETV ya da TAF devam edilmelidir.
- Kronik hepatit B'li hastalarda tedavi(TDV, ETV ya da TAF) hiç kesilmemelidir.

Hemofili A Tedavisine Güncel Yaklaşımlar

Prof. Dr. Bülent Zülfikar
İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü, İstanbul

Öncelikle Hematoloji Kongresini organize eden Başkan ve tüm yönetim kuruluna, gönüllülere ve çalışanlara başarılarının devamını diler, bana bu konuşmayı yapma fırsatı verdikleri içinde teşekkür ederim.

Hemofili hakkında kısa bilgi

Pıhtılaşma sisteminde görev alan enzimler protein tabiatında olup üretilmeleri kromozomlar üzerinde bulunan ayrı ayrı genler tarafından kontrol edilmektedir. Bu proteinlerden Faktör VIII veya IX'un kalıtsal olarak eksikliği, yokluğu veya işlevinin bozuk olması sonucu ortaya çıkan pıhtılaşma bozukluklarına "Hemofili Hastalığı", faktör VIII'in eksikliğine Hemofili A, faktör IX'un eksikliğine ise Hemofili B denmektedir.

Modern tıpta ve ilaç endüstrisindeki tüm gelişmelere rağmen, hemofilik birey ve yakınları için hala pek çok zorluk söz konusudur. Bunlar;

- İlaçların damar yoluyla kullanılması,
- Eksik veya gecikmiş tedavi sonucunda karşılaşılması muhtemel hayati kanamalar, artropati adı verilen eklem hasarlarının oluşması,
- Bu risklerin bireylere ve ailelere yüklediği kaygı ve endişeler,
- Hayat kalitesinde düşüş,
- İnhibitör gelişmesi olarak sayılabilir.

Hemofili tedavisinde ilkeler

Hemofili ve benzeri kalıtsal kanama bozukluklarında ulaşmak istediğimiz hedef; hastalarımızın, hastalığın ve tedavinin ağırlığı altında ezilmemesi, mümkün olduğunca normal hayat yaşamalarıdır. Bunun içinde doğru tanı, güncel – modern tedavi ve düzenli takip basamaklarını çok iyi organize etmeli ve gerçekleştirmeliyiz. Burada da yardımcımız çeşitli ulusal ve uluslararası rehberlerdir.

İyi bir hemofili tedavisi için, hastalar ve hastaların ihtiyaçlarına öncelik verilmelidir. Klinikte başarı için; yüksek plazma faktör düzeyi elde etmek, kanama sayısını sıfırlamak, eklem sağlığını korumak ve psikolo-sosyal yönden güçlü olmalarını sağlamaktır. Böylece okula gitmeleri, iş sahibi olmaları, aile kurmaları ve spor dahil olmak üzere sosyal hayatın içinde olmaları mümkün olabilecektir.

Hemofili tedavisinde olanaklar

Günümüzde; hemofili tedavisinin köşe taşı hala faktör preparatlarıyla replasman yapılmasıdır. Bu sayede hem kanamadan ölümler, hem de sakatlığa neden olan kronik hemofilik artropati önlenmektedir. Evde tedavi olanaklarının yaygınlaşmış, viral hastalık geçişleri önlenmiş, geçmişte bir rüya olan fenotipik kür günümüzde konuşulur hale gelmiştir.

Ancak replasman tedavisiyle enjeksiyonların tekrarlanması, hastalar için bezdirici olmakta, tedavi giderleri de sigorta sistemlerine aşırı yük bindirmektedir. Ayrıca neden olduğu inhibitörler, kanamaların önlenmesini ve sonuçların mükemmelliğini bozmuştur.

Dünya ülkelerde hemofili dahil kalıtsal kanama sıklığı hemen hemen her 5000 kişinin 1'inde görülmektedir. İngiltere, Fransa ve Belçika'da bu sayılar göçler nedeniyle daha fazladır. Hastalara hizmet veren hemofili tedavi merkezleri ve ilgili uzmanların varlığı da oldukça önemlidir. Ülkemizin yaklaşık 83 milyon nüfusunda Hemophiline 2015 verilerine göre yaklaşık 6000 hemofili hastası bulunmaktadır. Ayrıca 2500 kadar nadir faktör eksikliği olanlar ve 1200 kadar da von Willebrand Hastaları kaydedilmiştir.

Hemofili A tedavisi

Hemofili A tedavisinde 1970'den beri plazma kaynaklı ürünler kullanılmaktadır. Öncesinde taze dondurulmuş plazma ve kriyopresipitat vardı. Günümüzde piyasada çeşitli endüstri kuruluşunun ürettiği 20'ye yakın plazma kaynaklı faktör VIII preparatı vardır. Bunların yarılanma ömrü 12 saat civarındadır. Kanamalarda 50 IU/kg, profilaktik olarak haftada 2-3 kez 25-40 IU/kg kullanılmaktadır.

İlk kez 1992'de kullanıma giren standart yarı ömürlü (SHL) rekombinant kaynaklı faktör VIII'lere 2014'den itibaren yarı ömrü uzatılmış (EHL) rekombinant faktörler de eklenmiştir. Günümüzde Kogenate FS – Refacto AF – Advate – Novoeight – Afstyla – Nuviq – Kovaltry, SHL rekombinant faktörlerden bilinenlerdir. Bunlarında hem yarılanma ömürleri, hem de kullanım dozları plazma kaynaklı faktör konsantreleri ile aynıdır.

Elocta/Eloctate – Jivi – Adynovate/Adynovi – Esperoct – BIVV001 ise EHL rekombinant faktör VIII konsantreleridir. Bunların yarı ömürleri 18 saate kadar ulaşmakta bu nedenle profilaktik olarak haftada 2 kez aynı dozlarda kullanılmaları yeterli olmaktadır. Kanamalarda ise; 40 – 60 IU/kg/doz olarak tekrarlanmaktadır. Bu ürünlerin elde edilmesinde; Konjugasyon (faktörün ana gövdesi polietilen glikolle birleştirilmektedir), Füzyon Protein oluşturma (faktörün yarı ömrünü, albüminin standart yarı ömür düzeyine ulaştırmak için rekombinant albümin ile füzyon yapılmaktadır), **Füzyon** (faktör VIII'i immünoglobulin G1 – Fc reseptörüyle kaynaştırarak ve daha uzun süre dolaşımda tutarak Faktör VIII'i korumak) yöntemleri kullanılmaktadır.

Halen piyasada 4 EHL rekombinant FVIII vardır. Yarı ömürleri 1,4 – 1,7 kez daha uzun ise de, EHL-rFIX'lara olan kısa kalmaktadır. Bunun nedeni olarak FVIII klirensinin, değiştirilmeyen VWF klirensine bağımlılığı ile ilgilidir. Bu sorunu çözmek için yapılan çalışmalar Sobi/Sanofi işbirliği ile yeni bir molekülün geliştirilmesi ile oldukça heyecan verici boyut kazanmıştır. BIV001 olarak bilinen bu yeni ürünün haftada 1 kez kullanılması yeterli görülmekte, klinik (faz 2 ve 3) çalışmaları devam etmektedir. Benim merkezimde bu çalışmaya 4 hasta ile katılmıştır.

Maalesef EHL ürünler ülkemizde piyasaya verilememiş olup sadece klinik araştırmalarda olan hastalar tarafından kullanılmaktadır. Benim merkezimde EHL-rFVIII ürünlerle klinik çalışmalara katılan 11 hemofili A olgusu bulunmakta, 2 hasta Afstyla, 8 hasta Adynovate, 1 hastada Elocta kullandılar. Hastalarımın enjeksiyon sayıları ve kanamaları azaldı. Eklemler sağlıkları oldukça iyi seyretti. Maalesef PUP çalışmasına aldığım 3 hastadan 1'inde inhibitör gelişti ve çalışmayı terk etti. İlave olarak 4 olgumuz da yeni olarak BIVV001 kullanmaya başlamışlardır.

Yeni geliştirilen faktörlerin üstünlüğünde aşağıdaki özellikler dikkate alınmaktadır;

- Yıllık kanama sayısı (ABR)
- Ağrı (lokal veya genel)
- Hastanın tedaviye uyumu (Compliance)
- Eklem sağlığı
- Hastanın günlük aktivite durumu
- Hayat kalitesi (QoL)

Rekombinant ürünler, plazma kaynaklı ürünlere göre virüs nakli açısından daha güvenilirdirler ve üretilmeleri için (insan plazması gerektirmediği için) ham madde temini daha kolaydır.

Geliştirilen rekombinant EHL ürünler ise, SHL ürünlere göre pek çok yönden başarılı bulundular. Yüksek plazma düzeyine ulaşmaları, eklem kanamalarını azaltması sayesinde eklem sağlığı ve hayat kalitesinde artış sağladılar. Ayrıca; enjeksiyon sayısının azalması, hastanın tedaviye uyumunu artırması, böylece günlük aktivitelerinde artış sağlaması da olumlu olarak dikkat çekmektedir.

Faktör VIII tüketimi

Ülkemizde yıllar içinde faktör tüketimi düzenli olarak artmaktadır. Türkiye tüm hastalarına ilaçlarını sosyal güvenlik şemsiyesi altında ücretsiz veren 10 ülkeden biridir, 25 yıl önce (1997) 0,2 IU/kişi başı olan tüketim 2014'de 3,4 IU/kişi başı; 2020'de ise 4,6 IU/kişi başı olmuştur. Önceleri plazma kaynaklı ürünler lehine olan tüketim, rekombinant ürünler lehine genişlemiş ve 2020'de %50/%50 rekombinant / plazma kaynaklı faktör VIII olarak eşitlenmiştir.

Benim merkezimin verilerine gelince; kayıtlı 710 hastamın dağılımı; Hemofili A= 430; Hemofili B= 84; vWD= 132; Nadir faktör eksiklikleri= 64 şeklindedir. Merkezimiz EHC ve EAHAD tarafından sertifikalanmıştır. Merkezimizde 2013- 2020 yıllarında yazdığımız reçetelerde faktör VIII tüketimi 5,6 – 12,3 milyon olarak değişmektedir. Burada da rekombinant ürünlerin ağırlığı giderek artmaktadır. Plazma ve rekombinant kaynaklı ürünlerin tüketimi 2016'da eşit olmuş, sonrasında ise rekombinant ürünler lehine değişmiştir. 2018 ve 2019 yıllarında erişkin hastalarımızın bize müracaatları idari olarak kısıtlandığı için o dönemde tüketim azalmıştır. Bu sorun 2019 sonuna doğru çözülmüş, tekrar merkezimizden reçete edilen faktör VIII miktarı 10 milyon IU üzerine çıkmıştır. Dağılım ise %60 kadar rekombinant ürünlere doğru evrilmiştir.

Faktör olmayan tedaviler

Faktör VIII Mimetikler – Emisizumab - Bispesifik monoklonal antikor (ACE910):

Pıhtılaşma şemasında hasarlı bölgedeki fosfolipid yüzeyde faktör VIII mimetik ajan olarak etki göstermektedir. Bir ucuyla aktifleşen faktör IX'a, diğer ucuyla faktör X'a (FXa) bağlanarak köprü oluşturmaktadır. Emisizumab 1,5mg/kg/doz-haftada bir veya 3mg/kg/doz-2 haftada bir veya 6mg/kg/doz-ayda bir derialtı (SC) olarak kullanılabilmekte ve yarı ömrü 28,3- 34,4 güne kadar uzamaktadır. İlk kez ABD'de 2017 yılında ruhsat alan Emicizumab (EMC) ile yapılan 4 çalışma aşağıdaki gibidir.

HAVEN 1 - Adults & Adolescents with Inhibitors n= 113 (Oldenburg J et al. NEJM; 2017)

HAVEN 2 - Paediatric pts with Inhibitors n= 63 (Young G et al. Blood; 2019)

HAVEN 3 - Adults & Adolescents without Inhibitors n= 150 (Mahlangu J et al. NEJM; 2018)

HAVEN 4 - Adults & Adolescents with/without Inhibitors n= 48 (Pipe S et al. Lancet Haematol; 2019)

Çalışmalar hemofili A olgularında EMC'nin oldukça başarılı olduğunu göstermiştir. Hem çocuk, hem erişkin, hem inhibitörü bulunan, hem de bulunmayan Hemofili A olguları bu ilaçla daha konforlu bir döneme geçmişlerdir. Kanama önleyici olmaktan ziyade profilaktik amaçla kullanılmaktadır. Hastalar araya giren kanamalarda ve/veya cerrahi girişimlerde bilinen faktör VIII konsantrelerine ihtiyaç duymaktadırlar. İnhibitörü bulunan hemofililerde ise bu amaçla rekombinant faktör VII (rFVIIa) konsantresi ile araya girilmektedir. Diğer etkili ajan olan aktifleşmiş protrombin kompleksi (aPCC) tromboz riski nedeniyle özellikle evde kullanımda tercih edilmemektedir. Bahsi geçen çalışmalarda her ne kadar ABR sıfır olmamışsa da oldukça düşük (çocuklarda=0,3; erişkinlerde= 2,9) kalmıştır. İlaç özellikle inhibitörü bulunan hemofili A olgularında çok yararlı olmakta ve hayatlarını kolaylaştırmaktadır. Bu başarılı sonuçlar nedeniyle gerek inhibitörü bulunan, gerek bulunmayan hemofili A olgularını bilinen faktör VIII ve/veya baypass ilaçlarla yaptıkları profilaksiyi sonlandırıp, EMC kullanmaya geçmektedirler. Özellikle yeni tanı hemofili A olgularının profilaksilerinde yeni bir seçenek olarak sunulmakta ve başarıyla olguları kanamadan korumaktadır. Nitekim çok yakınlarda HAVEN 7 PUPS / MTPs adıyla 0-12 aylık olgular için çalışma başlatılmıştır.

Bu tedavide önemli bir sorun tedavinin laboratuvar testleriyle ölçülmesidir. Bunun için aPTT gibi geleneksel testler, one stage FVIII ve inhibitör ölçümleri güvenilir olmamaktadır. Kromojenik yöntemlerin kullanılması gerekmektedir. Ülkemizde 2019'da ruhsat almasına rağmen SGK geri ödenecek ürünler listesine girmediği için hastalarımız tarafından rutin olarak kullanılamamaktadır.

Doku Faktörü Yolağı İnhibitörü blokajı yapan monoklonal antikorlar (Anti-TFPI):

TFPI; trombin üretimi üzerinde etkili olarak Doku Faktörü + Faktör VIIa bileşkesi ile protrombinaz kompleksi (FXa) sınırlayıcı-düzenleyici rol oynayan serin proteaz inhibitördür. Hemofiliklerde trombin üretimi zaten yetersizdir ve pıhtı kalıcı olmamaktadır. İnvitro ve invivo testleri yapılan ürüne ilişkin ilk klinik calışma 2015'de yayınlanmıştır. Önemli bir yan etki veya nötralizan antikor gelişmesi olmadığı, doza bağımlı olarak artan oranda prokoagulan etkisi olduğu görülmüştür. Yarı ömrü uzun olan bu ilac,

hem inhibitörü bulunan hem de bulunmayan hemofili A ve hemofili B olgularında, SC olarak uygulanmaktadır. Klinik çalışmalar uzun suredir devam etmektedir. Ancak ortaya çıkan yan etkileri nedeniyle Bayer firması tarafından geliştirilen molekülün çalışması durdurulmuş, NovoNordisk firması tarafından geliştirilen ürünün klinik çalışması sürdürülmektedir. Pfizer firması tarafından geliştirilen benzer molekül ise, haftada bir kullanılmakta, faz 3 çalışmaları devam etmektedir.

Fitusiran - Antitrombin (AT) 3 blokajı yapan monoklonal antikor (ALN-AT3):

RNA interferens teknolojisi ile üretilen bu ürün (siRNA) hemostaz icin gerekli olan trombin üretimini kısıtlayan AT'nin karaciğerde üretimini azaltarak etkili olmaktadır. Yapılan faz I/II çalışmada ilaç, ağır hemofili A ve B olgularına SC yolla, haftada bir 50µg/kg/iki ayda bir kullanılarak trombin düzeylerinde artış sağlamaktadır. Halen Sanofi firması tarafından desteklenen ve bizim merkezimizin de içinde olduğu 5 ayrı faz III klinik çalışma başarıyla devam etmektedir. İlaca bağlı önemli bir yan etki görülmemiş, nötralizan antikor gelişmemiştir.

Mim8- 2. jenerasyon bispesifik monoklonal antikor:

Emisizumab'a benzer etki göstermekte, ondan 15 kat daha etkin pıhtı oluşması sağlamaktadır. Halen NovoNordisk firması tarafından desteklenen, haftada ve 2 haftada bir SC yolla uygulanan çalışma devam etmektedir.

Serpin PC

Cilt altına uygulanan rekombinant faktörler: Henüz klinik çalışmaları süren bu ürünlerin avantajı; yarı ömürlerinin uzun olması, immünojenitesinin az olması, hem inhibitörü olan hem de olmayan hemofili A ve B olgularının kullanılabiliyor olmasıdır. Bir çoğunun lisans alarak, piyasaya verilebilmesi için çalışmalar devam etmektedir.

Gen tedavisi:

Monojenik oldukları için hemofili A ve B olguları gen tedavisi için tıbben ideal hastalıklar olarak kabul edilir. Çoğunlukla vektör olarak adeno- ilişkili virus (AAV) kullanılarak karaciğerde faktör üretilmesine çalışılmaktadır. Son 10 yılda, önce hemofili B olgularında >%5 IU kalıcı FIX üretimi, sonrada hemofili A olgularında >%40 IU faktör VIII üretimi başarılmıştır. Kalıcı fonksiyonel kür olarak kabul edilen bu tedavilerle; anti-AAV antikorlarının oluşması ve buna bağlı olarak tedavinin tekrarlanması ihtiyacı, potansiyel mutajenik etki, karaciğer kanseri riski yok sayılamamakta, başarılı olan olgularda dahi sonraki nesillere hemofili geni geçişi devam etmektedir.

Gen Düzeltme (Editing):

Bu yöntem gerçek kür sağlamayı hedeflemektedir. Exvivo -uyarılmış pluripotent kök hücre (iPSC) temelli gen düzeltme yapılması istenmektedir. Hayvan çalışmaları tamamlanmış, gönüllülerde uygulanır hale gelmiştir.

Sonuç olarak;

- Hemofili ve diğer kalıtsal kanama bozuklukları (KKB) tedavi edilmezse kanama nedeniyle eklem hasarı ve sakatlıklar meydana gelmektedir.
- 40 yılı aşkın süredir uyguladığımız tedavilerin kanamayı durdurmakta ise de istenmeyen yan etkileri de (viral bulaşma, inhibitör oluşumu, uyumsuzluk) vardır.
- Hemofili A başta olmak üzere tüm KKB için Replasman Tedavisi hala esas uygulamadır.
- Son 5 yılda; hemofili tedavisinde büyük gelişmeler olmuştur.
- Yine de; daha az sorun için çok daha fazla özen gösterilmeli, hemofili tedavi eden merkezlerin ve ilgili uzmanların sayılarının artması gerekmektedir.

Kaynaklar

1. Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, et al. Guidelines for the Management of hemophilia. Haemophilia. 2013;19:e1-47.

2. Iorio A, Skinner MW, Clearfield E, et al. Core outcome set for gene therapy in haemophilia: Results of the coreHEM multistakeholder project. Haemophilia. 2018; 24:e167-e172.
3. White GC, Rosendaal F, Aledort LM, et al. Definition in hemophilia. Recommendation of the scientific subcommittee on factor VIII and factor IX of the scientific and standardization committee of the Inter national Society on Thrombosis and Haemostasis. Thromb Haemost. 2001;85:560.
4. Olivieri M, Kurnik K, Pfluger T, Bidlingmaier C. Identification and long-term observation of early joint damage by magnetic resonance imaging in clinically asymptomatic joints in patients with haemophilia A or B despite prophylaxis.Haemophilia. 2012;18:369-74.
5. Zulfikar B, Koc B, Gumustas I, Zulfikar H. Persons with hemophilia of generation Y and their relatives attitudes and expectations from treatment. Clin App Thromb/Hemost. 2021; 27: 1-6. DOI: 10.1177/10760296211000131
6. Oldenburg J et al. Emicizumab Prophylaxis in Hemophilia A with Inhibitors. N Engl J Med 2017; 377:809-818.
7. Young G et al. A multicenter, open-label phase 3 study of emicizumab prophylaxis in children with hemophilia A with inhibitors. Blood (2019) 134 (24): 2127–2138.
8. Mahlangu J et al. Emicizumab Prophylaxis in Patients Who Have Hemophilia A without Inhibitors. N Engl J Med 2018; 379:811-822.
9. Pipe S et al. Efficacy, safety, and pharmacokinetics of emicizumab prophylaxis given every 4 weeks in people with haemophilia A (HAVEN 4): a multicentre, open-label, non-randomised phase 3 study. Lancet Haematol. 2019 Jun;6(6):e295-e305.
10. Nugent D, Kalnins W, Querol F, et al. Haemophilia 2015; 21:e26–e38.2
11. Mancuso ME et al. The changing treatment landscape in haemophilia: Lancet 2021; 397: 630
12. Koç B, Zülfikar B. Inherited Rare Factor Deficiencies: Single-centre Experience. Meandros Med Dent J 2021;22:1-6

47. ULUSAL HEMATOLOJİ KONGRESİ

Bildiri Özetleri

Başkanın Seçtikleri

Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

BS-01 Referans Numarası: 229

YAŞLI HODGKİN LENFOMA HASTALARINDA SAĞ KALIMI ÖNGÖRDÜREN YENİ BİR PUANLAMA; THD LENFOMA AKADEMİSİ ÇALIŞMA GRUBU

Özgür Mehtap[1], Tayfur Toptaş[2], Sinan Dal[3], Güray Saydam[4], Hakkı Onur Kırgızlar[5], Mehmet Ali Uçar[6], Atakan Tekinalp[7], Ozan Salim[8], Fahir Özkalemkaş[9], Funda Pepedil[10], Emrah Kılıçaslan[11], Meltem Olga Atay[12], Tahir Darçın[3], Fatma Keklik Karadağ[4], Ufuk Demirci[5], Ünal Ataş[8], Vildan Gürsoy[9], Fatma Geçgel[2], Volkan Karakuş[13], Meral Uluköylü Mengüç[1], Elif Birtaş Ateşoğlu[12], Işık Atagündüz[2], Fevzi Altuntaş[3], Ahmet Burhan Ferhanoğlu[12]

[1]Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi
[2]Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi
[3]SBÜ A. Yurtaslan Ankara Onkoloji Hastanesi
[4]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
[5]Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi
[6]Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
[7]Konya Meram Üniversitesi Tıp Fakültesi
[8]Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi
[9]Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
[10]Adana Şehir Hastanesi
[11]SBÜ Sultan 2. Abdülhamid Han Hastanesi
[12]Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi
[13]SBÜ Antalya Eah

Giriş: Yaşlı Hodgkin lenfoma (YHL), 60 yaş ve üzeri hastalarda hastalığın görülmesi olarak tanımlanmaktadır. Bugün hala bu hasta grubunda, genç hastalara göre yaşam süresi ve tedavi yanıtları düşüktür. YHL hastalarının hastalık seyrini belirlemede ve buna göre tedavi planlamada belirsizlikler devam etmektedir. Kaynaklarda yaşlı hastaların sağkalımlarını öngörücü bulgular tanımlanmamıştır. Gerek hastalıkla ilgili gerekse hasta ile ilgili değişkenlere bağlı olarak bu hasta grubunun tedavi yanıtlarının genç hastalara göre daha kötü olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada bu hasta grubunun verileri geriye dönük olarak incelenmiştir ve sağ kalımı belirleyen etmenlerin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Geriye dönük dosya taraması ile veriler toplanmıştır. Puanlama amacı ile validasyon ve derivasyon grupları rastgele seçilmiştir. Tek değişkenli analiz ile anlamlı çıkan veriler (p<0,25), çok değişkenli analiz ile incelenmiştir. Puanlama amacı ile farklı modellemeler kullanılmıştır. Modeller, klinik önemi, etki büyüklüğü ve ayırt edici gücü olan en yüksek sayıda aday değişken ile oluşturulmuştur. İlk modellerde p değeri 0.25'ten küçük olan sekiz gösterge test edildi. En yüksek p değerine sahip göstergeler aşamalı olarak hariç tutulmuştur (Tablo 1). Nihai modelleme ile 12 ayda genel sağkalımın bağımsız öngörücüleri belirlenmiştir (HEDEL12 [Hodgkin's lymphoma early death in elderly within 12 months]). Son Cox modelindeki beta katsayıları, her gösterge için bireysel puanlarını belirlemek için kullanılmıştır.

Bulgular: 13 merkezden 200 YHL hastası verileri incelendi (Tablo2). Ortanca takip süreleri, derivasyon ve validasyon grupları için sırasıyla 38 (aralık: 1-157) ve 29 (aralık: 1-173) aydı. Takipler 12 ay ile sınırlandırıldığında ve bu zaman noktasında hayatta kalan tüm hastalar sansürlendiğinde, 12 aylık genel sağkalım oranları derivasyon ve validasyon grupları için sırası ile %76,6 (%95 GA: %67,9 ila %83,2) ve %82,2 (%95 GA: %71,7) idi. Derivasyon grubunda 119 hastanın 30'unda (%25.2) ölüm veya toksisite nedeniyle planlanan tedavi tamamlanamadı (Tablo2). Nihai model, 12 ayda genel sağkalımın bağımsız öngörücüleri olan beş gösterge içeriyordu: 65 yaşından büyük yaş, kadın cinsiyet, düşük albümin seviyeleri (<3,5 g/dL) ve iki seviyede ECOG performans puanları - ECOG 1-2 ve 3-4 (Tablo 3). Bu beş göstergenin puanlarını içeren tablo (HEDEL12) Şekil 1'de gösterilmiştir.

Yeni puanlama sisteminin derivasyon grubunda tahmini öngörücü başarımı Harrel'in C-istatistikleri ile 0.69 tespit edildi. Derivasyon grubunda 120 hastanın 104'ünde HEDEL12 puanlaması 0 ila 4 puan arsında değişirken, 16 hastanın puanı daha yüksekti. Yüksek puana (5 veya 6 puan) sahip olmak, 12 ay içinde artan ölüm riski ile ilişkilendirildi (HR: 10.07, %95 GA: 4.70 ila 21.59, p<0.001). Ortanca genel sağkalıma düşük puanlı hastalarda ulaşılamamışken, yüksek puanlı hastalarda ortanca genel sağkalım 5.4 (4.2-7.8) ay saptandı. (Şekil 2).

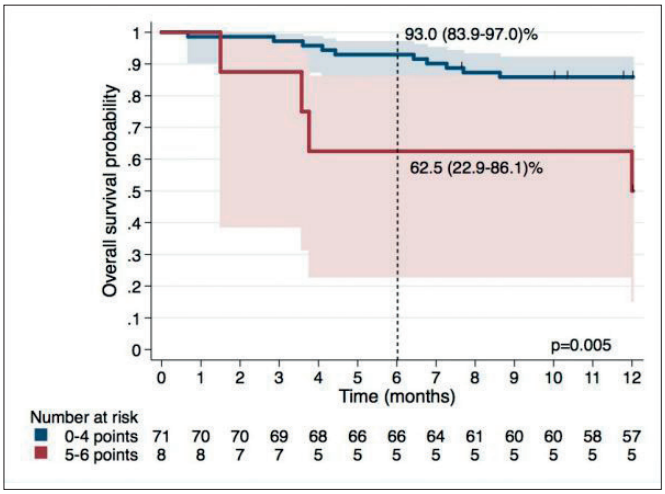
Yeni puanlama sisteminin validasyon grubunda tahmini öngörücü başarımı Harrel'in C-istatistikleri ile 0.60 tespit edildi. 79 hastanın 8'inde HEDEL12 puanı 5 ila 6 puan ile yüksek tespit edildi. Daha yüksek puan daha kötü bir sonuçla ilişkilendirildi (HR: 4,57, %95 GA: 1,43 ila 14,61, p=0,01). HEDEL12 puanı yüksek olan hastalarda ortanca sağkalım 12 aydı (%95 GA: ulaşılmadı). Ancak risk puanı düşük olan grupta ortanca sağkalıma ulaşılamadı (Şekil 3).

Sonuç: YHL hastalarında ilk 12 ay içinde hastalık veya toksisite ilişkili ölümler sıktır. HEDEL12 puanlama sistemi YHL hastalarında sağ kalımı belirlemede öngörücürdür. Yüksek puanlı hastalarda geleneksel tedavi yerine farklı yaklaşımlar düşünülmesi gerekmektedir.

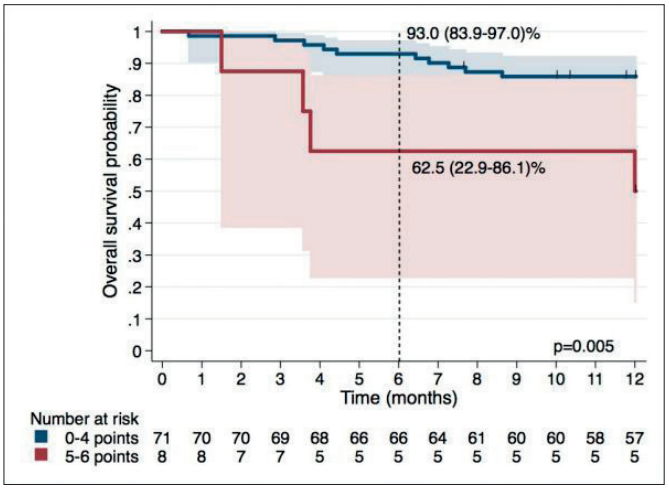
Anahtar Kelimeler: Yaşlı Hodgkin lenfoma, sağkalım, puanlama

Tablo 1. Hodgkin lenfomalı yaşlı hastalarda ilk 12 ay içinde erken ölümün öngörülmesi için HEDEL12 puanı

Parameter	Puan
Yaş >65 yıl	1
Kadın cinsiyet	1
Düşük Albümin seviyesi	1
ECOG 1-2	2
ECOG 3-4	3
0-4 puan: düşük erken ölüm riski	
5-6 puan: yüksek erken ölüm riski	



Şekil 2



Şekil 3.

Tablo 1. 12 ayda sağkalmayı öngören çok değişkenli analizlerle model oluşturma

Göstergeler	*Beta-coefficient*	*SE*	*HR*	*95% CI*	*P*
Model 1					
Yaş >65 yıl	0.84	0.47	2.32	0.93-5.79	0.07
Kadın cinsiyet	1.07	0.43	2.91	1.25-6.80	0.01
Düşük Albümin seviyesi	0.93	0.45	2.53	1.06-6.11	0.04
ECOG 1-2	2.02	1.04	7.55	0.98-58.30	0.05
ECOG 3-4	2.58	1.10	13.25	1.53-114.73	0.02
İleri evre	0.50	0.56	1.65	0.55-4.94	0.37
Ekstranodal tutulum	0.40	0.48	1.49	0.58-3.81	0.40
Sedimentasyon ≥50 mm/h	0.11	0.43	1.12	0.48-2.61	0.80
Hemoglobin ≥10.5 g/dL	-0.01	0.47	0.99	0.39-2.49	0.98
Model 2					
Yaş >65 yıl	0.96	0.46	2.62	1.06-6.49	0.04
Kadın cinsiyet	1.08	0.41	2.94	1.32-6.53	0.008
Düşük Albümin seviyesi	0.88	0.41	2.41	1.09-5.36	0.03
ECOG 1-2	2.03	1.03	7.65	1.01-57.76	0.05
ECOG 3-4	2.61	1.09	13.65	1.62-115.11	0.02
İleri evre	0.50	0.54	1.66	0.57-4.79	0.35
Ekstranodal tutulum	0.42	0.44	1.51	0.64-3.59	0.35
Model 3					
Yaş >65 yıl	0.88	0.46	2.42	0.99-5.95	0.05
Kadın cinsiyet	1.05	0.40	2.85	1.30-6.27	0.009
Düşük Albümin seviyesi	0.98	0.40	2.66	1.22-5.78	0.01
ECOG 1-2	2.07	1.03	7.89	1.04-59.49	0.04
ECOG 3-4	2.63	1.09	13.93	1.65-117.52	0.02
İleri evre	0.71	0.50	2.01	0.76-5.31	0.16

Tablo 2. Hastaların genel özellikleri

Göstergeler		*Derivasyon Grubu (N=121)*		*Validasyon Grubu (N=79)*	*P*
	Nderiv		Nvalid		
Tedavi öncesi klinik göstergeler					
Yaş	121	67.0 (60.0-90.0)	79	68 (60.0-91.0)	0.27
Erkek, n (%)	121	66 (54.6)	79	54 (68.4)	0.051
Ekstranodal tutulum, n (%)	121	34 (28.1)	79	18 (22.8)	0.40
Bulky hastalık, n (%) Bulky hastalık, n (%) B semptomu, n (%) Dalak tutulumu, n (%) ECOG 2-4, n (%) Komorbidite, n (%) ≥2 komorbidite Erken evre, kötü riskli, n (%) İleri evre, IPS≥4, n (%) Histolojik alt tip , n (%) Karma hücreli Noduler sklerozan Lenfositten zengin Lenfositten fakir	121	12 (9.9)	79	11 (13.9)	0.39
B semptomu, n (%)	121	69 (57.0)	79	42 (53.2)	0.59
Dalak tutulumu, n (%)	121	40 (33.1)	79	12 (15.2)	0.005
ECOG 2-4, n (%)	121	41 (33.9)	79	23 (29.1)	0.48
Komorbidite, n (%)	121	73 (60.3)	79	60 (76.0)	0.02
≥2 komorbidite	121	26 (21.5)	79	16 (20.3)	0.83
Erken evre, kötü riskli, n (%)	121	22 (18.2)	79	13 (16.5)	0.54
İleri evre, IPS≥4, n (%)	121	36 (29.8)	79	28 (35.4)	0.54
Histolojik alt tip , n (%)	103		69		
Karma hücreli		45 (43.7)		25 (36.2)	
Noduler sklerozan		37 (35.9)		29 (42.0)	
Lenfositten zengin		14 (13.6)		11 (15.9)	
Lenfositten fakir		7 (6.8)		4 (5.8)	
Tedavi öncesi laboratuvar göstergeler					
LDH, ULN, n (%)	121	35 (28.9)	79	44 (55.7)	<0.001
Sedimentasyon, mm/h	119	45 (4-166)	79	51 (3-140)	0.74
Lökosit x103/µL	121	7.6 (2.0-21.2)	77	7.6 (1.2-20)	0.71
Lenfosit x103/µL	121	1.4 (0.4-22.7)	77	1.5 (0.2-4.9)	0.26
Hemoglobin g/dL	121	11.2 (7.2-16.9)	78	11.4 (7.8-16.4)	0.12
Albumin <3.5 g/dL, n (%)	120	44 (36.7)	79	23 (29.1)	0.27
Tedavi ilişkili göstergeler					
1.basamak tedavi	121		79		
ABVD		110 (90.9)		70 (88.6)	
AVD		10 (8.3)		8 (10.1)	
Tedavisiz		1 (0.8)		1 (1.3)	
Uygulanan kemoterapi sayısı	118		78		
1-2		15 (12.7)		9 (11.5)	
3-4		36 (30.5)		8 (10.3)	
5-6		67 (56.8)		61 (78.2)	
Tedavi tamamlanmayan, n (%)	119	30 (25.2)	76	11 (14.5)	0.07
Bleomisin toksisitesi, n (%)	110	32 (29.1)	70	19 (27.1)	0.78
G-CSF desteği, n (%)	121	51 (42.2)	79	62 (78.5)	<0.001
Radyoterapi, n (%)	121	20 (16.5)	79	18 (22.8)	0.27

Tablo 3. 12 ayda sağkalımı öngören son model

Değişkenler	*Beta-coefficient*	*SE*	*HR*	*95% CI*	*P*
Yaş >65 yıl	0.93	0.46	2.54	1.04-6.20	0.04
Kadın cinsiyet	1.06	0.40	2.88	1.31-6.34	0.009
Düşük Albümin seviyesi	0.97	0.39	2.64	1.22-5.71	0.01
ECOG 1-2	2.14	1.03	8.48	1.13-63.56	0.04
ECOG 3-4	2.74	1.08	15.55	1.86-129.96	0.01

■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

BS-02 Referans Numarası: 413

ÇOK MERKEZLİ TÜRKİYE MULTİPL MYELOM KAYIT ÇALIŞMASI - İKİ BASAMAĞA KADAR TEDAVİ ALMIŞ HASTA VERİLERİNİN ANALİZİ

Ömür Gökmen Sevindik[1], Zübeyde Nur Özkurt[2], Can Boğa[3], Sevgi Kalayoğlu Beşışık[4], Yıldız İpek[5], Ayfer Gedük[6], Aybüke Harmandalı[7], Ayşe Salihoğlu[8], Handan Haydaroğlu Şahin[9], Mehmet Sönmez[10], Filiz Vural[11], Olga Meltem Akay[12], Meltem Kurt Yüksel[13], Senem Maral[14], Ömer Ekinci[15], Onur Hakkı Kırkızlar[16], Atakan Tekinalp[17], Nazlı Demir[18], Mustafa Merter[15], Güray Saydam[11], Itır Şirinoğlu Demiriz[19], Figen Noyan[20], Mesut Ayer[21], İnci Alacacıoğlu[22], Zeynep Arzu Yeğin[2], Mutlu Kasar[3], Metban Mastanzade[4], Güner Hayri Özsan[22]

[1]İstanbul Medipol Üniversitesi Uluslararası Tıp Fakültesi
[2]Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
[3]Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Adana Hastanesi
[4]İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi
[5]Dr. Lütfi Kırdar Kartal Şehir Hastanesi
[6]Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi
[7]İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi
[8]İstanbul Üniversitesi -Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
[9]İstanbul Üniversitesi -Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
[10]Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi
[11]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
[12]Koç Üniversitesi Hastanesi
[13]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
[14]Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi
[15]Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi
[16]Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi
[17]Meram Üniversitesi Tıp Fakültesi
[18]İstanbul Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi
[19]İstanbul Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi
[20]Başkent Üniversitesi Hastanesi Araştırma ve Uygulama Merkezi
[21]Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul
[22]Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi

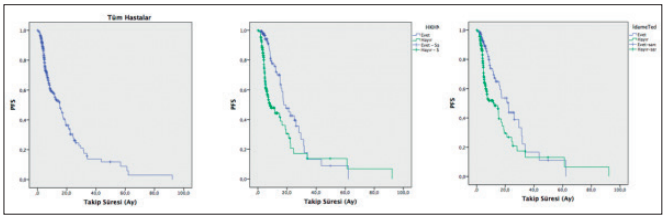
Giriş ve Amaç: Multipl Myelom sık görülen hematolojik habis hastalıklardan olup, tüm kanserlerin yaklaşık %1'ini oluşturmaktadır. Özellikle son yıllarda geliştirilen yenilikçi seçeneklerin de katkısı ile tedavi başarısı artmış ve sağkalım ciddi anlamda uzamıştır. Ülkemiz özelinde ne yazık ki yeteri genişlikte gerçek yaşam deneyimi oldukça sınırlı olup, hastalarımızın hem demografik özellikleri hem de sunulan tedavi seçenekleri ve bu seçenekler ile elde edilebilen yanıt ve sağkalımları ile ilgili hakim olabildiğimiz kıyas kabul eder iyi yapılandırılmış veri bütünü yokluğu önemli bir klinik karşılanmamış ihtiyacı ortaya koymaktadır. Bu karşılanmamış ihtiyaca binaen, derneğimiz bünyesinde çok merkezli ileriye dönük "Türkiye Multipl Myelom Kayıt Çalışma'mızın" temelleri atıldı ve hayata geçirildi. Çalışmamızda amacımız ülkemiz sathında çok merkezli bir alt yapı ile geniş bir hasta grubunda, iki basamağa kadar tedavi almış myelom tanılı hastalarımızın demografik özelliklerini, tedavi detaylarını ve tedavi sonlanımlarını sunmaktır.

Yöntem: Türkiye Miyelom Kayıt Çalışması projesine kayıt edilmiş bir veya iki sıra tedavi almış hastalar analiz edilerek demografik bilgiler, tanı ve tedavi sırasındaki hastalık ilişkili parametreleri ve tedavi sonuçları sunuldu. Çalışmaya başlanmadan önce etik kurul ve TİTCK onayı alındı.

Bulgular: Çalışmaya toplam 532 hasta çalışmaya dahil edildi, hastaların %44'ü kadın ve medyan tanı yaşı 63 (30-106) idi. Hastaların %47.7'si IgG miyelomdu. ISS sınıflamasına göre hastaların %20.4'ü ISS 1, 34.7'si ISS 2 ve kalan %44.9'u ISS 3 olarak evrelenmişti. Hastaların %7.1'inde del 17p, t(4;14), t(14;16) veya t(14;20) sitogenetik anomalisi olup yüksek sitogenetik riskli olarak tanımlanmıştı. İlk sıra tedavide en sık kullanılan protokol %76.5 ile bortezomib siklofosfamid deksametazon kombinasyonu (VCD) olup, VCD'yi sırası ile %8.8 bortezomib deksametazon (VD), %7.1 bortezomib lenalidomid ve deksametazon kombinasyonu (VRd) takip etmekteydi. VCD, VD ve VRd hasta gruplarında yanıt oranları sırası ile %87.6, %63.3 ve %92.0 olarak gerçekleşmişti. İlk sıra tedavide progresyonsuz sağ kalım (PFS) tüm hastalarda 15.3 ay, yüksek doz kemoterapi ile otolog hematopoietik kök hücre nakli (OKHN) gerçekletirilen hastalarda 17.8 ay, OKHN gerçekleştirilememiş hastalarda da 8.4 ay (p<0.01) olarak elde edilmişti. Uygulanan tedavilerde PFS, VRD, VCD ve VD'de sırası ile 21.1 ay, 15.3 ay ve 7.6 aydı (p=0.08). İdame tedavilerinde tek başına lenalidomid, lenalidomid ve deksametazon kombinasyonu, tek başına bortezomib kullanımı sırası ile %23.6, %62.7, %2.7 olarak hesaplandı. İlk sıra tedavi sonrası PFS, idame tedavi alanlarda 22.2 ay iken, idame tedavi almayanlarda 12.2 ay idi (HR:0.532, p=0.01, CI95% 0.359-0.790). İkinci sıra tedavide %34.8 ile Rd en çok tercih edilen tedavi olup, VRd %17.8, Carfilzomib bazlı tedaviler %16.3, VCD %8.1 idi.

Sonuç: Bu çalışmanın ana amacı Türkiye'deki miyelom hasta popülasyonunun klinik parametrelerini ve demografik özelliklerini ortaya koymak ve tedavi patternleri hakkında bilgi vermek, ilk sıra tedavi yanıtlarını ve ilk progresyonu ortaya koymak olduğundan genel sağ kalım hesaplanmamıştır. İlk sıra tedavi sonrası PFS diğer gerçek yaşam çalışmalarına göre düşüktür. Bu düşüklüğün ilk indüksiyon tedavisinde artık tüm ileri myelom ekollerinde standart yaklaşım haline gelen proteazom inhibitörü, immünmodülatuar ajan ve deksametazon kombinasyonunun veri setimizde daha az kullanılan seçenek olması ile ilintili olduğunu düşünmekteyiz. Sonuçlarımız özellikle uygun hastalarda OKHN destekli yüksek doz kemoterapinin ve hemen her hastada idamenin önemini vurgular niteliktedir. Bu çalışmadan elde edilen sonuçların mevcut standart tedavi seçeneklerinin onay ve geri ödemesinde faydalı olacağını umut etmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Miyelom, Kayıt, Çalışması, PFS, Türkiye



Şekil 1. Progresyonsuz Sağ Kalım

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

BS-03 Referans Numarası: 114

TÜRKİYE'NİN İLK AKADEMİK CAR-T HÜCRE (ISIKOK-19) FAZ 1/2 ÇALIŞMA SONUÇLARI

Ebru Erdoğan[1], Koray Yalçın[2, 3], Aslıhan Sezgin[1], Cansu Hemşinlioğlu[3], Utku Seyis[3], Derya Dilek Kançağı[3], Cihan Taştan[3], Bulut Yurtsever[3], Raife Dilek Turan[3], Didem Çakırsoy[3], Selen Abanuz[3], Deniz Sargın[4], Hüseyin Saffet Beköz[4], Ali İhsan Gemici[4], Mutlu Arat[5], Burhan Ferhanoğlu[6], Ebru Pekgüç[6], Serdar Örnek[6], Deram Büyüktaş[6], Siret Ratip[1], Ercüment Ovalı[3]

[1]Acıbadem Altunizade Hastanesi Erişkin Kemik İliği Nakil Ünitesi, İstanbul
[2]Bahçeşehir Üniversitesi Tıp Fakültesi Medicalpark Göztepe Hastanesi Pediatrik Kemik İliği Nakil Ünitesi, İstanbul
[3]Acıbadem Labcell Hücresel Tedaviler Merkezi, İstanbul
[4]Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi Erişkin Hematoloji, İstanbul
[5]İstanbul Florence Nightingale Hastanesi Erişkin Hematoloji, İstanbul
[6]Vkv Amerikan Hastanesi Erişkin Hematoloji, İstanbul

Giriş: Relaps/refrakter lenfoma ve lösemilerde standart tedavilere yanıt oranları beklenen oranların altında seyretmektedir. Özellikle CD19 antijeni poztif akut lenfoblastik lösemi (ALL) ve non-hodgkin lenfoma (NHL) hastalarında kimerik antijen reseptör (CAR-T) hücre tedavileri yüksek yanıt oranlarıyla umut vaat eden tedaviler olarak öne çıkmaktadır.

Bu çalışmada amaç; Acıbadem Labcell hücre laboratuvarı tarafından üretilen ülkemizin ilk akademik CAR-T (ISIKOK-19) hücre ürününün Faz I/II çalışma sonuçlarının değerlendirilmesidir.

Metod: Bu klinik çalışma (NCT04206943) kapsamında Acıbadem Altunizade Hastanesi Erişkin Hematopoetik Kök Hücre Nakli Bölümünde Ekim 2019 – Temmuz 2021 tarihleri arasında CD19 antijeni pozitif olan relaps ALL ve NHL tanılı toplam 9 hastaya CAR-T hücre (ISIKOK-19) tedavisi uygulanması planlanmıştır.

Tüm hastaların aferez işlemleri Acıbadem Altunizade Hastanesi Aferez Ünitesinde yapılmıştır. Lökoferez sonrası CAR-T hücre (ISIKOK-19) üretimi ise Acıbadem Labcell Laboratuvarlarında GMP şartlarında gerçekleştirilmiş ve tüm kalite kontrol testleri Acıbadem Labmed Laboratuvarlarında tamamlanmıştır.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 9 hastanın birinde CAR-T hücre üretimi başarısız olmuştur, bir hastanın CAR-T hücre üretimi devam ederken hasta kaybedilmiştir, ve geriye kalan 7 hastaya CAR-T hücreler sorunsuz şekilde infüze edilmiştir. Hastaların karakteristik özellikleri ve tıbbi süreçleri Tablo-1'de özetlenmiştir.

Çalışmada kullanılan hücresel ürünlerin ortalama ekspansiyon zamanı 10,5 gün (9-12) olarak gerçekleşmiştir. Hücrelerin CAR pozitiflik oranı %35,2 (%21-%87) olarak tespit edilmiştir. Sitotoksisite potansiyeli açısından değerlendirildiğinde CD19+ hücreleri elimine etme kapasiteleri ortalama %87 (%83-%92) olarak gözlenmiştir.

Çalışma grubunu oluşturan hastalara öncesinde çoklu kemoterapi ve radyoterapi rejimleri uygulanmıştı. Hastalardan 4'ü CAR-T hücre tedavisi öncesinde allojenik kök hücre nakli, 2'si ise otolog kök hücre nakli olurken sadece bir hastaya CAR-T öncesinde nakil uygulanmamıştı. Lösemi hastalarından 2'sinde tedavi öncesi ekstramedüller tutulum da vardı. Lenfoma hastalarından 3'ünde ise tedavi öncesi bulky hastalık mevcuttu.

Uygulanan CAR-T hücre tedavisi sonucunda 2 hastada tam yanıt, 3 hastada kısmi yanıt ve 2 hastada ise progresif hastalık izlendi. CAR-T hücre tedavisi sonrası hastaların 3'ünde CRS (2'sinde Grade 2, birinde ise Grade 1), ve 2'sinde ise CRES (her ikisi de Grade 1) gelişmiştir. Grade 2 CRS gelişen bir hastaya tocilizumab, Grade 2 CRS ve Grade 1 CRES birlikte gelişen hastaya ise hem tocilizumab hem de steroid uygulanması gerekmiştir (Tablo-2).

Tedavi sonrası tam yanıt alınan 2 lösemi hastasından birisi CAR-T (ISIKOK-19) hücre tedavisinden 4 ay sonra tam remisyondayken allojenik kök hücre nakline yönlendirilmiştir. Diğer hasta ise tedavi sonrası 3. ayında tam remisyonda takip edilmektedir. Kısmi yanıt izlenen 3 lenfoma hastasından 2'sinde takip sırasında hastalık progresyonu izlenmiş ve alınan biyopsilerde CD19 negatif relaps gözlenmiştir. Diğer lenfoma hastası ise kısmi yanıtlı olarak izlendiği tedavi sonrası 2. ayda COVID-19 pnömonisi nedeniyle kaybedilmiştir.

Tartışma: Akademik CAR-T (ISIKOK-19) hücre üretimi bir hasta hariç diğer tüm hastalarda kalite kontrol testlerini geçerek başarılı olmuştur. Bu çalışmaya öncesinde yoğun tedaviler almış, ağır bir hasta grubu dahil edilmiş olmasına karşın yanıt oranları literatür ile uyumludur. Hiçbir hastada tedaviye bağlı ağır toksisite izlenmemiştir. Lenfoma hastalarında yanıt sonrası hastalığın CD19 negatif şekilde progrese olması bugün için tüm dünyada CAR-T hücre tedavilerinin en büyük problemini oluşturmaktadır. Ekstramedüller tutulumu olan lösemi hastalarında elde edilen tam yanıt önem taşımaktadır. Ülkemizin ilk akademik CAR-T (ISIKOK-19) hücre tedavi sonuçları etkinlik ve toksisite oranlarıyla umut vaat etmektedir.

Anahtar Kelimeler: CAR-T Hücre, Lösemi, Lenfoma

Tablo 1. CAR-T Hücre Tedavisi Uygulanan Hastaların Karakteristik Özellikleri

Hasta	*Yaş/ Cinsiyet*	*Hastalık*	*Önceki Tedaviler*	*Köprü Tedavisi*	*CAR-T Dozu (Toplam)*	*Yanıt*	*Toksisite*
H1	52/E	DBBHL (Bulky)	RT,CHOP, R-Hyper CVAD, Ibrutunib Allo-HSCT	Radyoterapi	5x106/kg	Kısmi	CRES G1
H2	22/K	ALL (+ekstramedüller)	ALL-IC BFM 2009, RT FLAG-IDA Allo-HSCT	Yok	6,4x106/kg	Tam	CRS G2
H3	31/K	ALL	Hyper CVAD Allo-HSCT	Vinkristine Steroid	4,5x106/kg	Yok	Yok
H4	57/K	DHL	R-Bendamustine, ESHAP, GEMOX Oto-HSCT	Radyoterapi	4,8x106/kg	Yok	Yok
H5	39/E	DBBHL (Bulky)	R-EPOCH-R, R-ICE, RT, Nivolumab, GDP Oto-HSCT	Yok	4x106/kg	Kısmi	CRS G1
H6	54/E	DBBHL (Bulky)	R-CHOP, ICE	Yok	7,3x106/kg	Kısmi	Yok
H7	20/E	ALL (+ekstramedüller)	Hyper CVAD, FLAG IDA Allo-HSCT	Yok	4x106/kg	Tam	CRS G2 CRES G1

Tablo 2. Hastalığa Göre CAR-T Hücre Tedavi Sonuçları

Tanı	*Hasta Sayısı*	*Tedavi Alan Hasta Sayısı*	*Köprü Tedavisi Alan Hasta Sayısı*	*Toplam Yanıt*	*Tam Yanıt*	*Kısmi Yanıt*	*Yanıtsız*	*Toksisite*
ALL	5	3	1	%67	2 (%67)	-	1 (%33)	2 CRS (%67)
NHL	4	4	2	%75	-	3 (%75)	1 (%25)	2 (%50) (1 CRS, 1 CRES)

Transfüzyon Tıbbı / Aferez / Hücre İşlenmesi

BS-04 Referans Numarası: 242

SAĞLIKLI TÜRKÖK GÖNÜLLÜLERİNDE KÖK HÜCRE MOBİLİZASYONU İÇİN G-CSF UYGULAMASI: TEK DOZ MU YOKSA BÖLÜNMÜŞ DOZ MU DAHA İYİ?

İbrahim Ethem Pınar[1], Vildan Özkocaman[1], Fahir Özkalemkaş[1], Himmet Durgut[2], Tuba Ersal[1], Vildan Gürsoy[3], Bahar Dakiki[4], Cumali Yalçın[1], Bedrettin Orhan[1], Ömer Candar[1], Rıdvan Ali[1]

[1]Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı
[2]T.c. Sağlık Bakanlığı, Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, Türkiye Kök Hücre Koordinasyon Merkezi
[3]Uşak Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı
[4]Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Giriş ve Amaç: Günümüzde allojenik transplantasyon için kemik iliği yerine periferik kan progenitör hücreleri kullanılmaktadır.

Ülkemizde allojenik hematopoetik kök hücre tedarik sürecini, uluslararası alanda önde gelen akredite bir kemik iliği doku bilgi bankası olan Türkiye Kök Hücre Koordinasyon Merkezi (TÜRKÖK) yürütmektedir.

Sağlıklı TÜRKÖK gönüllülerine vericiden kaynaklanan zorunluluk veya lojistik nedenlerle 5 gün süreyle günde 10 µ/kg/gün tek doz veya 5 µ/kg/12 saatlik bölünmüş doz olmak üzere periferik kan hücre mobilizasyonu için iki farklı subkutan G-CSF programı uygulanmıştır.

Bu çalışmada; her iki gruptaki yan etkiler, kullanılan G-CSF ile mobilizasyon işleminin sonunda toplanan üründeki CD34 pozitif hücre sayımı ve ürün ile vericiye ait faktörler arasındaki ilişki araştırılmak istenmiştir.

Bulgular: Çalışma 2015-2021 yılları arasında Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde 142 sağlıklı donör ile yapılmıştır. Tüm vericilerden prosedürden önce yazılı onam alınmıştır. Tüm donörlere onuncu G-CSF dozu sabah 06:00'da yapılıp 2 saat sonra periferik kan kök hücre aferez işlemi başlanmıştır.

Donörlerin yaşları 19 ile 52 arasında değişmekte olup ortalama 33,72±8,13'dir. Vericilerin %28,2'si (n=40) kadın, %71,8'i (n=102) erkektir.

Tek ve bölünmüş doz G-CSF yapılma durumuna göre olguların yaş, cinsiyet, kilo, vücut kitle indeksi, yan etki, analjezi ihtiyacı, kullanılan G-CSF dağılımı ve perifer CD34+ hücre sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Bölünmüş doz G-CSF yapılan olguların ağrı süresi ve toplanan üründeki CD34+ hücre sayısı, tek doz G-CSF yapılan olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir.

Tek doz G-CSF alan olguların lökoferez ile işlenen kan volümü ve toplanan ürün volümü, bölünmüş doz G-CSF alan olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek iken kilogram başına düşen kök hücre sayısı anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır.

Tek ve bölünmüş doz G-CSF alma durumuna göre olguların başlangıç ve lökoferez öncesi WBC, NEU, RBC, HB, PLT ve mononükleer lökosit ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur.

Tek doz G-CSF alan olguların lökoferez öncesi WBC ve NEU değerleri, bölünmüş doz G-CSF alan olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük iken lökoferez öncesi mononükleer lökosit değerleri anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır.

Uygulanan G-CSF analoğuna göre olguların yaş, cinsiyet, kilo, vücut kitle indeksi, perifer CD34+ hücre sayısı, toplanan ürün CD34+ hücre sayısı ve

lökoferez ile işlenen kan volümü ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Tevagrastim alan olgularda yan etkiler, ağrı süreleri ve analjezi ihtiyacı olma oranı, Filgrastim alan olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır.

Tevagrastim alan olguların toplam işlenen kan volümü değerleri, Filgrastim alan olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır.

G-CSF analoğuna göre olguların başlangıç ve lökoferez öncesi WBC, NEU, RBC, HB, PLT ve mononükleer lökosit ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur.

Sonuç ve Tartışma: Bu çalışma; mobilizasyon için G-CSF'nin bölünmüş doz olarak verilmesinin, günde tek doz vermeye kıyasla önemli ölçüde daha yüksek bir CD34+ hücre verimi ile sonuçlandığını göstermektedir.

Sağlıklı donörlerde G-CSF'nin subkutan uygulamadan 2-8 saat sonra maksimum serum konsantrasyonuna ulaştığı gösterilmektedir. G-CSF'nin 3-4 saatlik kısa eliminasyon yarı ömrü nedeniyle, günde iki kez uygulanması CD34+ hücre hasadını iyileştirebilir. Ayrıca G-CSF ile stimülasyondan sonra G-CSF serum seviyelerinin kinetik çalışmaları, bölünmüş dozda günde tek doza göre daha yüksek bir seviyeye işaret etmektedir.

Sonuç olarak; günde bir kez 10 µg/kg yerine günde iki kez 5 µg/kg G-CSF verilmesi önerilebilir. Bu uygulama daha yüksek bir CD34+ hücre verimine yol açmaktadır. Ayrıca toksisite ile maliyeti artırmadan daha az aferez prosedürü içermektedir.

Anahtar Kelimeler: Kök Hücre, Mobilizasyon, G-CSF, Tek Doz, Bölünmüş Doz

Tablo 1. G-CSF Olma Durumuna Göre Tanımlayıcı Özelliklerin Karşılaştırmaları

		Toplam	Tek doz (n=59)	Bölünmüş doz (n=83)	p
Perifer CD34+ hücre sayısı (µl)	*Ort±Ss*	126,74±113,54	123,34±147,28	129,16±82,52	[b]*0,187*
	Medyan(Min-Maks)	104 (7-1147)	102 (18-1147)	108 (7-464)	
Toplanan Üründe CD34+ hücre sayısı (µl)	*Ort±Ss*	2150,92±1073,78	1907,85±867,28	2323,70±1173,81	[b]*0,048**
	Medyan(Min-Maks)	1904 (193-5875)	1870 (610-4504)	1984 (193-5875)	
Lökoferez ile işlenen kan volümü (ml)	*Ort±Ss*	9245,02±2250,28	9785,50±2345,48	8740,57±2050,77	[a]*0,012**
	Medyan(Min-Maks)	9204 (4761-15876)	9503 (4894-15214)	8727 (4761-15876)	
Toplam ürün volümü (ml)	*Ort±Ss*	263,56±88,65	296,61±91,15	240,06±79,31	[a]*0,001***
	Medyan(Min-Maks)	250 (110-640)	280 (120-640)	220 (110-504)	
Kilo başına düşen ürün miktarı (x10⁶/kg)	*Ort±Ss*	11,60±10,21	9,08±5,17	13,39±12,35	[B]*0,023**
	Medyan(Min-Maks)	8,0 (1,9-77,2)	7,3 (3,2-27,9)	8,2 (1,9-77,2)	

[a]*Student-t Test*

[b]*Mann Whitney U Test*

**p<0,05* **p<0,01*

Tablo 2. G-CSF Olma Durumuna Göre Karşılaştırmalar

		Toplam	Tek doz (n=59)	Bölünmüş doz (n=83)	p
Perifer CD34+ hücre sayısı (µl)	*Ort±Ss*	126,74±113,54	123,34±147,28	129,16±82,52	[b]*0,187*
	Medyan(Min-Maks)	104 (7-1147)	102 (18-1147)	108 (7-464)	
Toplanan Üründe CD34+ hücre sayısı (µl)	*Ort±Ss*	2150,92±1073,78	1907,85±867,28	2323,70±1173,81	[b]*0,048**
	Medyan(Min-Maks)	1904 (193-5875)	1870 (610-4504)	1984 (193-5875)	
Lökoferez ile işlenen kan volümü (ml)	*Ort±Ss*	9245,02±2250,28	9785,50±2345,48	8740,57±2050,77	[a]*0,012**
	Medyan(Min-Maks)	9204 (4761-15876)	9503 (4894-15214)	8727 (4761-15876)	
Toplam ürün volümü (ml)	*Ort±Ss*	263,56±88,65	296,61±91,15	240,06±79,31	[a]*0,001***
	Medyan(Min-Maks)	250 (110-640)	280 (120-640)	220 (110-504)	
Kilo başına düşen ürün miktarı (x10⁶/kg)	*Ort±Ss*	11,60±10,21	9,08±5,17	13,39±12,35	[B]*0,023**
	Medyan(Min-Maks)	8,0 (1,9-77,2)	7,3 (3,2-27,9)	8,2 (1,9-77,2)	

[a]*Student-t Test*

[b]*Mann Whitney U Test*

**p<0,05* **p<0,01*

Tablo 3. Uygulanan G-CSF Programına Göre Kan Parametrelerinin Karşılaştırmaları

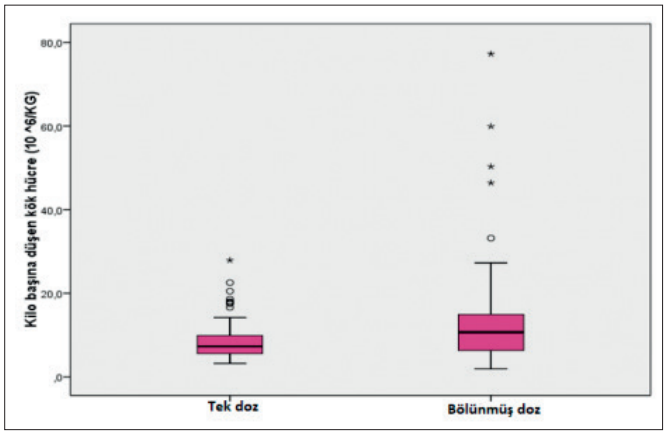
		Toplam	Tek Sefer (n=59)	Çift Sefer (n=83)	p
Başlangıç WBC (mm³)	*Ort±Ss*	8059,9±2025,8	8082,4±1937,9	8043,4±2100,06	[a]*0,912*
	Medyan (Min-Maks)	7670 (4280-16300)	7700 (4390-12540)	7660 (4280-16300)	
Lökoferez Öncesi WBC (mm³)	*Ort±Ss*	52428,54±16179,01	484444,07±13605,7	55442,44±17364,50	[a]*0,012**
	Medyan (Min-Maks)	51060 (18430-107300)	48590 (18430-76040)	53725 (18430-107300)	
Başlangıç NEU (mm³)	*Ort±Ss*	4527,62±1431,6	4592,4±1297,71	4479,46±1530,06	[b]*0,458*
	Medyan (Min-Maks)	4268 (2186-12200)	4308 (2186-7926)	4180 (2280-12200)	
Lökoferez Öncesi NEU (mm³)	*Ort±Ss*	43826,27±15032,09	39523,71±12275,17	47080,77±16145,96	[a]*0,003***
	Medyan (Min-Maks)	42000 (7687-91860)	38200 (7687-63000)	45220 (13860-91860)	
Başlangıç RBC (mm³)	*Ort±Ss*	5007,87±531,73	5038,28±553,96	4970,38±514,98	[a]*0,342*
	Medyan (Min-Maks)	4990 (3760-6910)	5090 (3760-6240)	4960 (3820-6910)	
Lökoferez Öncesi RBC (mm³)	*Ort±Ss*	4827,28±727,09	4829,48±976,58	4825,64±469,97	[b]*0,064*
	Medyan (Min-Maks)	4890 (450-6420)	5030 (450-6290)	4825 (3940-6420)	
Başlangıç HB (mm³)	*Ort±Ss*	14,22±1,59	14,13±1,68	14,27±1,52	[a]*0,604*
	Medyan (Min-Maks)	14,4 (9,5-17,4)	14,4 (9,5-17,1)	14,4 (10,3-17,4)	
Lökoferez Öncesi HB (mm³)	*Ort±Ss*	13,93±1,48	13,94±1,67	13,91±1,33	[a]*0,915*
	Medyan (Min-Maks)	14,1 (10,3-17,7)	14,4 (10,3-17,7)	13,95 (10,4-16,1)	
Başlangıç PLT (mm³)	*Ort±Ss*	239141,61±54568,26	243943,1±60183,88	235616,46±50152,08	[a]*0,379*
	Medyan (Min-Maks)	230300 (134000-404000)	235650 (146100-404000)	227000 (134000-352000)	
Lökoferez Öncesi PLT (mm³)	*Ort±Ss*	202100,58±53176,49	211530,17±56624,89	194967,95±49594,25	[a]*0,071*
	Medyan (Min-Maks)	201000 (71100-378000)	210700 (94580-378000)	196550 (71100-292800)	
Başlangıç Mononükleer Lökosit (mm³)	*Ort±Ss*	0,39±0,076	0,39±0,06	0,40±0,085	[a]*0,567*
	Medyan (Min-Maks)	0,4 (0,1-0,6)	0,4 (0,2-0,5)	0,4 (0,1-0,6)	
Lökoferez Öncesi Mononükleer Lökosit (mm³)	*Ort±Ss*	0,14±0,52	0,15±0,06	0,13±0,045	[a]*0,006***
	Medyan (Min-Maks)	0,15 (0,05-0,5)	0,15 (0,05-0,5)	0,1 (0,05-0,2)	

[a]*Student-t Test* [b]*Mann Whitney U Test* **p<0,05* ***p<0,01*

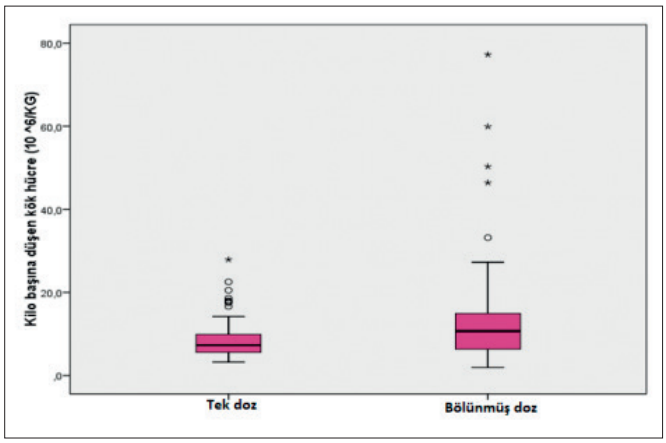
Tablo 4. G-CSF Analoğuna Göre Karşılaştırmalar

		Filgrastim (n=106)	Tevagrastim(n=36)	p
Yaş (yıl)	*Ort±Ss*	34,02±8,36	32,86±7,48	[a]*0,463*
	Medyan(Min-Maks)	33 (19-52)	33 (20-48)	
Cinsiyet; *n(%)*	**Kadın**	28 (26,4)	112 (33,3)	[a]*0,425*
	Erkek	45 (73,6)	24 (66,7)	
Kilo	*Ort±Ss*	81,12±15,77	77,05±13,53	[a]*0,168*
	Medyan(Min-Maks)	83 (50-119)	77,8 (53-102)	
Vücut Kitle İndeksi	*Ort±Ss*	26,83±4,02	25,53±4,15	[a]*0,102*
	Medyan(Min-Maks)	27,1 (16,3-36,8)	25,9 (17,7-33,9)	
Yan Etki; *n(%)*	**Var**	21 (18,9)	23 (63,9)	[a]*0,001***
	Yok	85 (80,2)	13 (36,1)	
Analjezi ihtiyacı; *n(%)*	**Var**	20 (18,9)	23 (63,9)	[a]*0,001***
	Yok	86 (81,1)	13 (36,1)	
Ağrı Süresi (gün)	*Ort±Ss*	2,15±1,35	3,17±1,3	[b]*0,013**
	Medyan(Min-Maks)	2 (1-5)	3 (1-5)	
Perifer CD34+ hücre sayısı (µl)	*Ort±Ss*	111,34±63,25	172,08±192,61	[b]*0,094*
	Medyan(Min-Maks)	94 (7-329)	121,5 (34-1147)	
Toplanan Üründe CD34+ hücre sayısı (µl)	*Ort±Ss*	2148,54±1064,55	2157,92±1115,83	[b]*0,905*
	Medyan(Min-Maks)	1915 (193-5875)	1883 (620-4824)	
Lökoferez ile işlenen kan volümü (ml)	*Ort±Ss*	9353,14±2414,7	9004,75±1841,48	[a]*0,443*
	Medyan(Min-Maks)	9214 (4761-15876)	9158 (5475-12826)	
Toplam ürün volümü (ml)	*Ort±Ss*	254,95±88,8	288,89±84,37	[a]*0,047**
	Medyan(Min-Maks)	247 (110-504)	300 (170-640)	

[a]*Student-t Test* [b]*Mann Whitney U Test* **p<0,05* ***p<0,01*



Şekil 1. G-CSF Analoğuna Göre Kan Parametrelerinin Karşılaştırması



Şekil 2. Kilo balına düşen kök hücre sayınının gruplara göre dağılımı

İnfeksiyon ve Destek Tedaviler

BS-05 Referans Numarası: 404

KANSERLİ ÇOCUKLARDA TÜRKİYE'DE İLK DALGA SONRASI COVİD-19 ENFEKSİYONU: TPOG VE TPHD ÇALIŞMASI

Rejin Kebudi[1], Deniz Tuğcu[2], Nilgün Kurucu[3], Nurşah Eker[4], Dilek İnce[5], Elif Güler Kazancı[6], Gülnur Tokuç[4], Hüseyin Tokgöz[7], Emre Çeçen[5], Betül Sevinir[8], Ömer Vural[9], Ahmet Koç[4], Bilgen Işık[6], Ayşe Şimşek[7], Melek Erdem[8], Buket Kara[10], Hülya Uzel[11], Fatih Erbey[12], Utku Aygüneş[13], Betül Çakır[14], Gülay Sezgin[15], Doğan Köse[16], Defne Tuncel[17], Tuğba Bedir Demirdağ[18], Fikret Asarcıklı[12], Barboros Şahin Karagün[13], Çağlar Çıtak[19], İbrahim Kartal[20], Cengiz Canpolat[21], Tekin Aksu[22], Aykan Özgüven[23], Murat Elli[24], Kamuran Karaman[25], Dilvin Çelik Ateş[26], Can Acıpayam[27], Ersin Töret[28], Zeynep Karakaş[2], Emine Türkkan[29], Sema Büyükkapu Bay[1], Ülker Koçak[30], Metin Çil[17], Ayça Yozgat[31], Özlem Tüfekçi[32], M Fatih Orhan[33], Canan Albayrak[34], Hasan Fatih Çakmaklı[35], Davut Albayrak[36], Hilal Susam Şen[37], Zafer Bıçakçı[38], Namık Özbek[31], Ayper Somer[39], Ateş Kara[40]

[1]İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü, Pediatrik Hematoloji-Onkoloji
[2]İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Pediatrik Hematoloji-Onkoloji
[3]Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Onkoloji
[4]Marmara Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Pediatrik Hematoloji-Onkoloji
[5]Dokuz Eylül Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü, Pediatrik Onkoloji
[6]Bursa Yüksek İhtisas Hastanesi, Pediatrik Hematoloji-Onkoloji
[7]Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Pediatrik Hematoloji-Onkoloji
[8]Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Onkoloji
[9]Gazi Üniversitesi, Pediatrik Onkoloji
[10]Selçuk Üniversitesi, Pediatrik Onkoloji
[11]Dicle Üniversitesi, Pediatrik Hematoloji-Onkoloji
[12]Koç Üniversitesi, Pediatrik Hematoloji-Onkoloji
[13]Acıbadem Adana Hastanesi, Pediatrik Hematoloji-Onkoloji-Kemik İliği Transplantasyonu
[14]Bezmialem Vakıf Gureba Üniversitesi, Pediatrik Hematoloji-Onkoloji
[15]Çukurova Üniversitesi, Pediatrik Onkoloji
[16]Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Hematoloji-Onkoloji
[17]Sağlık Bakanlığı Adana Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Pediatrik Hematoloji-Onkoloji
[18]Gazi Üniversitesi, Pediatrik Enfeksiyon Hastalıkları
[19]Mersin Üniversitesi, Pediatrik Onkoloji
[20]Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Pediatrik Onkoloji
[21]Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Altunizade,Pediatrik Hematoloji-Onkoloji
[22]Hacettepe Üniversitesi, Pediatrik Hematoloji
[23]Celal Bayar Üniversitesi, Pediatrik-Onkoloji
[24]İstanbul Medipol Üniversitesi, Pediatrik Hematoloji- Onkoloji
[25]Van 100. Yıl Üniversitesi, Pediatrik Hematoloji-Onkoloji
[26]Malatya İnönü Üniversitesi, Pediatrik Hematoloji-Onkoloji
[27]Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Pediatrik Hematoloji Onkoloji
[28]Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Pediatrik Hematoloji-Onkoloji
[29]Sağlık Bakanlığı Prof.dr.cemil Taşcıoğlu Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Pediatrik Hematoloji-Onkoloji
[30]Gazi Üniversitesi, Pediatrik Hematoloji
[31]Sağlık Bakanlığı Ankara Şehir Hastanesi, Pediatrik Hematoloji-Onkoloji
[32]Dokuz Eylül Üniversitesi, Pediatrik Hematoloji
[33]Sakarya Üniversitesi, Pediatrik Hematoloji-Onkoloji
[34]Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Hemat
[35]Ankara Üniversitesi, Pediatrik Hematoloji-Onkoloji
[36]Samsun Medikal Park Hastanesi, Pediatrik Hematoloji
[37]Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Onkoloji
[38]Sağlık Bakanlığı Göztepe Prof Dr Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi, Pediatrik Hematoloji-Onkoloji
[39]İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Pediatrik Enfeksiyon Hastalık
[40]Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Enfeksiyon Hastalık

Amaç: Kanserli çocuklar, sağlıklı yaşıtlarına göre COVID-19 için daha yüksek risk altındadır. Ülke çapında Haziran 2020 tarihine kadar 51 kanser vakasını değerlendirdiğimiz çalışmanın ardından yapılan bu çalışmanın amacı, Türkiye'de ilk dalga sonrası kanserli çocuklarda mevcut COVID-19 durumunu değerlendirmektir.

Bulgular: Hastaların ortanca yaşı 99 (1-242) aydı, %56'i erkekti, %47'si hematolojik maligniteler, %53'ü solid tümörler tanısıyla izlenmekteydi. PCR pozitifliği 256 hastada (%89) mevcuttu, 31'i klinik-radyolojik bulgular ve temas ile olası vakalardı. Aile içi COVİDli kişi ile temas hastaların %31'inde mevcuttu. Hastaların 118'i (%41) aseptomatik, 84'ü (%30) hafif, 44'ü (%15) orta, 29'u(%10) ağır/kritik hastalık olarak izlenmekteydi, multisistem inflamatuar sendrom (MIS-C) 10 hastada (%4) gelişti, 29 hastanın yoğun bakım ihtiyacı olmuştu. En yaygın başvuru bulguları ateş ve öksürük idi. En

sık tutulan sistem solunum sistemiydi. Radyolojik olarak doğrulanan pnömoni hastaların %30,7'sinde mevcuttu. Merkezi sinir sistemi, hematopoetik, gastrointestinal, kas-iskelet sistemi ve çoklu sistem tutulumu sırasıyla %5,6, %3,9, %3,3, %1.7 ve %3 olarak bulundu. Hastaların %65'inde kemoterapiye ara verildi. Tedavi Sağlık Bakanlığı'nın önerdiği şekilde yapıldı. COVID-19'a bağlı ölüm oranı %9 olarak saptandı. Kemik iliği nakli yapılmış olması (p=0.018), mikst enfeksiyon (p=0.015), akciğer BT'deki radyolojik bulgular (p<0.001) artan kritik hastalık insidansı ile ilişkiliydi.

Sonuç: COVID-19'a bağlı ölüm oranı, ilk dalgadan sonra artmıştır (%1,9 / %3,9/ %9); ağır,kritik ve MISC nedeniyle izlenen vakaların oranı %14tür. Bu oranlar malinitesi olmayan çocuk popülasyonuna göre yüksektir. Kök hücre nakli, mikst enfeksiyon, akciğer tutulumu olması hastalığın ciddiyet derecesini önemli ölçüde arttırmıştır. Kanserli/kemik iliği nakli yapılmış ve COVID-19'lu çocukların ulusal verilerinin belirli bir zaman diliminde değerlendirilmesi ve paylaşılması, hastalığın, tedavi ve risk faktörlerinin daha iyi anlaşılmasını sağlamaktadır.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, pediatrik kanser

Kaynaklar

1. Sheena Mukkada, Nickhill Bhakta, Guillermo L Chantada, Yichen Chen, Yuvanesh Vedaraju, Lane Faughnan, Maysam R Homsi, Hilmarie Muniz-Talavera, Radhikesh Ranadive, Monika Metzger, Paola Friedrich, Asya Agulnik, Sima Jeha, Catherine Lam, Rashmi Dalvi,
2. Laila Hessissen, Daniel C Moreira, Victor M Santana, Michael Sullivan, Eric Bouffet, Miguela A Caniza, Meenakshi Devidas, Kathy Pritchard-Jones, Carlos Rodriguez-Galindo, on behalf of the Global Registry of COVID-19 in Childhood Cancer* Global characteristics and outcomes of SARS-CoV-2 infection in children and adolescents with cancer (GRCCC): a cohort study. Lancet Oncology August 2021, doi. org/10.1016/S1470-2045(21)00454-X

Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar

BS-06 Referans Numarası: 113

CASTLEMAN HASTALIĞI: ÇOK MERKEZLİ VERİ KAYIT ÇALIŞMASI

Eren Gündüz[1], Sedanur Karaman Gülsaran[2], Ömer Candar[3], Selin Küçükyurt Kaya[4], Semra Paydaş[5], Özcan Çeneli[6], Senem Maral[7], Yıldız İpek[8], Ömer Ekinci[9], Cem Kiş[10], Zeynep Güven[11], Aydan Akdeniz[12], Tiraje Celkan[4], Hilal Eroğlu[13], Gülsüm Akgün Çağlayan[14], Ceyda Özçelik Şengöz[15], Ayşe Karataş[16], Tuba Bulduk[17], Musa Karakükçü[11], Fatma Burcu Belen[18], Aylin Canbolat[19], İbrahim Kartal[20], Hale Ören[21], Ersin Töret[1], Şule Mine Bakanay Öztürk[7], Gül Nihal Özdemir[22], Sema Karakuş[18]

[1]Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
[2]Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi
[3]Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
[4]Cerrahpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi
[5]Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
[6]Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi
[7]Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Araştırma Hastanesi
[8]Kartal Dr Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi
[9]Elazığ Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi
[10]Adana Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi
[11]Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi
[12]Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi
[13]Adnan Menderes Üniversitesi İ Tıp Fakültesi
[14]Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
[15]Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi
[16]Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
[17]Ankara Gülhane Eğitim Araştırma Hastanesi
[18]Ankara Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi
[19]İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi
[20]Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi
[21]Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
[22]İstinye Üniversitesi Tıp Fakültesi

Giriş: Anjiyofolliküler lenf nodu hiperplazisi ya da dev lenf nodu hiperplazisi olarak da bilinen Castleman hastalığı (CH), ilk kez 1954'te tanımlanmıştır. Başlıca 2 histolojik alt tipi hiyalin vasküler ve plazma hücreli varyant olup mikst varyant nadir görülür. Hastalığın anatomik yayılımı ve tutulan lenf nodu bölgelerinin sayısına göre unisentrik (tek merkezli)(UCH) ya da multisentrik (çok merkezli)(MCH) olarak sınıflandırılır. Nadir bir hastalık olup tahmini insidans yaklaşık olarak milyon insan yılı başına 25'tir.

MCH; çoklu lenf nodu istasyonlarını etkiler ve sistemik semptomlarla karakterizedir. MCH'nin HHV-8 ilişkili, POEMS ilişkili ve idiopatik olmak üzere 3 alt tipi tanımlanmıştır. UCH'de büyümüş tek bir lenf nodu ya da tek bir lenf nodu bölgesinde büyümüş birden fazla lenf nodu mevcuttur. Lenf nodu sıklıkla asemptomatiktir fakat bası semptomları ya da inflamatuar semptomlar bulunabilir.

Bu çok merkezli çalışmanın amacı bugüne kadar Türkiye'de tanımlanan tüm CH vakalarını tanımlamak, ulusal bir veri tabanı oluşturarak CH'de erken tanı, tedavi ve takip sürecini iyileştirmektir.

Materyal ve Metod: Çalışma için Türk Hematoloji Derneği aracılığıyla tüm Hematoloji uzmanı bulunan merkezlere veri kayıt çalışması konusunda bilgi verilip geriye dönük hasta verilerini Nadir Hematolojik Hastalıklar Alt Komitesi tarafından hazırlanan forma elektronik ortamda aktarmaları istendi. Türk Hematoloji Derneği tarafından desteklenen çalışmaya lenf nodu ya da tutulan alandan yapılmış biyopsi sonucu CH olarak rapor edilen hem erişkin (n=130) hem de pediatrik (n=10) hastalar dahil edildi. Hastaların demografik bilgileri, klinik ve laboratuvar özellikleri, görüntüleme bulguları, aldıkları tedaviler ve tedavi sonuçları kaydedildi.

Bulgular: Çalışmaya 21 merkezden 25 hematoloji uzmanı katıldı. Hastaların 69'u kadın, 71'i erkekti. Yetmiş üç hasta UCH, 67 hasta MCH olarak sınıflandırılmıştı. UHC'li hastalar MCH'ye göre gençti. Kadın hastalar UCH'de daha fazlaydı. UCH için en sık histolojik tip hiyalin vaskülerdi. Başvuru semptomları halsizlik, iştahsızlık, ishal ve kasıkta şişlik dışında UCH ve MCH için benzerdi. Asemptomatik hastalar UCH'de daha fazlaydı. Fizik muayene bulgularından hepatomegali, splenomegali, submandibuler, aksiller ve inguinal lenf nodları MCH'de UCH'den daha fazlaydı. Anemi, eritrosit sedimentasyon hızı ve CRP yüksekliği ile hipoalbuminemi MCH'de daha sıktı. UCH'de en sık uygulanan tedaviler sırasıyla cerrahi eksizyon, rituksimab ve radyoterapiydi. Tedavi yanıtları %87.5 tam remisyon, %9.4 kısmi remisyon şeklindeydi. Sadece 3 hastaya 2.basamak tedavi uygulanmış ve tam remisyon sağlanmıştı. Median 19.5 aylık takipte tüm UCH'li hastalar hayattaydı.

MCH'de en sık histolojik alt tip hiyalin vaskülerdi. MCH'de 1.basamak tedaviler metil prednizolon (n=4), R-CHOP (n=5), R-CVP (n=3), CVP (n=), CHOP (n=3) ve rituksimab (n=16) idi. Bu tedaviler ile 13 hastada tam remisyon, 13 hastada da kısmi remisyon elde edilmişti 5 hastada progresif, 4 hastada stabil hastalık saptandı.

İkinci basamak tedaviler kombine kemoterapi (CVP,CHOP) (n=5), kemoimmünoterapi (R-CVP, R-etoposid) (n=3), rituksimab (n=1), lenalidomid (n=1), tocilizumab (n=1) ve cerrahi eksizyon (n=1) idi. Üçüncü basamak tedavi alan 2 hastaya kemoimmünoterapi ve tocilizumab, 4.basamak tedavi alan 2 hastaya lenalidomid ve metil prenizolon verilmiş, 1 hastaya 5.basamak tedavi olarak otolog hematopoietik kök hücre nakli uygulanmıştı. Median 34 aylık takipte 13 hasta kaybedilmişti.

Sonuç: Çalışmamızda nadir bir hastalık olan CH'ye ait çok merkezli geriye dönük verileri sunduk. Sonuçlarımız Türkiye'deki CH hastalarının özellikleri ve tedavi yaklaşımlarını yansıtması açısından önemli olup hastalıkla ilgili farkındalığın arttırılması potansiyeline sahiptir. Tedavi verileri özellikle ülkemizde olduğu gibi siltuksimaba ulaşımı zor olan ülkelerde tedavi seçimi konusunda fikir verebilir. Kesin sonuçlar çıkarmak için büyük ölçekli prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Castleman hastalığı, çok merkezli, veri kayıt

Kaynaklar

1. van Rhee F, Oksenhendler E, Srkalovic G, et al. International evidence-based consensus diagnostic and treatment guidelines for unicentric Castleman disease. Blood Adv 2020 ; 4: 6039–6050.
2. Kim MH, Hwang S, Choi YB, et al. Castleman disease of the abdomen-single-center experience of 13 surgically treated patients over 11 years, Hepatogastroenterology 2010;57: 1060–1063.
3. Talat N, Belgaumkar AP, Schulte KM. Surgery in Castlemans disease: a systematic review of 404 published cases, Ann. Surg 2012;255: 677–684.
4. Anagnostou D, Harrison CV. Angiofollicular lymph node hyperplasia (Castleman). J Clin Pathol 1972;25: 306–311.
5. Chuwa WLE, Chuah KL, Ong HS. Unusual presentation of abdominal Castleman's disease, Asian J Surg 2006; 29: 153–156.

6) Keller AR, Hochholzer L, CastlemanB. Hyaline-vascular and plasma-cell types of giant lymph node hyperplasia of the mediastinum and other locations, Cancer 1972;29: 670–683.

7) Simpson D. Epidemiology of Castleman disease, Hematol Oncol Clin North Am 2018; 32: 1–10.

8) Chan KL, Lade S, Prince HM, Harrison SJ. Update and new approaches in the treatment of Castleman disease, J Blood Med 2016;7: 145–158.

9) Pribyl K, Vakayil V, Farooqi N, et al. Castleman disease: A single center case series. Int J Surg Case Rep 2021;80:105650.

Tablo 1. Hastaların Klinik ve Laboratuvar Özellikleri

Tanıda en sık semptomlar			
Halsizlik	15 (35.7%)	27 (64.3%)	**0.015**
İştahsızlık	4 (22.2%)	14 (77.8%)	**0.012**
Ateş	4 (21.1%)	15 (78.9%)	**0.007**
Kilo kaybı	11 (40.7%)	16 (59.3%)	0.266
Terleme	6 (40%)	9 (60%)	0.451
Öksürük	6 (37.5%)	10 (62.5%)	0.311
İshal	0 (0%)	4 (100%)	**0.048**
Boyunda şişlik	22 (53.7%)	19 (46.3)	1.000
Koltuk altında şişlik	6 (31.6%)	13 (68.4%)	0.085
Kasıkta şişlik	2 (16.7%)	10 (83.3%	**0.021**
Karın ağrısı	19 (66.7%)	5 (33.3%)	0.359
Fizik Muayene			
Hepatomegali	7 (25.9%)	20 (74.1%)	**0.004**
Splenomegali	3 (9.7%)	28 (90.3%)	**0.012**
Submandibuler LAP	5 (17.2%)	24 (82.8%)	**<0.001**

Tablo 2 Hastaların Klinik ve Laboratuvar Özellikleri

Tanıda en sık semptomlar			
Halsizlik	15 (35.7%)	27 (64.3%)	**0.015**
İştahsızlık	4 (22.2%)	14 (77.8%)	**0.012**
Ateş	4 (21.1%)	15 (78.9%)	**0.007**
Kilo kaybı	11 (40.7%)	16 (59.3%)	0.266
Terleme	6 (40%)	9 (60%)	0.451
Öksürük	6 (37.5%)	10 (62.5%)	0.311
İshal	0 (0%)	4 (100%)	**0.048**
Boyunda şişlik	22 (53.7%)	19 (46.3)	1.000
Koltuk altında şişlik	6 (31.6%)	13 (68.4%)	0.085
Kasıkta şişlik	2 (16.7%)	10 (83.3%	**0.021**
Karın ağrısı	19 (66.7%)	5 (33.3%)	0.359
Fizik Muayene			
Hepatomegali	7 (25.9%)	20 (74.1%)	**0.004**
Splenomegali	3 (9.7%)	28 (90.3%)	**0.012**
Submandibuler LAP	5 (17.2%)	24 (82.8%)	**<0.001**

Tablo 3. Hastaların Klinik ve Laboratuvar Özellikleri

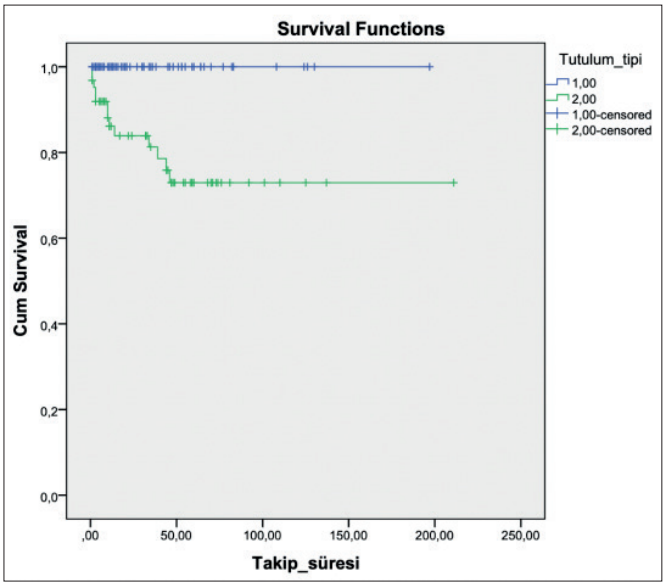
Görüntülemede lenf nodu varlığı			
Boyun BT	19 (44.2%)	24 (55.8%)	**0.012**
Toraks BT	8 (20.5%)	31 (79.5%)	**<0.001**
Abdominopelvik BT	14 (28.6%)	35 (71.4%)	**<0.001**
PET BT	22 (36.1%)	39 (63.9%)	**<0.001**

Tablo 4. Hastaların Klinik ve Laboratuvar Özellikleri

Görüntülemede lenf nodu varlığı			
Boyun BT	19 (44.2%)	24 (55.8%)	**0.012**
Toraks BT	8 (20.5%)	31 (79.5%)	**<0.001**
Abdominopelvik BT	14 (28.6%)	35 (71.4%)	**<0.001**
PET BT	22 (36.1%)	39 (63.9%)	**<0.001**

Tablo 5. Hastalara Verilen 1.Basamak Tedaviler

	Unisentrik (n=34)	**Multisentrik (n=38)**
1.basamak tedavi		
R-CHOP	1 (2.9%)	5 (13.2%)
Rituksimab	2 (5.9%)	16 (42.1%)
R-CVP	0 (0%)	3 (7.9%)
Cerrahi eksizyon	28 (82.4%)	2 (5.3%)
Metil prednizolon	1 (2.9%)	4 (10.5%)
CVP	0 (0%)	4 (10.5%)
CHOP	0 (0%)	3 (7.9%)
Radyoterapi	2 (5.9%)	1 (2.6%)



Şekil 1. Sağkalım Eğrileri

47. ULUSAL HEMATOLOJİ KONGRESİ

Bildiri Özetleri

Sözel Bildiriler

■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

SS-01 Referans Numarası: 53

ÜLKEMİZ AİLESEL MİYELOM OLGULARINDA SAPTANAN VARYANTLAR: RAG2, CBL, APC VE PTCH1 GENLERİ

Erman Akkus[1], Timur Tuncalı[2], Yıldız Aydın[3], Sevgi Beşışık[4], Emel Gürkan[5], Siret Ratip[6], Ayşe Salihoğlu[3], Deniz Sargın[7], Ali Ünal[8], Ayşegül Turcan[9], Meral Beksaç[1]

[1]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara, Tükiye
[2]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
[3]İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye
[4]İstanbul Üniversitesi Çapa Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye
[5]Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Adana, Türkiye
[6]Acıbadem Sağlık Grubu, Hematoloji, İstanbul, Türkiye
[7]Medipol Sağlık Grubu, Hematoloji, İstanbul, Türkiye
[8]Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Kayseri, Türkiye
[9]Kanser Savaşçıları Derneği, Türkiye

Giriş: Ailesel miyelom olgularında yapılan çalışmalarda, nadir ancak hastalık yapıcı germline genetik varyantlar tespit edilmiştir. Bu varyantların diğer popülasyonlarda test edilmesi gerekmektedir. Bu çalışmanın amacı; Türkiye'deki ailesel miyelom olgularının tespiti, daha önce tespit edilen genetik varyantların bağımsız popülasyonda test edilmesi ve yeni genetik varyantların araştırılmasıdır.

Yöntem: Etik kurul onayı alınmasının ardından, Türkiye'deki hematoloji merkezleri ve miyelom sivil toplum kuruluşu aracılığı ile ailesel miyelom olguları tespit edildi. Bir ya da birden fazla birinci, ikinci ya da üçüncü derece akrabasında da plazma hücre hastalığı olan hastalar ailesel miyelom olgusu olarak tanımlandı. Aydınlatılmış onamı olan hastalar, periferik kan örneği alınarak çalışmaya dahil edildi. Daha önce ailesel miyelom olgularında tespit edilmiş olan 6 gende 14 varyant (EP300, CDKN2A, USP45, ARID1A, KDM1A, DIS314) (Pertesi et al., Leukemia, 2020) hedefe yönelik NGS paneli ile değerlendirildi. Yeni varyantların tespiti için tüm ekzom dizileme ve analizi uygulandı. Saptanan yeni varyantların özellikleri, NCBI dbSNP'i ve Mutation Taster in siliko analizi kullanılarak değerlendirildi.

Bulgular: Türkiye geneli yapılan arama sonucunda, 15 farklı merkezde 30 MM ailesi ve bu ailelerde toplam 63 hasta tespit edildi. 63 hastanın 58'i MM, 4'ü MGUS, 1 tanesi ise primer amiloidoz idi. Verisine ulaşılan 57 hastanın %53'ü (n= 30) erkek, %47'si (n=27) kadın idi; ailelerin %69'unda (n=18) birinci derece, %4'ünde (n=1) ikinci derece, %27'sinde (n=7) üçüncü derece akrabalık tespit edildi. 23 aileden toplam 33 hastada NGS paneli uygulandı. Panel analizine dahil edilen hastaların %91'i MM (n=30), %9'u MGUS (n=3) idi. Ortanca tanı yaşı 56 (aralık: 37-80) ve ortanca sağ kalım 4 yıl (%95 CI:2.6-5.3) idi. Araştırılan 6 gendeki 14 varyantın herhangi biri hastalarımızda saptanmadı. 3 hastada, CDKN2A geninde hedeflenen bölgenin yakınında bir varyant (rs3731249) heterozigot olarak saptandı. Saptanan varyantın in siliko analiz tahmini polimorfizm olup, NCBI dbSNP'de ALL, kolorektal, meme, over, melanom, glioma ve özofagus kanserleri ile ilişkili olduğu görüldü. 3 ailede (6 hasta) yapılan tüm ekzom dizileme ile daha önce ailesel miyelomda bildirilmemiş yeni varyantlar saptandı. Aile 1: Anne (MM) ve kızı (MGUS). DNA çift zincir kırık tamirinde rol alan BRIP1 geninde 2 tane (varyantların referans numaraları: rs886053214, rs886053215) ve telomer uzunluğunun korunmasında görev alan ACD geninde (rs1306270247) missense varyantlar. İn siliko tahminleri: Polimorfizm. Aile 2: Erkek (MM)-kız (MM) kardeş. Ig ve T hücre reseptörlerinin V(D)J rekombinasyonunda rol alan RAG2 geninde missense varyant (rs765298019). İn siliko tahmin: Hastalık yapıcı. Aile 3: Baba (MM) ve kızı (MGUS). Bir reseptör tirozin kinaz olan RET geninde missense varyant (rs1366681125). İn siliko tahmin: Polimorfizm. Protein ubikutinasyonunda görev alan CBL geninde (rs754194646), hücre adezyonunda görevli APC geninde (rs760591046) ve sonic hedgehog yolağında yer alan PTCH1 geninde (rs772574714) missense varyantlar. İn siliko tahminleri: Hastalık yapıcı. Bütün varyantlar, ailedeki her iki hastada da heterozigot olarak saptandı. NCBI dbSNP'ne göre; RAG2 genindeki varyantın homozigot olması; ağır kombine immün yetmezliğe ve histiyositik medüller retikülozise yol açar. PTCH1 genindeki varyant, nevoid bazal hücreli kanser sendromuna neden olur. CBL genindeki germline varyantlar, juvenil myelomonositik lösemi ve ailesel AML ile ilişkilidir. APC genindeki mutasyonlar, ailesel adenomatöz polipozis sendromu ve kolorektal kanser ile ilişkilidir.

Sonuç: Multipl myelom oluşumu çok basamaklı olup, ailesel miyelom olasılıkla farklı ailelerde farklı varyantların katkısıyla oluşmaktadır. RAG2, CBL, APC, PTCH1 genlerindeki hastalık yapıcı varyantlar, ailesel miyelomda rol oynayan genler listesine eklenebilir.

Anahtar kelimeler: multipl miyelom, ailesel, genetik varyant, tüm ekzom dizileme

■ Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi

SS-02 Referans Numarası: 322

İLERİ YAŞLI İMMÜN TROMBOSİTOPENİ HASTALARINDA DİSMEGAKARYOPOEZ VE KLİNİK SONUÇLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Ufuk Demirci, Elif Gülsüm Ümit, Mehmet Baysal, Ahmet Muzaffer Demir

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bölümü

Giriş: İmmün trombositopeninin (ITP) patogenezinde antikor aracılı trombosit yıkımı, dolaşımdaki trombositlere karşı sitotoksik T hücresi aracılı hücresel immün yanıt ve kemik iliğinde değişen megakaryopoez ençok konuşulan ve incelenen mekanizmalardır. Her hasta için geçerli olmasa da enfeksiyonlar gibi immün aktivasyona yol açan tetikleyici mekanizmalar da başka bir nedendir [1,2]. İnsidansı 1-5/100.000 olan ITP'nin görülme sıklığı çocukluk çağının bitimiyle bir düşüş gösterse de 60 yaşından sonra 2. bir pik yapmaktadır. Trombositlerdeki yaşa bağlı değişkenlikleri çok yaşlı hasta grubunda (>80 yaş) ITP'nin seyrine etkisi ile ilgili literatür verileri kısıtlıdır [3-5]. Megakaryosit displazisi, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 2017 miyeloid neoplazma sınıflandırması tarafından "mikromegakaryositler, loblu olmayan çekirdekleri olan megakaryositler ve çoklu ayrılmış çekirdekleri olan megakaryositler" şeklinde tanımlanır [6]. Bu morfolojik önerilerden yola çıkarak 80 yaş üstü İTP'li hastaların kemik iliği incelemelerini displazi açısından değerlendirmeyi ve morfolojik gözlemlerini klinik bulgu ve sonuçlarla değerlendirmeyi amaçladık.

Method: Çalışmamıza 80 yaş üstü 33 ITP'li hastayı dahil ettik. Bu hastalardan 16 hastaya kemik iliği biyopsi uygulanmıştı. Her kemik iliği örneğinde, hastayı veya sonuçları bilmeyen iki gözden tarafından 200 megakaryosit değerlendirildi.

Sonuçlar: Hastaların ortanca yaşı 85,18 ± 4,5 yıl (80-93) idi. 15'i (%45,5) kadın, 18'i (%54,5) erkekti. Başvuru anında ortalama trombosit sayısı 39 x109/L (6-96) ve ortalama trombosit hacmi 10.3 fL (8-14) idi. 13 hastanın hedef trombosit düzeyi 30 x109/L'nin üzerinde, 20 hastanın hedef trombosit düzeyi ihtiyacı ise antitrombosit tedavi (koroner arter hastalığı veya inme için asetilsalisilik asit) gereksinimi nedeniyle 75 x109/L'nin (%60.0) üzerindeydi. 18 hastaya kemik iliği aspirasyonu yapıldı (%54,5). Kemik iliği aspirasyon ve biyopsi sonuçlarındaki bulgular ve morfolojik özellikler Tablo -1 ve 2'de bildirildi.

Tartışma: Hastalarımızın öenmli bir kısmında dismegakaryopoez bulguları izledik. Bu bulgulara sahip hastalarda düşük trombosit sayısı ve tedaiye düşük yanıt ile ilişki olduğunu gördük. Bu dismegakaryopoez bulguları aşırı değil ve bu hastalarda sitogenetik anomali yoktu.

Bu hasta grubunda ITP'nin patogenezi çok daha genç ve hatta çocukluk çağındaki hastalardan farklı olabilir. Megakaryopoezdeki yaşa bağlı değişiklikler, geleneksel tedavilere zayıf yanıtın yanı sıra ITP'ye duyarlılığa neden olabilir.

Ancak gözlemlerimizle ilgili bizi ilgilendiren çeşitli sınırlamalar var. Her şeyden önce, megakaryopoezin morfolojik değerlendirmesi zordur. Yanlış değerlendirmeler olabilir. İkinci sınırlama, boyamanın özgüllüğünün olmamasıdır. Evrensel boyama, Romanowsky ve May-Grunwald'dır, ancak immün boyama trend olup daha kullanışlı hale gelmektedir. Üçüncü ve belki de en geçilmez sınırlama, o yaş ve hastalık grubundaki hasta sayısının sınırlı olmasıdır.

Anahtar kelimeler: Megakaryosit Dismegakaryopoez İmmun trombositopeni

Kaynaklar

1. Marini I and Bakchoul T. Pathophysiology of Autoimmune Thrombocytopenia: Current Insight with a Focus on Thrombopoiesis. Hamostaseologie. 2019 Aug;39(3):227-237.
2. Immune Thrombocytopenia: Recent Advances in Pathogenesis and Treatments. Hemasphere. 2021 Jun 1;5(6):e574

3. Zulfiqar AA. Idiopathic Thrombocytopenic Purpura in Individuals Older than 75 years: A rare series. Southern Medical Journal 2017 V110-9;603
4. Michel M, Rauzy OB, Thoraval FR, Languille L, Khellaf M, Bierling P, Godeau B. Characteristics and Outcome of Immune Thrombocytopenia in elderly: Results from a single center case-controlled study. American Journal of Hematology 2011 86-980-984.
5. Li S, Molony JT, Cetin K, Wasser JS, Altomare I. Rate of bleeding-related episodes in elderly patients with primary immune thrombocytopenia: a retrospective cohort study. Current Medical Research and Opinion 2018 34-2, 209-216
6. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, Bloomfield CD, Cazzola M, Vardiman JW The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia Blood 2016 May 19;127(20):2391-405

Tablo 1. Hastaların Klinik Değişkenleri

		Hasta Sayısı: 33
Medyan yaş (aralık, yıllar)		90 (80-93)
Kadın/Erkek		15 /18
Medyan trombosit sayısı, x10^9/L (SD)		39 (SD 21,3)
Medyan ortalama trombosit hacmi, fL		10,3
Hedef Trombosit Değeri	>30 x10^9/L	13
	>75 x10^9/L	20
Periferik yaymada anlamlı displazi		18
CRP artışı		6
LDH artışı		9
Tedavi türü	Kortikosteroid	12
	IVIG	10
	Eltrombopag	5
Tedavi yanıtı	Tam yanıt	13
	Kısmi yanıt	5
	Yanıt yok	1
Kemik iliğinde retiküler lif	Grade 0/3	8
	Grade 1/3	6
	Grade 2/3	2
Kemik iliği hücreselliği	Normal	8
	Azalmış	7
	Artmış	1

Tablo 2. Morfolojik Gözlemlerin Klinik Değişkenler ile Karşılaştırılması

Morpholojik bulgular		Hasta sayısı (%)	Başlangıç Trombosit Sayıları ile İlişkiler	Tedaviye Yanıt İlişkisi	Başlangıçtaki yüksek LDH seviyesi ile ilişkiler	Başlangıçtaki yüksek CRP seviyesi ile ilişkiler
Displastik Olmayan Özellikler	Olgunlaşmamış bulgular	6 (%37.5)	**0.006**	0.22	0.72	0.62
	Emperipolesis	5 (%31,25)	0.42	0.51	**0.005**	**0.006**
	Tomurcuklanma	8 (%50)	0.49	0.62	0.66	0.584
	Sitoplazmik vakoul	-				
	Çıplak nukleus	8 (%50)	**0.007**	0.41	0.28	0.65
	Azalmış lobulasyon	9 (%56,25)	**0.006**	0.23	0.44	0.42
Displastik özellikler	Çok segmentli çekirdek	8 (%50)	**0.007**	**0.006 (kötü yanıt)**	0.28	0.55
	Mikromegakaryosit	10 (%62,5)	**0.008**	**0.005 (kötü yanıt)**	0.44	0.61
	Azalmış granulasyon	4 (%25)	0.05	0.61	0.68	0.45
Megakaryositlerin hücreselliği	Normal	7 (%43,75)	0.41	0.65	**0.005**	**0.68**
	Az	5 (%31,25)				
	Artmış	6 (%37,5)				

SÖZEL BİLDİRİLER

■ Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları

SS-03 Referans Numarası: 308

KALITSAL FAKTÖR VII EKSİKLİĞİ OLAN HASTALARA UYGULANAN İNVAZİV İŞLEMLERİN RETROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

Işık Odaman Al, Yeşim Oymak, Tuba Hilkay Karapınar, Salih Gözmen, Canan Vergin

S.b.ü. Dr Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eah, Çocuk Hematoloji ve Onkolojisi Bilim Dalı

Giriş ve Amaç: Faktör VII eksikliği en sık görülen nadir faktör eksikliğidir. Hastalara uygulanan invaziv işlemler kanama riski taşır ve hasta, ebeveyn ve hekimler üzerinde stres oluşturur. Plazma faktör düzeyi ile hastanın kanama fenotipi her zaman uyumlu olmadığı gibi, invaziv işlemlerde hangi hastada kanama gelişebileceğini tahmin etmek zordur. Öte yandan hastanın kanama fenotipi, laboratuvar değerleri, uygulanacak invaziv işlemin niteliği ve uygun medikal tedavi ile (antifibrinolitik tedavi ve/veya faktör replasmanı) preoperatif plan yapılarak işlemler başarı ile gerçekleştirilir.

Bu yazıda kliniğimizde takip edilen hastalara uygulanan invaziv işlemlerin yönetimini geriye dönük olarak değerlendirdik.

Yöntem: 2005-2020 yılları arasında, faktör VII eksikliği tanısı ile takip edilen hastalara uygulanan invaziv işlemler hasta dosyaları ve elektronik kayıt sistemi kullanılarak retrospektif olarak incelendi.

Bulgular: Faktör VII eksikliği olan 88 hastanın verileri geriye dönük olarak incelendi. İnvaziv işlem uygulanan 37 hasta (E/K:2,7) çalışmaya alındı. Hastaların tanı yaşı medyan (min-maks) 73 ay (4-179 ay), izlem süresi medyan (min-maks) 32 (2-114) ay idi. Uygulanan en sık invaziv işlemler sünnet (n:24,%64,9), inguinal herni (n:2, %5,4), hipospadias (n:2, %5,4) ve tonsillektomi (n:2, %5,4) idi. Tromboelastogram (TEG) 36 hastaya bakılmış ve 10'unda (%27) faktör eksikliği ile uyumlu olarak saptanmıştı. Faktör VII aktivitesi medyan (min-maks) %23 (5,1-42,0); PZ medyan (min-maks) 17,0 (15,0-24,0) sn idi. Hastaların hiç biri rekombinant faktör VIIa (rfVIIa) proflaksisi almıyordu. İnvaziv işlemlerden önce hastaların hepsine antifibrinolitik tedavi uygulanırken, 10'u major üçü minor cerrahi olmak üzere 13'üne (13/37) (%35,1) faktör replasmanı yapıldı. İşlemler sırasında faktör replasmanı yapılan hastaların izlemleri boyunca altısı asemptomatik, dördü grade 2, üçü ise grade 3 kanama fenotipi gösterdi. İşlem sonrası hiç birinde kanama görülmedi (Tablo 1). Yirmidört hasta, faktör replasmanı yapılmadan sadece antifibrinolitik tedavi ile işleme alındı. Bu hastaların 19'u (%79,2) izlemleri boyunca asemptomatik iken; beşi grade 2 kanama fenotipi gösterdi. Yirmi-üçünün (%95,8) TEG'i normal, birinin (%4,2) ise faktör eksikliği ile uyumlu idi. Faktör VII aktivitesi medyan (min-maks) %26,0 (5,1-40,0); PZ medyan (min-maks) 16,3 (15,0-24,0) sn idi. Uygulanan invaziv işlemler sünnet (n:18,%75), inguinal herni (n:2, %8,3), hipospadias (n:2, %8,3), tonsillektomi (n:1, %4,2) ve kist hidatik eksizyonu (n:1, %4,2) olup, hepsi major invaziv işlem sınıflamasına uymakta idi.

Sonuç: Aynı mutasyona sahip olsa bile faktör VII eksikliği olan hastalar aynı ağırlıkta kliniğe sahip olmayabilirler. Hastalık fenotipinin oldukça heterojen olması preoperatif hazırlık açısından da standart bir yaklaşıma engel olmaktadır. Hastanın kanama kliniğinin değerlendirilmesi ve PZ değerleri preoperatif kanama açısından belirleyici olabilmektedir. Bu çalışmada da faktör uygulanan hastaların hepsinde PZ uzunluğu mevcutken TEG ile 9 hasta faktör eksikliği ile uyumluydu. Ayrıca faktör uygulanmayan ve TEG normal bulunan hastalarda da klinik izlemde düşük derecede de olsa kanama görülmüştü. Bu nedenle faktör VII eksikliği olan hastaların invaziv işlemlerinin yönetiminde faktör düzeyinin yanında, hastanın kanama fenotipi ve hemostazı global olarak değerlendiren TEG'in birlikte kullanılması kanama komplikasyonunu önlemek açısından yardımcı olacaktır.

Anahtar kelimeler: faktör VII, cerrahi işlem, invaziv işlem, nadir faktör eksiklikleri

Tablo 1. Faktör replasmanı yapılan hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri

	Yaş(yıl) / Cinsiyet	PT	Faktör aktivitesi (%)	TEG	Kanama fenotipi	İnvaziv işlem	Uygulanan doz/ total sayı/doz aralığı
1	8/E	18,4	19	Faktör eksikliği ile uyumlu	Asemptomatik	Majör (Sünnet)	30 mcg/kg/doz, 2 doz, işlemden 15 dk önce ve 4 saat sonra
2	3/K	17	42	Bakılmamış	Asemptomatik	Diş dolgusu (Minör)	30 mcg/kg/doz, 1 doz, işlemden 15 dk önce
3	3,2/K	18,3	18	Faktör eksikliği ile uyumlu	Asemptomatik	VUR op (Majör)	30 mcg/kg/doz, 3 doz, işlemden 15 dk önce ve 2 saat ara ile
4	6,4/E	22	5,1	Faktör eksikliği ile uyumlu	Grade 2	Sünnet (Majör)	30 mcg/kg/doz, 2 doz, işlemden 15 dk önce ve 2 saat sonra
5	2,9/E	17	15,6	Faktör eksikliği ile uyumlu	Grade 3	Sünnet ve sistoskopi (Majör)	30 mcg/kg/doz, 2 doz, işlemden 15 dk önce ve 2 saat sonra
6	0,3/E	16,3	12,4	Faktör eksikliği ile uyumlu	Grade 3	Sünnet (Majör)	30 mcg/kg/doz, 2 doz, işlemden 15 dk önce ve 2 saat sonra
7	3,5/K	18	24,8	Normal	Asemptomatik	Tonsillektomi (Majör)	30 mcg/kg/doz, 2 doz, işlemden 15 dk önce ve 2 saat sonra
8	13,5/E	17	25	Faktör eksikliği ile uyumlu	Grade 2	Sünnet (Majör)	30 mcg/kg/doz, 6 doz, işlemden 15 dk önce ve 2-4 saat aralıklarla
9	2,5/K	18,9	14,5	Faktör eksikliği ile uyumlu	Grade 3	Sistoskopi (Minör)	30 mcg/kg/doz, 2 doz, işlemden 15 dk önce ve 2 saat sonra
10	6,8/E	19	17,3	Normal	Asemptomatik	Sünnet (Majör)	30 mcg/kg/doz, 1 doz, işlemden 15 dk önce
11	0,9/E	16,9	29,2	Faktör eksikliği ile uyumlu	Asemptomatik	Pilor stenozu (Majör)	30 mcg/kg/doz, 3 doz, işlemden 15 dk önce ve 2-4 saat aralıklarla
12	15/K	16,8	23	Normal	Grade 2	Kateter anjio (Majör)	30 mcg/kg/doz, 3 doz, işlemden 15 dk önce ve 2 saat aralıklarla
13	4/K	19,8	18	Faktör eksikliği ile uyumlu	Grade 2	Diş çekimi (Minör)	30 mcg/kg/doz, 1 doz, işlemden 15 dk önce

Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

SS-04 Referans Numarası: 217

MULTİPL MİYELOM HASTALARINDA TANI ANINDAKİ PET-BT BULGULARI İLE KLİNİK PARAMETRELER ARASINDAKİ İLİŞKİ

Ayça Arçay Öztürk[1], Ece Vural[2], Ceyda Nur Dündar Çağlayan[1], Ünal Ataş[2], Fadime Nurcan Alhan[2], Utku Iltar[2], Orhan Kemal Yücel[2], Ozan Salim[2], Funda Aydın[1], Levent Ündar[2]

[1]Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı

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

Giriş ve Amaç: FDG-PET/BT (18F-Florodeoksiglukoz-Pozitron Emisyon Tomografisi/Bilgisayarlı Tomografi) yeni tanı ve relaps refrakter multipl miyelom (MM) vakalarında tedaviye başlama kararında, prognozu öngörmede ve tedaviye yanıtın değerlendirmesinde temel değerlendirmeler arasında yerini almıştır. Bu çalışmada MM hastalarına ait başlangıçtaki klinik parametrelerinin bazal PET/BT bulguları ile kıyaslanmasını amaçladık.

Materyal ve Metot: Bu çalışmaya Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi erişkin Hematoloji Kliniği'nde Şubat 2015-Mayıs 2020 tarihleri arasında yeni tanı almış 105 MM hastası dahil edilmiştir. Demografik özellikleri, tanı anındaki serum albumin, β2 mikroglubulin, kreatinin, kalsiyum, laktat dehidrogenaz (LDH), hemoglobin düzeyi, ISS (International Staging System) skoru, immünhistokimyasal belirteçler, immünoglobulin alt grupları ile başlangıç PET/BT bulguları (pozitiff PET bulguları varlığı; fokal hipermetabolik kemik lezyonları (HKL), en yüksek FDG tutan lezyonunSUVmax değeri, ekstramedüller hastalık (EMH) ya da plazmositom) geriye dönük olarak değerlendirildi.

Sonuçlar: 105 hastanın 38'i kadın 67'si erkekti. Ortanca yaş 64(42-84) olarak hesaplandı. Tanı anında risk skorlama dağılımına bakıldığında hastaların %19,4'ü (n=20) ISS-1, %35,9'u (n=37) ISS-2, %44,7'si(n=46) ISS-3 skorunu almaktaydı. Başlangıç PET/BT değerlendirmede hastaların%14,3'ünde (n=15) ≤3 HKL'u, %18,1'sinde (n=19) 4-9 HKL'u, %26,7'sinde (n=28) ≥10 HKL gözlenmiş olup %41(n=43) hastada hiç bir kemik lezyonu yoktu. En yüksek FDG tutulumuna sahip lezyonların ortalama SUVmax değeri 9.56±7.64(2.9-47) olarak kaydedildi. Bu hastaların 25'inde plazmositom görülmüş olup 7 tanesi EMH olarak karşımıza çıktı. Bunlar yumuşak doku, lenf nodu, kas, akciğer, plevra tutulumu ve pankreas olarak dağılmaktaydı.

Klinik karakteristikler anemi, üremi, hiperkalsemi, artmış β2-mikroglobulin düzeyi, hipoalbuminemi, artmış LDH, ISS sınıfı, immünhistokimyasal belirteçler ve immunglobulin alt tipleri olarak incelendi. SUVmax değerleri ile bu değişken grupları arasında anlamlı ilişki bulunmadı (Mann-Whitney U,p>0,05). Halbuki HKL temelinde karşılaştırma yapıldığında immunglobulin alt grupları arasında anlamlı fark bulundu (Pearson's chi-squared,p=0,002). 10 ve üzerinde HKL'u olan hastaların %46,2'si IgA %26,9'u IgG alt tipinde hastalığa sahipti. HKL sayısı artmış β2-mikroglobulin düzeyi ile de anlamlı olarak ilişkili idi (Pearson's chi-squared,p=0,009). 10 ve üzerinde HKL'u olan hastaların β2-mikroglobulin düzeyi anlamlı olarak yüksekti. Plazmositom varlığı ile anemi, üremi ve CD19 immünhistokimyasal belirteci arasında da anlamlı fark saptandı (Pearson's chi-squared, sırasıyla p=0,019;0,012;0,004). Buna göre plazmositomlu hastalarda anemi, üremi anlamlı olarak daha fazla görülmekte olup bu grupta CD19 kaybı anlamlı olarak daha fazlaydı.

Sonuç: Bu çalışmada PET/BT ile değerlendirmede SUVmax değerlerindense HKL'nin klinik prognostik belirteçlerle ilişkisinin daha kuvvetli olduğu görüldü. Özellikle immunglobulin alt tipleri ile CD19 kaybının HKL ile ilişkisi prognostik önem taşıyabilir.

Anahtar Kelimeler: Pozitron Emisyon Tomografisi, Hipermetabolik Kemik Lezyonları, İmmünoglobulin

Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

SS-05 Referans Numarası: 153

PROFLAKTİK DEFİBROTİD SOS DIŞINDA AKUT GRAFT VS HOST HASTALIĞINDA DA ETKİN

Ekin Kırcalı, Güldane Cengiz Seval, Cemaleddin Öztürk, Hülya Yilmaz, Gül Yavuz Ermiş, Bülent Karakaya, Sinem Civriz Bozdağ, Meltem Kurt Yüksel, Pervin Topçuoğlu, Önder Arslan, Muhit Özcan, Taner Demirer, Osman İlhan, Günhan Gürman, Meral Beksaç, Selami Koçak Toprak

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı

Giriş ve Amaç: Defibrotid, baskın olarak tek iplikli polideoksi ribonukleotitlerden oluşan antitrombotik, antiinflamatuar, profibrinolitik ve antiiskemik bir ilaçtır. Temelde, allojeneik kök hücre nakli (AKHN) sonrası sinüzoidal obstrüksiyon sendromunda (SOS) sinüzoidal endotel hücre hasarını önlemede ve tedavi etmede, kabul edilebilir toksisiteyle kullanılmaktadır [1] [2]. Defibrotidin aktive endotel hücreler üzerinde koruyucu etkisinin olabileceğine dair veriler yaygınlaştıkça [3] [4] ve akut graft versus host hastalığında (aGvHH) etkisinin büyük olduğu düşünülen heparanaz gen ekspresyonunu baskıladığı preklinik çalışmalarda gösterildikçe [5] [6] bu ilacın aGvHH'de de rolünün olabileceği fikri gelişmiştir. Biz de bu çalışmamızda, bu teoriden hareketle defibrotidle aGvHH ilişkisini inceledik.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı'nda Ocak 2014- Mayıs 2021 arasında allojenik kök hücre nakli yapılmış olan 345 vaka alınmıştır. Bu aralığın seçilmesinin

sebebi, bu süreçten önce ünitemizde, ülkemizdeki geri ödeme koşulları uyarınca defibrotidin sadece, özel endikasyon dışı izinle, proflaktik değil de terapötik olarak getirtilerek kullanılabilmiş olmasıdır. Vakaların verileri üniversitemizin elektronik sistemi olan Avicenna ve nakil ünitesi veritabanı kullanılarak elde edilmiştir. Analizler SPSS ver 20.0 ile elde edilmiştir.

Bulgular: Kadın/ erkek oranı 143/ 202 ve ortanca yaş 43 (18- 72)'tür. Bu hastaların 116'sında (%33,6) SOS riski yüksek bulunmuş olup (hazırlık rejiminde busulfan kullanılacak, nakilden önceki 3 ay içinde gemtuzumab ozogamisin kullanılmış, abdominal bölge ışınlanacak, aktif hepatit B veya C enfeksiyonu olan, tam uyumlu akraba dışı nakiller) bu hastalarda, hazırlık rejimiyle birlikte başlanacak şekilde, 21 gün, 4 eşit doz halinde, 25 mg/ kg/ doz proflaktik defibrotid kullanılmıştır. Terapötik amaçlı defibrotid kullanılan hastalar çalışmaya alınmamışladır. Hastalar tam uyumlu kardeş vericiden, tam uyumlu akraba dışından veya 9/10 HLA uyumlu akraba dışından AKHN yapılmış hastalar olup kordon kanından nakil olmuş hasta çalışmamızda yoktur.

Defibrotidin aGvHH gelişme riski ve aGvHH derecesi üzerindeki etkisini görmek üzere yaptığımız çok değişkenli analizde, proflaktik defibrotidin aGvHH gelişme riskini anlamlı azalttığı görülmüştür (p= 0,001). Benzer şekilde, aGvHH gelişmiş hastalarda, GvHH'nin derecesi de proflaktik defibrotidle birlikte hafiflemektedir (p= 0,049)

Sonuç: aGvHH, AKHN'nin hayatı tehdit eden erken komplikasyonlarından olup, hala nüks dışı mortalitenin en önemli sebebidir. Literatüre göre, AKHN yapılan hastaların yaklaşık yarısında aGvHH gelişmekte, aGvHH hastalarının da yaklaşık yarısı steroide dirençli GvHH ile karşı karşıya kalacaktır. Tedavinin bu basamağında devreye ruksolutinib, imatinib, kimerik monoklonal antikorlar, alfa-1 antitripsin, mezenkimal kök hücreler vb. birçok standart dışı yaklaşım girse bile steroide dirençli aGvHH hastalarının 1 yıllık sağkalımının %25 kadar düşük olduğu bildirilmiştir [7]. Dolayısıyla aGvHH riskini ve derecesini azaltabilecek her türlü yaklaşım klinik önem taşıyabilir.

Çorbacıoğlu ve arkadaşları, 2012'de, pediatrik hasta popülasyonunda yaptıkları faz III çalışmalarında, defibrotid alan hastalarının, +100 ve +180. günlerde daha az aGvHH olduklarını ve daha düşük derecede aGvHH geçirdiklerini bildirmişlerdir [8]. 2016'da da proflaktik amaçlı 47, terapötik amaçlı defibrotid alan 90 erişkin hastayla yapılan bir çalışmada da benzer sonuçlar elde edilmiştir [7]. Bildiğimiz kadarıyla bu zamana kadar bu hasta sayısıyla yapılan ilk erişkin çalışması güncel çalışmamızdır. Verilerimizi doğrulamak için prospektif randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: defibrotid, akut graft vs host hastalığı, sinusoidal obstrüksiyon sendromu

Tablo 1. Defibrotid kullanımına göre aGvHD gelişme olasılığı

	aGvHH		Toplam
	Yok	Var	
Defibrotid almış	83 (% 71,6)	33 (% 28,4)	116
Defibrotid almamış	112 (% 48,9)	117 (% 51,1)	229
	195	150	345

Tablo 2. Defibrotid ve aGvHH derecesinin ilişkisi

			aGvHH Grade				
			0	1	2	3	Toplam
Defibrotid	Almamış	Sayı	112	104	8	5	229
		%	% 50,7	% 43,7	% 3,5	% 2,2	% 100,0
	Almış	Sayı	83	30	1	2	116
		%	% 65,5	% 31,9	% 0,9	% 1,7	% 100,0
Toplam		Sayı	195	134	9	7	345
		%	% 55,7	% 39,7	% 2,6	% 2,0	% 100,0

Kaynaklar

1. Falanga, A.et al.Defibrotide reduces procoagulant activity and increases fibrinolytic properties of endothelial cells. Leukemia, 2003. 17(8): p. 1636-1642.
2. Echart, C.L.et al.The fibrinolytic mechanism of defibrotide: effect of defibrotide on plasmin activity. Blood coagulation & fibrinolysis, 2009. 20(8): p. 627-634.
3. Chalandon, Y.et al.Prevention of VOD with defibrotide after allogeneic SCT. BBMT, 2004. 10(5): p. 347-354.
4. Palomo, M.et al.What is going on between defibrotide and endothelial cells? Snapshots reveal the hot spots of their romance. Blood,The Journal of the ASH, 2016. 127(13): p. 1719-1727.
5. Mitsiades, C.S.et al.Preclinical studies in support of defibrotide for the treatment of myeloma and other neoplasias. Clinical Cancer Research, 2009. 15(4): p. 1210-1221.
6. Ostrovsky, O.et al.Genetic variations in the heparanase gene (HPSE) associate with increased risk of GVHD following allogeneic stem cell transplantation: effect of discrepancy between recipients and donors. Blood, The Journal of the American Society of Hematology, 2010. 115(11): p. 2319-2328.
7. Tekgündüz, E.et al.Does defibrotide prophylaxis decrease the risk of acute graft versus host disease following allogeneic hematopoietic cell transplantation? Transfusion and Apheresis Science, 2016. 54(1): p. 30-34.
8. Corbacioglu, S.et al.Defibrotide for prophylaxis of hepatic VOD in paediatric HSCT:an open-label, phase 3, randomised controlled trial. The Lancet, 2012. 379(9823): p. 1301-1309.

Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

SS-06 Referans Numarası: 46

MULTİPL MİYELOM İÇİN YENİ BİR SAAT ÇALIŞIYOR: SİRKADİYEN SAAT PROTEİNİ-PERIOD 3 (PER3) POLİMORFİZMİ

İstemi Serin[1], Sacide Pehlivan[3], İlknur Demir[2], Yasemin Oyacı[3], Mustafa Pehlivan[2]

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

Sirkadiyen saat, günlük aydınlık ve karanlık döngüsüne göre hem fizyolojik hem de biyolojik davranışı düzenler. 1p36.23 kromozomu üzerinde bulunan Sirkadiyen Saat Proteini PERIOD 3 (PER3), 54-bp tandem tekrar dizisinin 4 veya 5 kopyasını ifade eden bir polimorfik alan içerir. PER3 gen polimorfizmleri ile immun sistem düzensizliği arasında anlamlı bir ilişki vardır. Bu çalışmada multipl miyelom (MM) hastalarında PER3 gen polimorfizminin dağılımı ve klinik etkinliğinin gösterilmesi amaçlandı. Ocak 2007 - 2009 tarihleri arasında tanı alan 150 hasta ile 100 sağlıklı birey bu çalışmaya dahil edildi. Tüm hastalar ilk değerlendirmede otolog kemik iliği transplantasyonu (OKİT) için uygundu. OKİT, 4 kür VCD'den sonra en az kısmi remisyon yanıtı ile yapıldı ve ardından idame olarak lenalidomid kullanıldı. Tedavi öncesi hasta ve sağlıklı kontrollerin PER3 geninin genotip dağılımları istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Ayrıca bu genotiplerin progresyonsuz sağkalım (PFS) ve genel sağkalım (OS) üzerindeki istatistiksel olarak anlamlı etkileri incelenmiştir. 5R / 5R genotipindeki medyan PFS, (p = 0.046) düşük de olsa önemli ölçüde daha uzun bulundu. 4R/4R genotipi ile diğerleri arasında yapılan istatistiksel analizde 4R/4R olan hastaların PFS'si 40.4 ay ile anlamlı derecede daha kısa bulunmuştur (p=0.026). 4R/4R genotipine sahip hastalarda 2.049 kat daha kısa PFS riski olduğu görüldü (p=0.009). MM'de sirkadiyen genin etkisini araştıran bu ilk çalışma ile PER3 gen polimorfizminin PFS üzerindeki net etkisi ortaya çıkmış olup, bundan sonraki çalışmalara ışık tutacaktır.

Anahtar Kelimeler: Multipl miyelom, epigenetik, sirkadiyen saat, PER3, prognoz, sağkalım

Kaynaklar

1. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2020 update on diagnosis, risk-stratification and management. Am J Hematol. 2020 May;95(5):548-567. doi: 10.1002/ajh.25791.
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. CA Cancer J Clin 2020;70:7-30.
3. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, Larson DR, Plevak MF, Melton LJ, 3rd. Incidence of multiple myeloma in Olmsted County, Minnesota: Trend over 6 decades. Cancer 2004;101:2667-74.
4. Scheiermann C, Gibbs J, Ince L, Loudon A. Clocking in to immunity. Nat Rev Immunol. 2018 Jul;18(7):423-437. doi: 10.1038/s41577-018-0008-4.
5. Labrecque N, Cermakian N. Circadian Clocks in the Immune System. J Biol Rhythms. 2015 Aug;30(4):277-90. doi: 10.1177/0748730415577723.
6. Guess J, Burch JB, Ogoussan K et al. Circadian disruption, Per3, and human cytokine secretion. Integr Cancer Ther. 2009 Dec;8(4):329-36. doi: 10.1177/1534735409352029

Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

SS-07 Referans Numarası: 160

COVID-19 PANDEMİSİNİN KLASİK HODGKİN LENFOMA HASTALARININ TANI VE TEDAVİSİ ÜZERİNE ETKİLERİ: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Selin Küçükyurt[1], Kübra Şahin[2], Umut Yılmaz[1], Abdülkadir Erçalışkan[1], Tuba Özkan Tekin[1], Damla Ortaboz[1], Tuğrul Elverdi[1], Ayşe Salihoğlu[1], Muhlis Cem Ar[1], Şeniz Öngören[1], Zafer Başlar[1], Ahmet Emre Eşkazan[1]

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

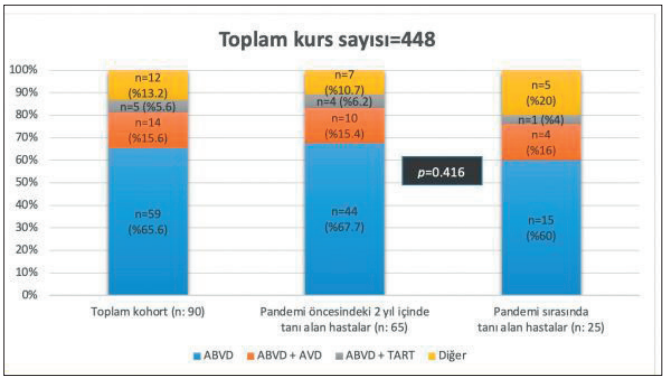
Giriş: Coronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19) pandemisi tüm dünyada hayatı durma noktasına getirdi. Özellikle Türkiye'de en yüksek nüfusa sahip olan İstanbul'da birçok hastane pandemi hastanesi olarak hizmet verdi ve COVID-19 ile enfekte olmayan hastaların muayenesini askıya alması gerekti. Öte yandan bu dönemde pandemiyi kontrol altına almak ve bulaşı azaltmak için sık sık karantina tedbirleri uygulandı. Kanserlerin tanı ve tedavisindeki gecikmenin bazen ölümcül olabileceği bilinmektedir. Klasik Hodgkin lenfoma (kHL) hastalarında ilk tedavi seçimi, hastalığın evresi gibi çeşitli faktörler tarafından belirlenir. Bu nedenle hastalığın erken evrede saptanması prognostik öneme sahiptir. Bu çalışmada COVID-19 pandemisi sırasında ve pandemi öncesi dönemde tanısı konup, tedavi edilen kHL hastalarında semptom başlangıcından tanıya kadar geçen süreyi, tanı ile tedaviye başlama arasında geçen süreyi, evrelerin ve tedavi yanıtlarının dağılımını karşılaştırmayı amaçladık.

Metod: Pandemi öncesindeki 2 yıl (Mart 2018-Mart 2020) ve pandemi sırasındaki 12 aylık (Mart 2020-Mart 2021) dönemde tanı alan hastalar demografik veriler, hastalıkla ilişkili faktörler, semptomdan tanıya kadar geçen süre ve ara (interim) yanıt açısından karşılaştırıldı. Klinik veriler geriye dönük olarak manuel ve elektronik tıbbi kayıtlardan elde edildi. PET taramaları başlangıçta, iki kür kemoterapiden sonra ve tedavi sonunda (EOT) yapıldı. Tanı sırasındaki evrelemede ve tedavi yanıtının değerlendirilmesinde Deauville skoru (5-PS) kullanıldı. 5-PS; 1, 2 veya 3 puan negatif olarak kabul edildi. 5-PS skoru 4 veya 5 pozitifti.

Bulgular: Bu tek merkezli çalışmaya, ortanca yaşı 33,5 (17 – 70 yıl) ve çoğunluğu erkek (%53,3) olan yeni tanı almış 90 kHL hastası dahil edildi. En sık başvuru semptomu boyunda şişlik (%41,1) idi ve olguların %61,1'inde en az bir B semptomu vardı (Tablo 1). Her iki grupta da yaş ve cinsiyet dağılımları benzerdi. Ayrıca, >60 yaş hasta sayısı gruplar arasında farklı değildi (p=0,868). Her iki grupta da en sık görülen histopatolojik alt tip nodüler sklerozan tipti (%47,7 vs. %48). Pandemi öncesinde ve pandemi sırasında erken evre kötü risk grubu olan hastaların yüzdeleri sırasıyla %66,7 ve %77,8 idi (p=0,526). Pandemi sırasında ileri evre hastalığı olan hastaların yüzdesi, pandemi öncesine göre daha yüksek olmasına rağmen (%64 vs. %53,8) bu fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı (p=0,384). Semptomların başlangıcından tanıya kadar geçen medyan süre, pandemi sırasında pandemi öncesine göre önemli ölçüde daha uzundu (16 hafta vs. 8 hafta, p=0,042). Tanıdan sonra tedaviye başlanmasına kadar geçen medyan süre her iki grupta da benzerdi (13 gün vs. 15 gün, p=0,253). Her iki gruptaki hastaların çoğu birinci basamak tedavide ABVD aldı ve erken evre kHL'li bazı hastalarda TART uygulandı (Şekil 1). Tüm kohorta bakıldığında (n=90), olguların %85'inde interim PET tarama sonuçları negatifti ve bu oran her iki hasta grubunda benzerdi (%84,6 vs. %88, p=0,999). Pandemi öncesi dönemde hastaların %80'inde EOT PET'te tam yanıt alırken, pandemi sırasında tedavi edilen hastaların yaklaşık yarısında (%48) analiz sırasında EOT yanıtı henüz değerlendirilmediğinden, EOT'deki yanıt düzeyi açısından iki grup karşılaştırılmadı.

Tartışma ve Sonuç: Kohortumuzda, pandemi sırasında semptomların başlangıcından tanıya kadar geçen süre dikkat çekici şekilde uzamıştır. Hastaların bulaş korkusuyla hastaneye başvurmaya çekinmeleri veya sağlık kuruluşuna başvuruda yaşanabilecek zorluklar veya hastaların tolere edilebilir semptomlara sahip olmaları pandemi dönemindeki tanısal gecikmede rol almış olabilir. Pandemi döneminde ileri evre hastalığı olanların oranının yüksek olması da bu gecikme ile ilişkilendirilebilir, ancak bu fark, interim tedavi yanıtında her iki grup arasında anlamlı farklılığa ulaşmamıştır.

Anahtar Kelimeler: Hodgkin lenfoma, COVID-19, tedavi yanıtı, semptom-tanı süresi



Şekil 1. Birinci sıra tedavilerin dağılımı

Tablo 1. Hastaların demografik ve klinik özellikleri (EBV, Epstein-Barr virus; IPS, Uluslararası prognostik skorlama).

Parametre	*Toplam (n: 90)*	*01.03.18 – 01.03.20 (COVID-19 pandemisi öncesi) (n: 65)*	*01.03.20 – 01.03.21 (COVID-19 pandemisi sırasında) (n: 25)*	*p değeri*
Cinsiyet, n (%)				0,084
Erkek	48 (53,3)	31 (47,7)	17 (68)	
Kadın	42 (46,7)	34 (52,3)	8 (32)	
Tanı sırasında yaş, yıl Ortanca (Aralık)	33,5 (17 – 70)	31 (17 – 68)	40 (17 – 70)	0,215
Yaş kategorileri, n (%)				
< 45 yaş	69 (76,7)	51 (78,5)	18 (72)	0,516
≥ 45 yaş	21 (23,3)	14 (21,5)	7 (28)	
> 60 yaş	10 (11,1)	7 (10,8)	3 (12)	0,868
Histolojik alt tip, n (%)				0,893
Nodüler sklerozan	43 (47,8)	31 (47,7)	12 (48)	
Mikst sellüler	33 (36,7)	24 (36,9)	9 (36)	
Lenfositten zengin	9 (10)	7 (10,8)	2 (8)	
Lenfositten fakir	1 (1,1)	1 (1,5)	0	
Sınıflandırılmamış	4 (4,4)	2 (3,1)	2 (8)	
EBV pozitifliği, n (%)	31 (34,4)	23 (35,4)	8 (32)	0,744
Evre, n (%)				0,384
Erken evre (Evre I-II)	39 (43,3)	30 (46,2)	9 (36)	
İleri evre (Evre III-IV)	51 (56,7)	35 (53,8)	16 (64)	
Erken Evre (n: 39), n (%)				0,693
İyi risk grubu	12 (30,8)	10 (33,3)	2 (22,2)	
Kötü risk grubu	27 (69,2)	20 (66,7)	7 (77,8)	
İleri evre (n: 53), n (%)				
IPS-3				0,155
0 puan	18 (34)	13 (35,1)	5 (31,2)	
1-2 puan	31 (58,5)	23 (62,2)	8 (50)	
3 puan	4 (7,5)	1 (2,7)	3 (18,8)	
IPS-7				0,079
0-2 puan	24 (47,1)	15 (42,9)	9 (56,3)	
3-4 puan	17 (33,3)	15 (42,9)	2 (12,5)	
5-7 puan	10 (19,6)	5 (14,3)	5 (31,3)	
Eşlik eden B semptomu, n (%)	55 (61,1)	41 (63,1)	14 (56)	0,537
Kitlesel (Bulky) hastalık, n (%)	4 (4,4)	2 (3)	2 (8)	0,308
Ekstranodal tutulum, n (%)	44 (48,9)	28 (43)	16 (64)	0,075
Semptomların başlangıcı ile tanı arasında geçen süre, hafta Ortanca (Aralık)	10 (4 – 48)	8 (4 – 48)	16 (4 – 36)	0,042
Tanı ile kemoterapi başlangıcı arasında geçen süre, gün Ortanca (Aralık)	14 (1 – 64)	15 (1 – 64)	13 (1 – 35)	0,471

SÖZEL BİLDİRİLER

■ Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

SÖZEL BİLDİRİLER

SS-08 Referans Numarası: 165

KRONİK GRAFT VERSUS HOST HASTALIĞININ ŞİDDETİNE ETKİ EDEN FAKTÖRLERİN ANALİZİ

Deniz Gören Şahin[1,2], Aigul Zhantay[2], Emine Tülay Özçelik[1,2], Nurcan Özçelik[2], Mutlu Arat[2]

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

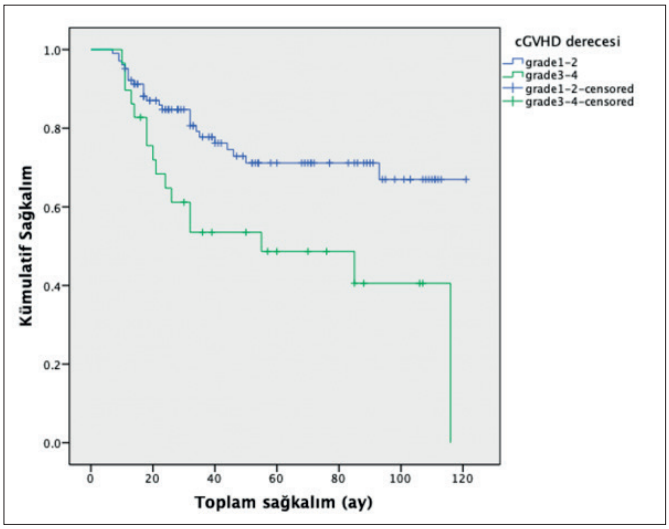
Giriş: Kronik graft versus host hastalığı (cGVHH), allojenik kök hücre nakli sonrası görülen relaps dışı mortalite ve morbiditenin en önemli sebebidir. Son on yılda granülosit koloni uyarıcı faktör (G-CSF) ile mobilize edilmiş periferik kan kök hücresi (G-PKKH) greftleri, nakil için giderek artan bir şekilde kullanılan kök hücre kaynağı olarak hızla benimsenmiştir. Diğer yandan G-PKKH greftlerinin, greft yetmezliğini azalttığını, ancak cGVHH insidansını arttırdığı gösterilmiştir. Klinikte cGVHH gelişimi için gösterilmiş diğer risk faktörleri arasında öncesinde akut GVHH varlığı, HLA tam uyumlu olmayan ve akraba dışı donör kullanımı, kadın vericiden erkek alıcıya yapılan nakil, hazırlık rejiminde ATG'nin olmaması ve ileri yaş gibi faktörler sayılabilir. Bizim çalışmamızın amacı ise, kliniğimizde yapılan allojenik nakil sonrası gördüğümüz cGVHH vakalarımızın analizi ve cGVHH'nin şiddeti üzerine etkili olası risk faktörlerinin değerlendirilmesidir.

Gereç-Yöntem: Çalışmamıza Ağustos 2010-Mart 2021 tarihleri arasında Florence Nightingale Hastanesi Hematopoetik Kök Hücre Nakil Ünitesinde allojenik kök hücre nakli yapılan 588 hastanın, takibinde cGVHH tanısı konularak izlenen ve tedavisi yapılan toplam 159'u dahil edildi. Hastaların demografik bilgileri, tanı, nakil öncesi ve sonrası hastalık durumları, nakil tipi, nakil kinetikleri, akut ve kronik GVHH yeri/şiddeti (grade I,II,III ve IV) ve sağkalım verileri geriye dönük olarak veri tabanından tarandı. Takiben hastalar cGVHH şiddetine göre 2 gruba (Grup 1 (Grade I-II hastalar) ve Grup 2 (Grade III-IV hastalar) ayrılmış ve olası risk faktörlerine göre karşılaştırmalı analizleri ve sağkalım analizleri yapılmıştır. Normal dağılan ve dağılmayan verilerin analizinde sırasıyla ki kare testi ve Mann-Whitney U testi kullanılmış olup, sağkalım analizleri Kaplan Meier kullanılarak yapılmıştır. P değeri <0.05 anlamlı kabul edilmiştir.

Sonuçlar: Kronik GVHH tanısı ile takip edilen hastaların ortalama yaşları 46.9 idi. Erkek cinsiyet %64.8 ile ılımlı bir baskınlık göstermekte idi. Hastaların çoğunluğu (%63.5) akut lösemi nedenli nakil yapılan hastalardan oluşmaktaydı. Hastaların ve donörlerin demografik özelliklerine ait bilgiler Tablo m1'de gösterilmiştir. Vakaların yaklaşık yarısında öncesinde akut GVHH varlığı, %45.9'unun klinik takiplerinde cmv reaktivasyonu olduğu ve büyük oranda ablatif rejimlerin hazırlık rejimi olarak kullanıldığı görülmüştür. Kronik GVHD grade'ine göre sınıflandırıldığında demografik özelliklerin ve nakil kinetiklerinin analizi Tablo2'de gösterilmiştir. İki grup arasında yaş, donör yaşı, donör cinsiyeti, tanı, pre-tx ve post-tx +30. gündeki hastalık durumu, nakil tipi ve hazırlık rejimi gibi parametreler arasında anlamlı farklılık izlenmemiştir. Buna karşın hastaların BMI'lerinin grup 2 de anlamlı düşük olduğu görülmüştür. İstatistiksel anlamlı olmamakla beraber nakil öncesi ferritin seviyelerinin ve infüze edilen CD34+ hücre sayısının grup 2'de yüksek olması dikkat çekicidir. Şekil 1'de 2 grup arası sağkalım analizine ait Kaplan Meier eğrisi gösterilmiştir. Grade III-ve IV ün temsil edildiği grup 2 de sağkalım istatistiksel anlamlı düşük izlenmiştir (p=0.007).

Tartışma: Çalışmamızda ağır GHHH görülen olguların BMI'lerinin düşük olması, allojenik transplant süreci ve sonrasındaki nutrisyonel durumun ve metabolik sendromun olası önemini vurgulamaktadır. Kronik GVHH gelişimi için risk faktörü olarak belirtilen yüksek CD34+ PKKH ve ferritin düzeylerinin de yine istatistiksel anlamlı olmamakla birlikte gelişen GVHH'nın daha ağır klinik seyri için bir risk faktörü olabileceği iddia edilebilir. Son olarak bu çalışmanın, iki grup arasında gösterilmiş olan belirgin sağkalım farklılığı göz önüne alındığında, sadece cGVHH gelişimi risk faktörlerinin değil aynı zamanda klinik seyrin daha ağır GVHH şeklinde gelişimine neden olabilecek diğer risk faktörlerin de aydınlatılması gerektiğini vurgulayan bir çalışma olması dolayısıyla önemli olduğunu düşünüyoruz.

Anahtar Kelimeler: Allojenik kok hücre nakli, Kronik GVHD,



Şekil 1. Kronik GVHD hastalarının sağkalım eğrisi. Grade I-II hastalık ve grade III-IV hastalık sağkalım verileri arasındaki farklılık istatistiksel olarak da anlamlıdır (p=0.007)

Tablo 1. Kronik GVHD nedenli takip edilen tüm hastalara ait demografik bilgiler

Parametre	n=159
Yaş (yıl) (SD)	46.9 (±13.3)
Cinsiyet (erkek/kadın) (%)	103/56 (64.8/35.2)
BMI (vücut yüzey indexi)	26.5 (±5.1)
*Tanı (%)	
Akut lösemi	101 (63.3)
Lenfoma	23 (14.4)
KMPH	13 (8.3)
Aplastik anemi/MDS	16 (10.1)
Kronik lösemiler (PLL, KLL)	5 (3.2)
Multiple myeloma	1 (0.7)
**Nakil tipi (%)	
MRD	98 (61.6)
MUD	19 (11.9)
MMUD	19 (11.9)
Haploidentik	23 (14.5)
Karnofsky skoru (median)	80 (70-100)
Donör yaşı (yıl)	39.8 (±11.6)
Donör cinsiyet (erkek/kadın)	70/89 (44/56)
Kök hücre kaynağı (%)	
Periferik kan	146 (91.8)
Kemik iliği	13 (8.2)
Hazırlık rejimi (%)	
Ablatif (ABL)	134 (84.2)
Azatılmış yoğunluklu (RIC)	25 (15.8)
Hastalık durumu	
***Pre-transplant (n=139)	
TR	105 (75.6)
VGPR	5 (3.6)
PR	4 (2.9)
Refrakter (+BF)	25 (17.9)
Post transplant (+100. gün)	
TR	145 (91.2)
VGPR	5 (3.1)
PR	2 (1.3)
Refrakter	6 (3.8)
Ex	1 (0.6)
Post transplant (+6. ay)	
TR	144 (90.6)
VGPR	3 (1.9)
PR	2 (1.3)
Refrakter	5 (3.1)
Ex	5 (3.1)
Nötrofil engraftmanı (gün)	15.7 (±2.8)
Nötrofil engraftmanı (gün) Trombosit engraftmanı (gün)	14.3 (±3.4)
Akut GVHD (var/yok)	76/83 (47.8/52.2)
†Kronik GVHD (yer)	
Cilt	83
GIS	38
Karaciğer	47
Akciğer	6
††Kronik GVHD (n=134)	
Derece I	26 (19.4)
Derece II	78 (58.3)
Derece III	24 (17.9)
Derece IV	6 (4.4)
CMV reaktivasyonu (var/yok)	73/86 (45.9/54.1)

Tablo 2. Kronik GVHD derecesine göre sınıflandırıldığında demografik özelliklerin ve nakil kinetiklerinin analizi

Parametre (n=134)	*Grup 1 cGVHD Derece I-II (n=104)*	*Grup 2 cGVHD Derece III-IV (n=30)*	*P değeri*
Yaş	47.3	48.8	0.408
Donör yaşı	39.6	41.9	0.350
BMI	27.1	24.3	0.003
Tanı (Akut lösemi/Lenfoma/KMPH/MDS-AA)	68/12/9/12	16/5/2/4	0.391
Pre-tx hastalık durumu (TR/VGPR/PR/RF)	70/3/2/14	15/2/1/6	0.476
Pre-tx ferritin	1142.4	1507	0.056
Kan grubu uyumsuzluğu (var/yok)	41/62	9/21	0.395
Nakil tipi (n) (Akraba/AD/Haploidentik)	61/26/17	23/5/2	0.179
Verici tipi (MRD/MUD/MMUD/Haploidentik)	61/15/11/17	23/2/3/2	0.278
Kök hc kaynağı (Periferik kan/Kemik iliği)	97/7	28/2	0.98
Başvuru_tx süre (gün)	100.2	109.8	0.77
Hazırlık rejimi (ABL/RIC)	88/16	24/6	0.521
İnfüze edilen CD34+ hc sayısı (x106)	6.41	7.21	0.058
Nötrofil engraftman süresi (gün)	15.7	15.8	0.840
Trombosit engraftman süresi (gün)	14	13.9	0.884
Akut gvhd (var/yok)	44/60	16/14	0.305

Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları

SS-09 Referans Numarası: 343

KALITSAL PLAZMİNOJEN EKSİKLİĞİ VAKALARIMIZ; 11 VAKA

Canan Albayrak[1], Davut Albayrak[2]

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

Plazminojen, intravasküler ve ekstravasküler fibrinolizin yanı sıra, yara iyileşmesi, hücre göçü, doku oluşumu, anjiyogenez ve embriyogenezde yer alan bir proteindir. Plazminojen esas olarak karaciğerde ve ayrıca korneada sentezlenir. Vücudun tüm membran yüzeyi, fibrinolitik aktiviteyi fibrinden türeten plazminojen tarafından temizlenir ve nemlendirilir.

Plazminojen eksikliği, mukoza zarlarında fibrin açısından zengin yalancı membranların gelişimi ile karakterize çok nadir görülen bir çoklu- sistem bozukluğudur. Otozomal resesif kalıtım göstermektedir. Vücuttaki düşük plazminojen seviyesi nedeniyle fibrin ve fibrinojen temizliğinde ve yara iyileşmesinde bozulma, iltihaplanmanın tetiklendiği bir kısır döngü ile sonuçlanır ve zarların giderek kalınlaşmasına neden olur.

Görme bozukluğuna veya görme kaybına neden olabilen lignöz konjonktivit, bildirilen en sık semptomdur. Etkilenen sistemler; solunum yolu, orofarinks, diş eti, orta kulak, kadın üreme sistemi, böbrek toplama sistemi, cilt ve merkezi sinir sistemidir. Tedavi edilmeyen plazminojen eksikliği, potansiyel yaşamı tehdit eden komplikasyonlarla birlikte yaşam kalitesinde önemli düşüşe neden olabilir.

Metod: Bu çalışmada kliniğimizde tanı ve tedavi gören plazminojen eksikliği vakalarımız geriye dönük olarak değerlendirildi. Hasta dosyaları ve elektronik kayıt sisteminden bilgiler alındı.

Bulgular: Kliniğimizde tanı alan 11 vaka vardı. Hastaneye başvuru yaşları 1 ay -4 yaş arasında değişiyordu. Tanı yaşları ise 1 yaş- 7 yaş arasında idi. Sıklıkla odunsu konjuktivit tanısı alarak göz kliniğinden bölümümüze gönderilmişlerdi. Bir aylık bir hasta nöbet ile gelmiş hidrosefali nedeniyle acilen şant operasyonu geçirmiştir. Diş etlerinde odunsu gingivit bulguları olan iki hastamız vardır. Bir kız hastamız adölesan yaşta imperfore hiymen nedeniyle opere edilmiştir. Hepsinde solunum şikayetleri ve tekrarlayan akciğer enfeksiyonları mevcuttu. Bir hastamız ağır akciğer enfeksiyonu ile kaybedilmiştir. Tedavi olarak sisitemik ve lokal taze dondurulmuş plazma, lokal heparin tedavileri ve cerrahi işlemler uygulanmıştır. Genetik mutasyon çalışması yapılan bir hastamızda plazminojen geninde polimorfizm tespit edildi.

Plazminojen eksikliği olan hastalar çok farklı klinik bulgularla başvurabilir, bir çok sisteme ait şikayetleri olabilir. Çok nadir bir hastalık olarak tanımlanmakta ancak akraba evlilikleri nedeni ülkemizde fazla sayıda hasta olduğunu tahmin ediyoruz. Etkili ve küratif bir tedavisi olmaması nedeniyle tekrarlayan hastaneye yatışlar, enfeksiyon tedavileri ve cerrahi işlemler nedeniyle yaşam kaliteleri oldukça düşüktür.

Anahtar Kelimeler: plazminojen eksikliği, odunsu konjuktivit, odunsu gingivit

Kaynaklar

1. Celkan T. Plasminogen deficiency. J Thromb Thrombolysis. 2017 Jan;43(1):132-138.
2. Shapiro AD, Menegatti M, Palla R, Boscarino M, Roberson C, Lanzi P, Bowen J, Nakar C, Janson IA, Peyvandi F.An international registry of patients with plasminogen deficiency (HISTORY). Haematologica. 2020 Mar;105(3):554-561.
3. Kızılocak H, Ozdemir N, Dikme G, Koç B, Atabek AA, Çokuğraş H, İskeleli G, Dönmez-Demir B, Christiansen NM, Ziegler M, Ozdağ H, Schuster V, Celkan T. Treatment of plasminogen deficiency patients with fresh frozen plasma. Pediatr Blood Cancer. 2018 Feb;65(2).

Hematolojik Malignitelerde Sitogenetik ve Moleküler Biyoloji / İmmunofenotipleme

SS-10 Referans Numarası: 33

AİLESEL HEMATOLOJİK KANSERLERDE YENİ NESİL DİZİLEME TABANLI BİYOİNFORMATİK YAKLAŞIM

Gizem Şentürk[1,2], Özkan Özdemir[2,3], Sezer Akyöney[1,2], Uğur Özbek[2,4], Özden Hatırnaz NG[1,2]

[1]Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı
[2]Acıbadem Üniversitesi Nadir Hastalıklar ve Yetim İlaçlar Uygulama ve Araştırma Merkezi (acurare)
[3]Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü
[4]Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi, Sağlık Bilimleri, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

Hematolojik kanserlerde gelişim süreci hala aydınlatılamamış olsa da yeni nesil teknolojilerin de katkısıyla kanser yatkınlık genlerinde germline mutasyonların rolü kesinleşmiştir. Çocuk ve genç erişkinlerin %8-10'u patojenik germline varyantlar taşımaktadır. Bu varyantların tespiti Yeni Nesil Dizilemeler sonrası biyoinformatik yaklaşımlarla belirlenebilmektedir. Bu çalışmanın amacı ailesel hematolojik kanserlerde genetik yatkınlığa neden olan, dolayısıyla lökomogenez-lenfomagenez süreçlerinde rol oynayan germline değişimleri, Acıbadem Üniversitesi Nadir Hastalıklar ve Yetim İlaçlar Uygulama ve Araştırma Merkezi - ACURARE ekibi tarafından geliştirilen 'ACUGEN Analiz Akışını' kullanarak daha kısa sürede hematolojik kanserlerdeki yatkınlığı açıklayabilecek varyantları analiz edebilmek ve bu varyantların olası fonksiyonel etkilerinin *in-silico* araçlar ile belirlenmesini sağlamaktır. Böylece ilgili varyantların aile üyeleri içerisindeki dağılımını saptayarak ailesel yatkınlık genlerini araştırılabilecek ve yatkınlığı olan ailelere genetik danışmanlık verilmesi sağlanacaktır.

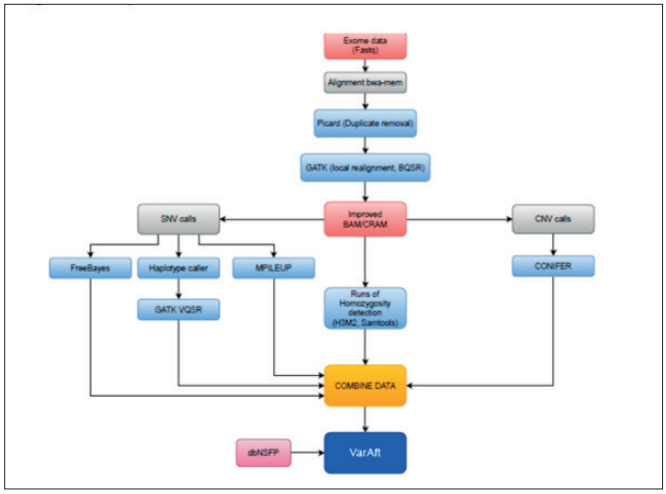
ACUGEN analiz akışı; birden fazla genom analiz aracı içeren bir analiz akışıdır. Bu kapsamda dizileme .fastq verisinin analizi, kalite kontrol, referans genoma hizalama, varyant çağırma ve anotasyon işlemleri ile Linux temelli biyoinformatik paketleriyle ACUGEN Analiz Akışı oluşturulmuştur. (Şekil 1). Bu analiz akışı ile tek gen hastalıklarının yanı sıra kanserler gibi klonal kökenli hastalıklar da hızlı ve güvenilir bir şekilde analiz edilmektedir. Data kalite kontrolü sonrası, GENECODE Human Release 37 (GRCh38.p13) referans genomuna hizalanan veri 3 ayrı varyant çağırma aracı kullanılarak analiz edilmektedir. Böylece hatalı pozitiflik oranı azaltılmaktır ve bu işlemler tek bir komut ile hızlı bir şekilde gerçekleştirilmektedir. Bir hasta verisi analiz edilecekse ACUGEN single, çoklu hasta datası analiz edilecekse ACUGEN batch analiz akışı tercih edilebilmektedir. ACUGEN analiz akışına https://github.com/AcuRARE/acugen üzerinden ulaşmak mümkündür.

ACUGEN ile analiz edilen aracı ile elde edilen varyant listeleri, öncelikle hematolojik kanserlerde sıklıkla varyasyon gözlenen genler, kalıtsal kanserlere yatkınlık yapan genler ve kansere yatkınlık gösteren sendromik hastalıklara ait genler açısından hedefli olarak analiz edilebilmektedir. Eğer bu üç farklı öncül gen listesinde herhangi bir varyant saptanamamışsa veri analizi genele yaygınlaştırılarak incelenmektedir. Analiz akışı sonucunda tespit edilen, bilinen ve/veya yeni varyantlar Şekil 2'de özetlenen akış ile analiz edilerek hastalık üzerine etkileri araştırılmıştır ve ACMG kriterlerine göre benign, likely benign, klinik önemi belirtilmemiş, patojenik ve likely patojenik olarak sınıflandırılmıştır. Veri analizlerinde aday olarak belirlenen

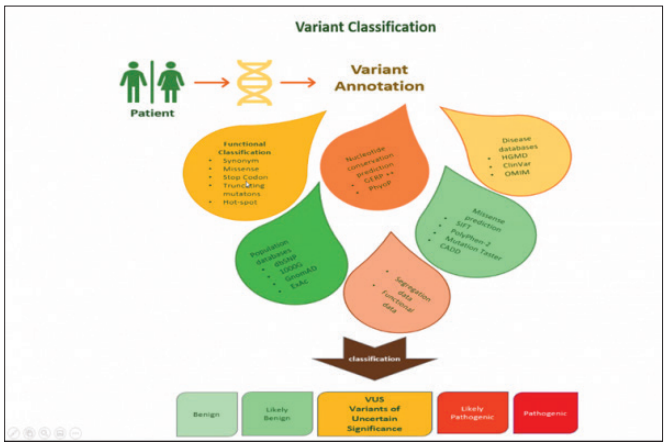
ve hastalık ile ilişkilendirilmiş varyantlar doğrudan dizileme yöntemi ile indeks vakada doğrulanarak ailesel segregasyonları Sanger dizileme ile gerçekleştirilmiştir. Bugüne kadar toplam 30 ailesel lösemi/lenfoma hastası tüm ekzom dizileme yaklaşımı ve ACUGEN analiz aracı ile analiz edilmiş ve aday varyantlar bu yaklaşım ile belirlenmiştir. Çalışmamızın validasyon ve segregasyon aşamaları devam etmektedir.

Sonuç olarak; ailesel hematolojik kanserlerde biyoinformatik yaklaşımlı bu analiz akışı sayesinde genetik yatkınlıkları açıklayabilecek varyantların analiz süreleri hızlanmış olacak, kullandığımız birden çok varyant çağırma algoritmasıyla yanlış pozitifliklerin sayısı azalmış olacaktır. Bu sayede hem heterojen kliniğin daha kolay aydınlatılması sağlanabilecek, hem de hedefli tedavilerin geliştirilmesi için yeni veriler üretilmiş olacaktır. Ayrıca bu bulgular diğer aile üyelerinin hastalık geliştirme riskinin öngörülmesinde ve koruyucu yaklaşımların uygulanabilmesinde önemli yere sahiptir.

Anahtar Kelimeler: Hematolojik Kanserler, Yeni Nesil Dizileme, Biyoinformatik Yaklaşım, Genetik Yatkınlık



Şekil 1. ACUGEN analiz akışı



Şekil 2. Varyant Sınıflandırması

SÖZEL BİLDİRİLER

■ Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

SS-11 Referans Numarası: 285

PEDİATRİK HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ SONRASI POSTERİOR REVERSİBL ENSEFALOPATİ SENDROMU: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Suna Çelen[1], Koray Yalçın[1], Suleimen Zhumatayev[1], Dayanat Pashayev[1], Veysel Korkut[2], Mais Mazen Jazazi[1,3], Mustafa Kemal Demir[4], Hatice Gülhan Sözen[5], Mahmut Kara[6], Vedat Uygun[7], Gülsün Karasu[1,7], Akif Yeşilipek[1,7]

[1]Bahçeşehir Üniversitesi Tıp Fakültesi Medicalpark Göztepe Hastanesi Pediatrik Kemik İliği Nakil Ünitesi, İstanbul
[2]Bahçeşehir Üniversitesi Tıp Fakültesi Medicalpark Göztepe Hastanesi, İstanbul
[3]Queen Rania Al-abdullah Children Hospital, Jordan
[4]Bahçeşehir Üniversitesi Tıp Fakültesi Medicalpark Göztepe Hastanesi Radyoloji, İstanbul
[5]Bahçeşehir Üniversitesi Tıp Fakültesi Medicalpark Göztepe Hastanesi Pediatrik Nöroloji, İstanbul
[6]Bahçeşehir Üniversitesi Tıp Fakültesi Medicalpark Göztepe Hastanesi Pediatrik Yoğun Bakım, İstanbul
[7]Medicalpark Antalya Hastanesi Pediatrik Kemik İliği Nakil Ünitesi, Antalya

Giriş: Posterior reversibl ensefalopati sendromu (PRES), allojenik hematopoietik kök hücre nakli (allo-HSCT) sonrası görülen geri dönüşümlü klinik-nöroradyolojik bir komplikasyondur.

Bu çalışmanın amacı allo-HSCT uygulanan pediatrik hastalarda PRES'e neden olan risk faktörlerinin öngörülmesi ve PRES sonrası yaklaşımların değerlendirilmesidir.

Metod: Nisan 2014 – Kasım 2020 tarihleri arasında Göztepe Medicalpark Hastanesi Pediatrik Kemik İliği Nakil Ünitesinde hematopoetik kök hücre nakli yapılan 641 hastadan Posterior Reversible Ensefalopati Sendromu (PRES) tanısı konulan 44 hasta retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Bulgular: Çalışma kapsamında PRES tanısı konulan toplam 44 hastanın 21'i kız 23'ü erkek idi. Hastaların ortanca yaşı 96 ay (17 ay-205 ay) idi. 14 hastaya malign ve 30 hastaya ise non-malign hastalıklar nedeniyle kök hücre nakli uygulandı. Nakillerin donör tipine göre dağılımı MUD (n=25), MSD (n=8), MFD (n=8) ve haplo (n=3) idi. Kök hücre kaynağı olarak 20 hastada periferik kan, 22 hastada kemik iliği, 1 hastada kordon kanı ve 1 hastada ise kemik iliği ile beraber periferik kan kullanıldı. Hastaların ortanca PRES günü 40 (1-363 gün) olarak saptandı ve olguların %.84.4'ünde PRES ilk 100 gün içinde gerçekleşti. Klinik bulguları incelendiğinde 32 hastada (%72,7) nöbet, 15 hastada (%34) baş ağrısı, 9 hastada (%20,4) görme ile ilgili bozukluklar, 11 hastada (%25) bilinç değişikliği, 3 hastada (%6,8) konuşma bozukluğu, 3 hastada (%6,8) bulantı-kusma, 1 hastada nistagmus,1 hastada yürüme bozukluğu,1 hastada ise alt ekstremite motor kaybı ve tremor geliştiği görüldü.Otuzüç hasta (%75) PRES tanısı aldığı sırada steroid kullanmaktaydı ve bu hastaların 29'unda eş zamanlı hipertansiyon saptandı. Kırküç hasta PRES anında immunsupressif tedavi olarak kalsinörin inhibitörü (KNİ) kullanıyordu. PRES saptandığı zamana en yakın ölçülen ortanca plazma siklosporin (CSA) konsantrasyonu 191 (65-650) ng/ml, ortanca takrolimus konsantrasyonu ise 15 (2,6-30) ng/ml olarak saptandı. Hastalara PRES sonrası antiepileptik, antihipertansif ve destekleyici bakım düzenlendi. Onüç hasta (%28.8) ise yoğun bakım ünitesinde takip edildi. Kırk hastanın kullandığı KNİ kesildi ve yerine 8 hastada sirolimus, 22 hastada mikofenolat mofetil (MMF) ve 4 hastada ise ruksolitinib başlandı. KNİ kesilmeyen 3 hastanın 2'sinde farklı KNİ'ne geçildi ve nöbet tekrarı olmadı. Bir hastada kan düzeyinin aşırı yüksek olması nedeniyle preparata ara verilerek kan düzeyi sağlanınca aynı preparatla devam edildi ve tekrar nöbet görülmedi. PRES sırasında 23 hastada (%52.2) graft versus host hastalığı (GvHH) mevcuttu. PRES sırasında GvHH bulgusu olmayan 12 hastada (%27.2) yapılan tedavi değişikliği sonrası takipte GvHH geliştiği görüldü ve bu hastalardan 5'i izlemde ağır GvHH nedeniyle ex oldu. PRES anında düşük dereceli GvHH olan 7 hastanın KNİ tedavileri kesilince GvHH evreleri arttı ve 4 hasta ağır GvHH nedeniyle kaybedildi. PRES sırasında ağır GvHH ile izlenen 3 hasta ise yine GvHH bağlı komplikasyonlar nedeniyle kaybedildi.

Sonuçlar: Bu çalışma sonucunda PRES'e yol açtığı düşünülen kalsinörin inhibitörleriyle eş zamanlı steroid kullanımının PRES olasılığını artırabileceği görülmektedir. Bu nedenle GVHH tedavisi için steroid eklenmesi düşünülen olgularda PRES gelişme olasılığı gözönünde tutulmalıdır. PRES sırasında ölçülen kalsinörin inhibitörlerinin ortanca düzeyinin normalin üst sınırları içinde olması ve düşük değerlerde dahi PRES bulguları görülebilmesi PRES'in ilaç düzeyinden bağımsız gelişebileceğini düşündürmektedir. Ayrıca PRES gelişen hastalarda KNİ kesilmesinin GvHH bulgularında

ilerlemeye yol açarak mortaliteyi artırabileceği görülmüştür. Bu nedenle yüksek evre GVHH olan hastalarda PRES tablosu stabilleştikten sonra kalsinörin inhibitörünün tekrar başlanması düşünülebilir.

Anahtar Kelimeler: Graft versus Host Hastalığı, Posterior Reversibl Ensefalopati Sendromu, Siklosporin, Takrolimus

Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi

SS-12 Referans Numarası: 387

YAŞLILARDA İMMÜN TROMBOSİTOPENİ

Selma Akdoğan[1], Abdulkadir Erçalışkan[2], Tuba Özkan Tekin[2], Umut Yılmaz[2], Selin Küçükyurtkaya[2], Damla Ortaboz[2], Tuğrul Elverdi[2], Ayşe Salihoğlu[2], Ahmet Emre Eşkazan[2], Şeniz Öngören Aydın[2], Zafer Başlar[2], Muhlis Cem Ar[2]

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

İmmun trombositopeni (İTP), trombositlerin immun aracılıklı yıkımı ve megakaryositlerden trombosit üretiminin bozulması sonucunda gelişen düşük trombosit sayısı ve ön planda mukozal/cilt kanamaları ile karakterize edinsel otoimmun bir hastalıktır. Ek hastalıklar ve /veya kullanılan ilaçlar nedeniyle kanamaya eğilimin arttığı ileri yaş grubunda İTP'ye bağlı mortalite ve morbidite önem kazanmaktadır.

Bu çalışmanın konusu erişkin hasta popülasyonunda ileri yaşın tedavi etkililiği, prognoz ve sağkalıma etkisi olup olmadığının araştırılmasıdır. Bu amaçla çalışmaya Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Erişkin Hematoloji Polikliniğinde takipli İTP tanılı 197 hasta dahil edildi. Hastaların kliniğe başvuru şikayetleri, tanı anında kan sayımları, aldığı tedaviler, tedavi altında trombosit sayımlarının gidişatı, eşlik eden hastalıkları, splenektomi yapılan hasta grupları, her yaş grubunda hastaların kaç sıra tedavi aldığı araştırılarak geniş çaplı retrospektif bir araştırma yapıldı.

Bulgular: Hastaların 129'u kadın, 68'i erkekti; ortanca yaş 43 (aralık: 21-96) olarak bulundu. Eşlik eden komorbid hastalıklar sırasıyla %30 hipertansiyon, %21 diyabetes mellitus, %15 malignite, sistemik lupus eritematozis (%12), hashimoto hastalığı (%12), kalp hastalıkları (%10), HIV, antifosfolipid antikor sendromu olarak bulundu. 102 hasta (%51) tanı anında semptomatikti. Bu hasta grubunda %90 sıklıkta en sık olarak ciltte peteşi/ekimoz görülmüştür. Islak purpura araştırma grubunda bakıldığında %30 oranında saptanmıştır. Tedavi altında geçen toplam süre ortalama 17 aydır. Bu hastaların 14'ü splenektomi geçirmiş 5'i 50 yaş üstü yaş grubundadır. Hastaların 56'sı birinci sıra tedavilerden standart doz steroid ile, 22'si yüksek doz deksametazon ile ve 5 tanesi de IVIG ile yanıt vermiştir.197 hastanın 3 ü hastalık süresi içinde diğer eşlik eden komorbiditelerine bağlı olarak ölmüştür. Mortalite oranı %1,52 görülmüştür. Yaş açısından sağ kalıma dayalı bakıldığında 49 yaş sağ kalım açısından anlamlı eşik değer olarak görülmüştür (p: 0,014).

Sonuç: Çalışmamızda yaş, eşlik eden hastalıklar, hastaların kaç sıra tedavi aldıkları, aldıkları tedavilere verdikleri yanıtlar incelendiğinde hangi tedavinin verilmesiyle ilgili karar kişiselleştirilmelidir. Yaşlı hastalarda uzun dönem medikal tedaviye bağlı komplikasyon riskinin fazla olması, intrakranyal kanama ve iç organ kanamaları gibi mortalite ve morbiditesi yüksek olan hayatı tehdit eden kanama riskinin fazla olması, splenektomi gibi cerrahi işlemlerin uygun olmaması tedavinin kişiselleştirilmesi gerektiğini göstermiştir. Belirli bir yaş grubundan sonra bakıldığında hastaları aldığı tedavi sayısı artar ve sağkalım bu yaş grubundan sonra azaldığı görülmüştür.

Anahtar Kelimeler: İmmün Trombositopeni(İTP), Yaşlı Popülasyon, Sağkalım, Tedavi

Tablo 1. Yaş Açısından Sağkalıma Dayalı Eşik Değer

	Sağkalım						p
	SAĞ			ÖLÜ			
	Ort	s.s.	Medyan	Ort	s.s.	Medyan	
Yaş	49	±16,94	44	80	±14,36	74	**0,014**

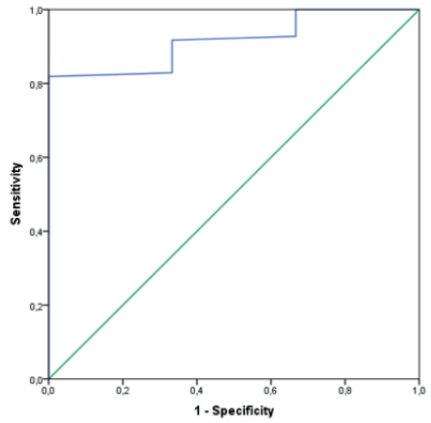
Mann Whitney Testi

Son duruma göre yaş açısından grup medyanları arasındaki fark anlamlıdır.

Tablo 2

	Area	Std. Error[a]	Asymptotic Sig.[b]	Asymptotic 95 Confidence Interval		Cutoff	Sensitivite	Spesitivite
				Lower Bound	Upper Bound			
Yaş	,915	,045	**,014**	,828	1,000	<68	81,87%	100,00%

ROC Analizi



Şekil 1. Yaş için ROC Eğrisi

Şekil 1. Yaş İçi ROC eğrisi

Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları

SS-13 Referans Numarası: 7

COVID-19 ENFEKSİYONUNUN TEDAVİSİNDE HOST PROTEAZLAR İLE HEPARİN ETKİLEŞİMİNİN İN SİLİKO YÖNTEMLERLE İNCELENMESİ

Fatma Burcu Belen Apak[1], Tuğba Ertan Bolelli[2], Kayhan Bolelli[2], Sıtkı Doğa Elçi[3]

[1]Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Onkoloji Bilim Dalı, Ankara
[2]Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Anabilim Dalı, Ankara
[3]Lumilabs Inc, Ankara

Giriş: Hayatını kaybeden Covid-19 olgularında yaşayan olgulara göre artmış D-dimer ile giden yoğun koagülopati saptanmış ve heparin tedavisi uygulanmaya başlamıştır. Biz de SARS-Cov2'nin host hücresi içine girişi için hücre proteazlarına etkili olması ve heparinin serin proteaz inhibitörü olması nedeniyle heparinin spike protein reseptör bağlanma bölgesi ve proteaz etkileşimini inhibe edebileceği hipotezini yayınlamıştık. Bu çalışmada anfraksiyone heparin (UFH) ve DMAH (Enoksaparin, Dalteparin,Tinzaparin), varfarin, antiplatelet ajanlar (asetil salisilik asit, klopidogrel, dipiridamol), direkt trombin inhibitörleri (argatroban, dabigatran) ve faktör Xa inhibitörleri (rivaroroksaban, apiksaban, fondaparinuks) ile host proteazları arasındaki etkileşimleri incelemek üzere doking çalışmaları yapılmış ve bu şekilde host proteazları ile etkileşebilecek ve antiviral olarak kullanılabilecek antikoagülanların belirlenmesi hedeflenmiştir.

Yöntem: SARS-CoV-2 host proteazı olan Furin ile heparin ve aşağıda formülü verilen ilaçların olası etkileşimlerini incelemek üzere doking çalışmaları yapılmıştır. Bu çalışmalar için Schrödinger programı Glide Modülü kullanılmıştır. Protein veri bankasından bu proteazın kristal yapısı alınarak aktif yöre içerisindeki etkileşimleri incelenmiştir. Bu amaçla, Tablo 1`de genel formülleri verilen bileşiklerin (heparin, rivaroksaban, apiksaban, edoksaban, dabigatran, argatroban, fondaparinuks, DMAH bileşikleri (enoksaparin, dalteparin, tinzaparin), varfarin, antiplatelet ajanlar (asetil salisilik asit, klopidogrel, dipiridamol ve proteaz inhibitörü olduğu bilinen ve kontrol molekülü olarak kamostat mesilat) üç boyutlu yapıları hazırlanmıştır. Protein Data Bankasından 5MIM kodlu protein yapısı alınmış (Şekil 1) ve doking çalışmaları için hazırlanmıştır.Proteinin aktif yöresi grid oluşturma çalışmalarında kullanılmıştır (Şekil 2). X-Ray kristal yapısından alınan 2,5-dideoksistreptamin türevi inhibitör pozu ile doking sonucu elde edilen poz arasındaki farkı ifade eden RMSD değeri 1,01 olarak hesaplanmış ve doking yönteminin X-ray kristal yapısı ile oldukça uyumlu olduğu gözlenmiştir. Projenin bir sonraki basamağı olarak daha önce hazırlanmış olan antikogülan ilaçların, oluşturulan grid dosyası kullanılarak doking çalışmaları yapılmıştır. Glide skor ve doking skor değerlerine göre bileşikler

sıralanmıştır (Tablo 2). Düşük molekül ağırlıklı heparin türevleri (tinzaparin, dalteparin, enoksaparin) hazırlanırken AnaGA*IsA yapısı kullanılmıştır.

Bulgular: Bu çalışmada anfraksiyone heparin (UFH) ve DMAH (Enoksaparin, Dalteparin,Tinzaparin), varfarin, antiplatelet ajanlar (asetil salisilik asit, klopidogrel, dipiridamol), direkt trombin inhibitörleri (argatroban, dabigatran) ve faktör Xa inhibitörleri (rivaroroksaban, apiksaban, fondaparinuks) ile host proteazları arasındaki etkileşimleri incelemek üzere doking çalışmaları yapılmıştır. Proje kapsamında yapılan doking calışmaları sonucunda, furin ile en iyi etkileşim gösteren bileşik fondaparinuks olarak tespit edilmiştir. (Tablo 2) (Şekil 3).

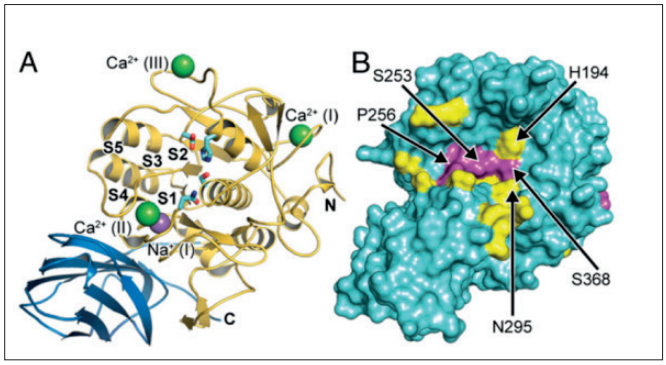
Sonuç: Yapılan doking calışmaları sonucunda, furin ile en iyi etkileşim gösteren bileşik fondaparinuks ve DMAH olarak tespit edilmistir. Bu sonuçlara göre özellikle fondaparinuks ve DMAH'lerin furin inhibisyonu yapabilecek potansiyellerinin yüksek olduğu ve antiviral özelliklerinin klinik olarak test edilmesi gerektiği düşünülmektedir. Halen UFH ve DMAH'lerin Covid-19 enfeksiyonunda etkililik ve güvenliğine yönelik ve sıklıkla da doz bulmaya odaklanan klinik araştırmaları devam etmektedir. Fondaparinuksun Covid-19'da kullanımı konusunda klinik araştırma bulunmamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Covid-19, heparin, low molecular weight heparin, host protease, furin, antiviral

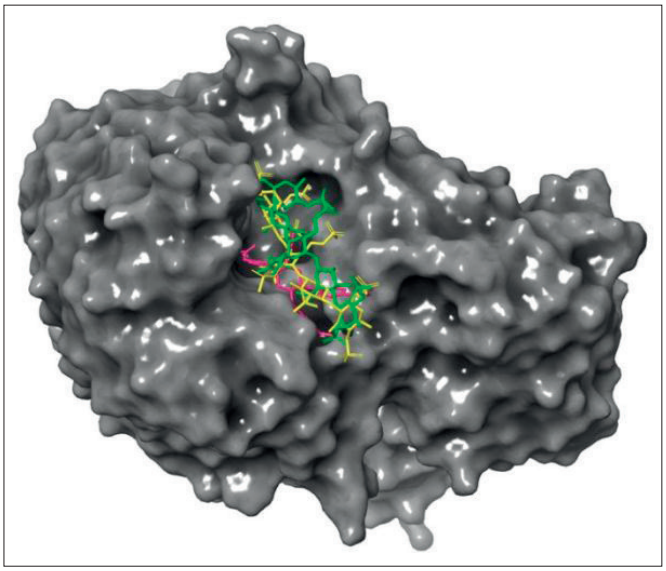
Kaynak

1. Covid-19, heparin, düşük molekül ağırlıklı heparin, host proteaz, furin, antiviral

Şekil 1. 2,5-dideoksistreptamin türevi inhibitor (doğal ligand) ile kompleks halindeki furin kristal yapısı (PDB ID: 5MIM)



Şekil 2. Furin aktif yöresi



Şekil 3. Fondaparinuks (yeşil), AnaGA (sarı), natural ligand (pembe) (furin enziminin aktif yöresindeki ceplere uyumlulukları)

Tablo 1. Glide skor ve doking skor değerlerine göre bileşiklerin sıralaması

Bileşik adı	*Doking skoru*	*Glide skoru*
5MIM-ligand	-8.155	-8.155
Fondaparinuks-kb	-12.132	-12.754
AnaGA*IsA	-11.562	-12.012
Edoksaban	-7.389	-8.059
Argatroban	-6.880	-6.880
Dipiridamol	-5.432	-5.433
Dabigatran	-5.210	-5.945
Rivaroksaban	-4.746	-4.746
Camostat mesilat	-4.051	-4.051
Asetil salisilik asit	-3.396	-3.396
Klopidrogel	-3.174	-3.196
R-warfarin	-2.983	-3.003

Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

SS-14 Referans Numarası: 227

NÜKS VEYA DİRENÇLİ HODGKİN DIŞI LENFOMADA RİTUXİMAB, LENALİDOMİD, İBRUTİNİB BİRLİKTE KULLANIM ETKİNLİK VE GÜVENİLİRLİĞİ

Derya Koyun[1], Uğur Şahin[2], Ayla Gökmen[2], Muhit Özcan[1]

[1]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı, Ankara
[2]Medicana Internatinal Ankara Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı, Ankara

Giriş ve Amaç: Relaps/Refrakter (R/R) Non-Hodgkin lenfoma (NHL) sonlanımı oldukça kötü olup, kök hücre nakli (KHN) için uygun olmayan ve nakil sonrası R/R olan hastalarda tedavi seçenekleri sınırlıdır.[1]

Bruton tirozin kinaz inhibitörü ibrutinib ve lenalidomid kombinasyonun sinerjistik etkisi yanı sıra, NHL'da rituximab ve ibrutinib birlikte kullanımının etkinliği bilinmektedir.[2,3] Biz bu çalışmada R/R NHL hastalarımızda ibrutinib, lenalidomide, riuximab (iR[2]) kombinasyonun etkinlik ve güvenilirliğini değerlendirmeyi amaçladık.

Hastalar-Method: Çalışmaya 1998-2021 tarihleri arasında iR[2] kombinasyonu ile tedavi edilen 16 R/R NHL tanılı hasta dahil edildi. Hasta dosyaları retrospektif olarak değerlendirildi. Hastalar 1-21. günlerde lenalidomid 10, 15, 20 ya da 25 mg/gün po, ibrutinib 560 mg/gün po ve diffüz büyük b hücreli lenfomada (DBBHL) rituximab 375 mg/m^2 ıv 1-6. siklüsün 1. günü, mantle hücreli lenfomada (MCL) 1.siklüste haftada bir 4 hafta, sonrasında 8 haftada bir aldı.[4,5] Marjinal zone lenfoma (MZL) ve Primer santral sinir

sistemi lenfoma (PSSSL) tanılı hastalar DBBHL protokolü ile tedavi edildi. Hastalık yanıt değerlendirmesi Lugano sınıflamasına göre PET-BT ve/veya BT-bazlı yanıt kriterleri kullanılarak tedavi siklüs süresince 1-3 ayda bir yapıldı.[4,5,6] Tedavi sonrası yanıt, tedavi ilişkili toksisite ve genel sağkalım oranları değerlendirildi.

Bulgular: Hasta özellikleri, iR² kullamına kadar aldığı tedavi sayısı, son tedavi ile iR² arası ortanca süre, daha önce otolog kök hücre nakli (OKHN) ve allojenik hematopoetik kök hücre nakli (AKHN) olma durumu, iR² tedavi öncesi kitlesel hastalık durumu, DBBHL subtipleri, alınan son tedaviye göre hastalık durumu Tablo 1 de gösterilmiştir. Tüm hastalarda ortanca takip süresi 69.5 (12-435) gün idi. 3 (%19) hasta iR² tedavisini ≥ 6 ay, 1 (%6) hasta ≥ 1 yıl aldı. Analiz tarihinde 7 (%44) hastanın iR² tedavisi devam ediyordu.

Lenalidomide ortanca başlangıç dozu 15 mg/gün (15-25 mg) idi. Tedavi sırasında 1 hastada doz redüksiyonu, 1 hastada doz artırma yapıldı. Hastalar ortanca 3 (aralık 1-15) kür iR² aldı. Yanıt değerlendirmesi yapılan 14 hastada tüm yanıt oranı (TYO) %71 idi. [3 hasta (%21) tam yanıt (CR), 3 hasta (%21) kısmi yanıt (PR), 4 hasta (%29) stabil hastalık (SD)] 1 hastada CR yanıtı tedavi sonrası 3.ayda devam etti. (Şekil 1) 3 aylık genel sağkalım (GS) %44 (%95 CI 16.4-71), 3 aylık progresyonsuz sağkalım (PFS) %38 (%95 CI 10.8-64.1) idi. Ortalama GS 252 gün (%95 CI 128.9-376.4), PFS 248 gün (%95 CI 122.1-373.9) idi. (Şekil 2) Takip süresinde exitus, tedavi kesildikten 30 gün içinde veya tedaviye devam ederken gelişti (n=4 hastalık progresyonu, n=1 advers etkiler (AEs) [grade 4 pansitopeni, sepsis]).

Tüm hastalar içinde en yaygın halsizlik (%38), enfeksiyon (%31), atrial fibrilasyon (%19) AEs görüldü. Hematolojik AEs %56 hastada görüldü. [grade 3-4 nötropeni (%78), grade 2-4 trombositopeni (%44)]. Takip süresinde 5 hasta tedavi ilişkili AEs (%31), 1 hasta ileri evre progressif hastalık, genel klinik durum bozukluğu olmak üzere, toplam 6 hasta tedaviye ara verdi. 6 hasta hastalık progresyonu, 2 hasta tedavi tamamlandığından tedaviyi bıraktı.

Sonuç: Çalışmamızda OKHN dahil çok sıra tedavi almış, nakile uygun olmayan yada nakil için köprü tedavi seçeneği aranan R/R NHL hastalarında iR² kombinasyonunun etkin bir tedavi seçeneği olduğunu gösterdik.

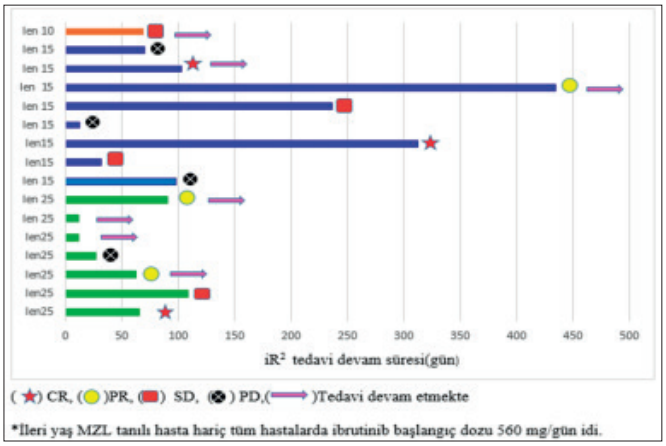
Hastalarımız ağırlıklı ileri evre, DBBHL'da non-GCB alt grubunda olmasına rağmen, bu yönetimi zor hasta grubunda bile yanıt oranları yüksektir. Tedavi süresince sık takip aralıkları ile izlem ve aralıklı g-csf desteği başta hematolojik olmak üzere, gelişecek olası AEs en aza indirgeyecektir. Çalışmamızın kısıtlılıklarından biri takip süresinin kısa olmasıdır.

Daha geniş hasta popülasyonunda, uzun dönem takip sonuçlarının değerlendirildiği ve henüz netleşmemiş iR² kombinasyon etki mekanizmasına açıklık getirecek çalışmalara ihtiyaç vardır.

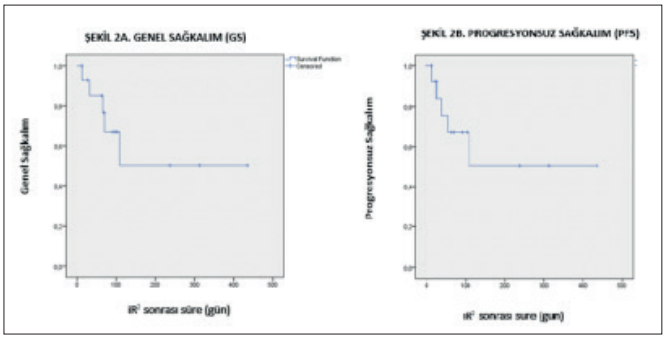
Anahtar Kelimeler: R/R NHL, iR2

Kaynaklar

1. Crump M, Neelapu SS, Farooq U, et al. Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study. Blood. 2017; 130(16):1800-1808.
2. Exploiting Synthetic Lethality for the Therapy of ABC Diffuse Large B Cell Lymphoma. Yang Y, Shaffer AL, Emre N.C. Cancer Cell. 2012 June 12; 21(6): 723–737.
3. Wang ML, Lee H, Chuang H, et al. Ibrutinib in combination with rituximab in relapsed or refractory mantle cell lymphoma: a single-centre, open-label, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2016;17(1):48-56.
4. Goy A, Ramchandren R, Ghosh N, et al. Ibrutinib plus lenalidomide and rituximab has promising activity in relapsed/refractory non–germinal center B-cell–like DLBCL. Blood. 2019;134(13):1024-1036.
5. Mats Jerkeman, Christian Winther Eskelund, Martin Hutchings, et al. Ibrutinib, lenalidomide, and rituximab in relapsed or refractory mantle cell lymphoma (PHILEMON): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 trial. Lancet Haematol 2018; 5: 109–16.
6. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. J Clin Oncol 2014; 32: 3059–68.



Şekil 1. Lenalıdomıde dozu ve yanıt değerlendirmesi



Şekil 2. Genel ve Progresyonsuz Sağkalım

Tablo 1. Hasta Özellikleri

Cinsiyet, n (%)	Erkek	8 (50,0)
	Kadın	8 (50,0)
Yaş, ortanca (min-maks)		61 (24-84)
NHL alt grup	DBBHL	11 (69)
	MCL	2 (12,5)
	PSSSL	2 (12,5)
	MZL	1 (6)
Tanıdaki evre, n (%)	Evre 1	5 (31,0)
	Evre 4	9 (56,0)
	Bilinmeyen	2 (13,0)
iR² kombinasyon öncesi tedavi basamak sayısı	2	6 (38,0)
	3	5 (31,0)
	4	2 (12,5)
	5	2 (12,5)
	6	1 (6)
iR² kombinasyon öncesi Bulky Hastalık		5 (31,0)
iR² kombinasyon öncesi KHN, ibrutinib, len kullanımı	OKHN	9 (56,0)
	OKHN+AKHN	2 (12,5)
	İbrutinib	4 (25)
	Lenalidomide	2 (12,5)
Tanıda kemik iliği tutulum durumu		3 (25,0)
DBBHL/PSSS subtipi	GCB	2 (15)
	ABC	5 (39)
	NOS	3 (23)
	N/A	3 (23)
iR² öncesi son tedaviye göre hastalık durumu	Primer Refrakter	5 (31)
	Relaps	6 (38)
	Relaps/Refrakter	5 (31)
Son tedavi ile iR² ortanca süre, gün (min-maks)		56 (0-1731)

Len: lenalidomide N/A:Bilinmeyen GCB: germinal merkez B lenfosit benzer ABC:Aktive B cell, NOS:Başka türlü sınıflandırılamayan

SÖZEL BİLDİRİLER

SS-15 Referans Numarası: 230

KRONİK MİYELOİD LÖSEMİ HASTALARINDA PROGRESYON VE SAĞKALIMI ÖNGÖRMEDE YENİ BİR PROGNOSTİK SKOR

Mert Bektaş[1], Tarık Onur Tiryaki[2], Tuğrul Elverdi[3], Ayşe Salihoğlu[3], Muhlis Cem Ar[3], Şeniz Öngören[3], Zafer Başlar[3], Meliha Nalçacı[2], Teoman Soysal[3], Ahmet Emre Eşkazan[3]

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

Giriş ve Amaç: Kronik miyeloid lösemide (KML) sağkalım, tirozin kinaz inhibitörleri (TKİ) sayesinde belirgin olarak iyileşmiş ve aynı yaş ve cinsiyetteki normal popülasyona yaklaşmıştır. Dünya Sağlık Örgütü ve Türkiye İstatistik Kurumu'nun verilerinde normal popülasyondaki beklenen ortalama yaşam süresi kadınlarda erkeklere göre 5 yıl daha uzundur. Bu yüzden, cinsiyetin KML hastalarının sağkalım süreleri üzerine de etkili olması beklenebilir. Sırasıyla Sokal, Hasford, EUTOS ve ELTS skorları KML hastalarında kullanıma sunulmuş, ancak bu 4 prognostik skorun hiçbirinde cinsiyet faktörü göz önüne alınmamıştır. Çalışmamızın amacı, KML hastaları için güncel, daha etkin ve cinsiyet faktörünün de dahil edildiği bir prognostik skor geliştirmektir.

Gereç ve Yöntem: 2003 ile 2018 yılları arasında birinci basamakta imatinib verilen kronik evre KML hastalarının (Çalışma Kohortu) demografik, laboratuvar, klinik özellikleri ve sağkalım süreleri hasta dosyalarından geriye dönük olarak incelendi. Yeni skoru geliştirmek için, tek değişkenli lojistik regresyon analizinde sağkalım üzerine anlamlı etkileri olduğu gözlenen faktörlerle çok değişkenli lojistik regresyon analizleri gerçekleştirildi. Bu analizlerden elde edilen beta katsayıları ile yeni bir prognostik skor oluşturuldu. Geliştirilen bu yeni skorla diğer skorların progresyonsuz sağkalım (PFS) ve genel sağkalımı (OS) öngörmedeki etkilerini değerlendirmek için Kaplan-Meier (KM) ve Receiver Operating Characteristic (ROC) analizleri yapıldı. Yeni geliştirilen skorun validasyonu içinse, bir başka üniversite hastanesi kliniğinin (Validasyon Kohortu) verileri kullanıldı.

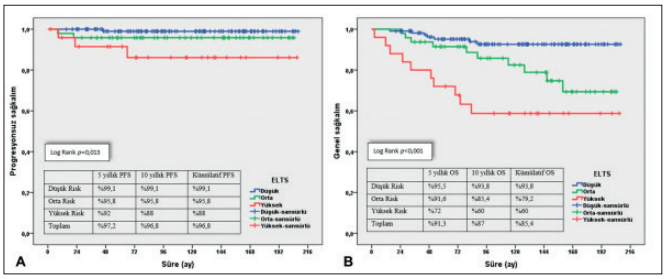
Bulgular: Çalışma kohortuna 185 hasta dahil edilmiştir. Bu hastaların 103'ü (%55,7) erkek, ortanca yaş 47'dir (Tablo 1). ELTS skoruna göre hastaların %60,5'i düşük, %25,9'u orta, %13,5'i yüksek riskli iken, yaş, cinsiyet ve blast yüzdesi değişkenleri kullanılarak elde edilen yeni skora göre bu oranlar sırası ile %64,9, %20,5 ve %14,6 olmuştur (Tablo 1). Tüm takip süreleri boyunca 6 hasta progrese olmuş, toplamda ise 27 hasta kaybedilmiştir. KM analizlerine bakıldığında, PFS ve OS açısından hem ELTS'nin (p değerleri sırası ile 0,013 ve <0,001) (Şekil 1A-B), hem de yeni risk skorunun (p değerleri sırası ile 0,025 ve <0,001) (Şekil 2A-B) risk gruplarını anlamlı derecede ayırt edebildiği görülmüştür. ROC analizi sonuçlarında yeni skorun AUC değerinin 0,843 olduğu görülmüş, daha sonra ELTS (AUC: 0,762) ve ardından diğer skorların geldiği görülmüştür (Şekil 3). Validasyon kohortunda 86 hasta olup, 46'sı (%53,5) erkek ve ortanca yaş 44'tür. ELTS skoruna göre hastaların %58,1'i düşük, %36'sı orta ve %5,8'i yüksek riskli iken yeni skora göre bu oranlar sırasıyla %79,1, %16,3 ve %4,7 olmuştur (Tablo 1). Yeni skor, validasyon kohortunun KM analizinde de OS açısından risk gruplarını anlamlı derecede ayırt edebilmiştir (p<0,001). ROC analizinde ise yeni skorun AUC değeri 0,777, ELTS'nin AUC değerinin ise 0,685 olduğu görülmüştür (Şekil 4).

Sonuç: Bu çalışmada KML hastalarına yönelik olarak yeni bir prognostik skor geliştirilmiştir. KM analizlerinde yeni skorun hem PFS hem de OS öngörmede etkili olduğu, ROC analizi ile mevcut diğer skorlarla kıyaslanmasında ise ELTS ve diğer skorlardan daha iyi sonuçlar elde ettiği görülmüştür. Sonuçların validasyonu için yapılan KM ve ROC analizleri ile yeni skorun etkinliği ikinci bir hasta grubunda da gösterilmiştir. Skorumuzda kullandığımız yaş ve blast yüzdesi değişkenleri önceki skorlarda da kullanılmış, ancak normal popülasyonda sağkalıma etki eden en önemli faktörlerden biri olan cinsiyet faktörü ilk kez bu skorda kullanılmıştır. Cinsiyet faktörünün de göz önüne alındığı bu yeni skor ile KML olgularının prognozunun daha başarılı bir şekilde değerlendirilebileceği ve bu değişikliğin takip ve tedavide olumlu katkıları olabileceğini düşünüyoruz. Önerdiğimiz bu yeni skorlamanın daha fazla sayıda hasta üzerinde denenmesi ve özellikle birinci basamakta 2. kuşak TKİ kullanan hastalarda da sınanması gereklidir.

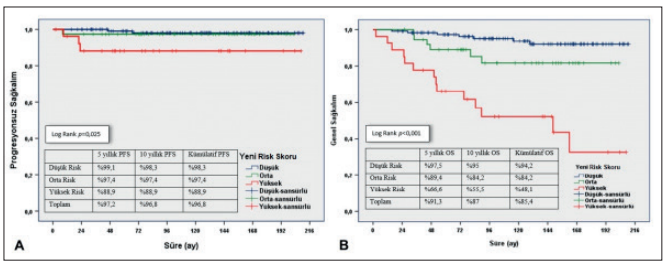
Anahtar Kelimeler: ELTS, İmatinib, Kronik Miyeloid Lösemi (KML), Sağkalım, Sokal, Yeni Risk Skoru

Tablo 1. Çalışma be validasyon kohortlarının özellikleri

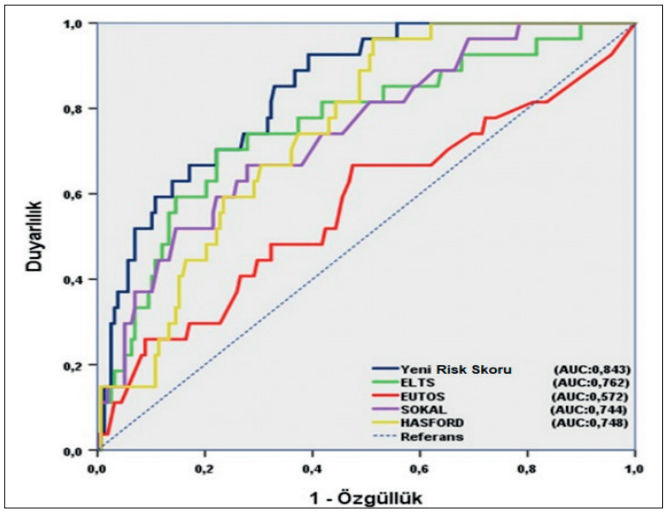
Özellik	Çalışma Kohortu	Validasyon Kohortu
Cinsiyet (Erkek/Kadın), n (%)	103 (55,7) / 82 (44,3)	46 (53,5) / 40 (46,5)
Yaş (yıl), ortanca (aralık)	47 (16-81)	44 (24-77)
Hemoglobin (g/dL), ortanca (aralık)	11,5 (5,55-16,1)	11,5 (5,5-16,9)
Lökosit (x10^9/L), ortanca (aralık)	100,7 (6,4-527,5)	134,3 (5,6-477,6)
Trombosit (x10^9/L), ortanca (aralık)	414 (91,2-1845)	392 (140-1701)
Nötrofil (%), ortanca (aralık)	87 (50,5-96,3)	87 (33,4-96,6)
Eozinofil (%), ortanca (aralık)	2 (0-12)	1,4 (0-10,8)
Bazofil (%), ortanca (aralık)	2 (0-12)	0,9 (0-18)
Blast (%), ortanca (aralık)	2 (0-12)	1 (0-11)
ELTS skoru, düşük / orta / yüksek, %	60,5 / 25,9 / 13,5	58,1 / 36 / 5,8
Sokal skoru, düşük / orta / yüksek, %	37,3 / 40,5 / 22,2	39,5 / 44,2 / 16,3
Yeni Risk Skoru, düşük / orta / yüksek, %	64,9 / 20,5 / 14,6	79,1 /16,3 / 4,7
Eşlik eden hastalık - (Var/Yok), n (%)	77 (41,6) / 108 (58,4)	34 (39,5) / 52 (60,5)
Hipertansiyon, n (%)	40 (21,6)	25 (29,1)
Diyabet, n (%)	24 (13)	9 (10,5)
İskemik kalp hastalığı, n (%)	23 (12,4)	9 (10,5)
Hiperlipidemi, n (%)	13 (7)	8 (9,3)
Hipotiroidi, n (%)	7 (3,8)	4 (4,7)
Kronik böbrek hastalığı, n (%)	6 (3,2)	1 (1,2)
Kronik obstruktif akciğer hastalığı, n (%)	5 (2,7)	1 (1,2)
Astım, n (%)	4 (2,2)	1 (1,2)



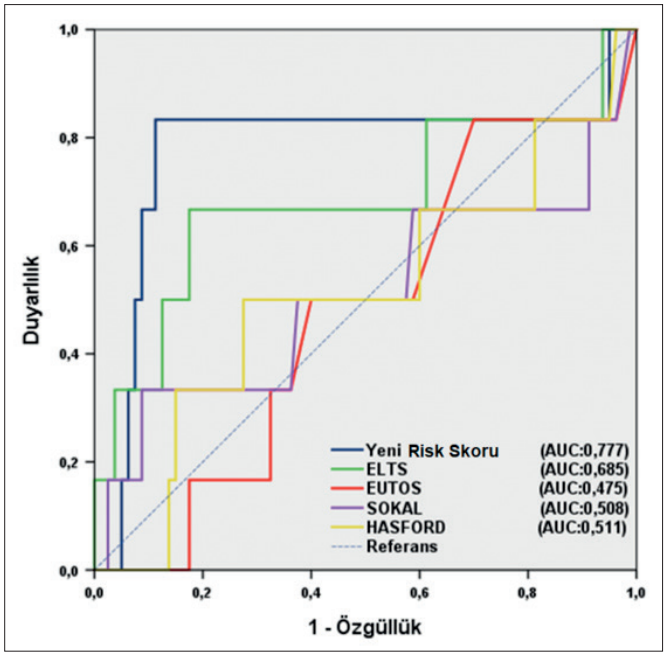
Şekil 1. Çalışma kohortunda ELTS risk gruplarına göre progresyonsuz sağkalım (A) ve Genel sağkalım (B)



Şekil 2. Çalışma kohortunda yeni risk skoru gruplarına göre progresyonsuz sağkalım (A) ve genel sağkalım (B)



Şekil 3. Çalışma kohortunda genel sağkalımı değerlendirmek için yapılan ROC analizi



Şekil 4. Validasyon kohortunda genel sağkalımı değerlendirmek için yapılan ROC analizi

Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları

SS-16 Referans Numarası: 386

TRANSFÜZYON BAĞIMLI TALASEMİLERDE FARKLI ŞELASYON REJİMLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Tekin Aksu[1], Namık Yaşar Özbek[2], Ayça Koca Yozgat[2], Eren Müngen[1], Erdem Karabulut[3], Şule Ünal[1], Fatma Gümrük[1]

[1]Hacettepe Üniversitesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı
[2]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bölümü
[3]Hacettepe Üniversitesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı

Amaç: Transfüzyon bağımlı talasemilerde hemosiderozis morbidite ve mortaliteden sorumludur. Komplikasyonların önlenmesi için intravenöz desferoksamin, oral deferasiroks (DFS) ve deferipron (DFP) veya şelatör kombinasyonları uygulanmaktadır. Bu çalışmada iki farklı talasemi merkezinin, iki farklı DFS-DFP kombinasyon rejimleri retrospektif olarak karşılaştırılmış, etkileri, yan etkileri ve güvenlik profilleri araştırılmıştır; ayrıca monoterapi alan grup ile kombine alan grupların da etkinlik ve yan etkilerinin karşılaştırılması hedeflenmiştir.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmaya iki ayrı merkezden, 37'si DFS tekli (G0), 31'i DFS-DFP kombinasyonu kullanan 68 beta talasemi majorlu hasta dahil edildi. Hastaların 21'i aynı gün içinde sabah DFS tek doz, öğlen ve akşam iki doz DFP kullanırken (G1-Merkez 1), 10'u ardışık 3 gün DFS tek doz, ardışık 4 gün DFP üç doz (G2-Merkez 2) kullanmışlardır. G1 grubunda tekli DFS kullanımına rağmen ya da uyum sorunları nedenleri ile yüksek serum ferritin varlığında, G2 grubunda 8 hastada kardiyak demir birikiminin ağır olması, 2 hastada ileri derecede karaciğer demir birikimi nedeniyle kombinasyon tedavilerine geçilmiştir. Tekli DFS kullanan hastalar DFS suda eriyen tablet dozu cinsinden 30 mg/kg ve üzeri dozda kullanan hastalar arasından seçildiler. Bu şekilde kombine alan hastalardaki DFS dozu ile benzer dozların karşılaştırılması sağlanmış oldu. Kombinasyon rejimlerindeki DFS dozları suda eriyen tablet dozu cinsinden ifade edilmiştir. Değişkenlerin normal dağılımı Shapiro-Wilk, gruplar arası karşılaştırmalar ki-kare, t-testi ve Mann Whitney U testleri ile yapılmıştır.

Bulgular: G1 grubunda bulunan 21 hastanın ortanca yaşı 15,7 yıl iken G2 grubunda ki 10 hastanın 28 yıl idi (Tablo 1). Gruplar arasında cinsiyet, transfüzyon indeksi, splenektomi oranları açısından fark yoktu. G1 grubundaki hastaların bazal ortanca ferritin değeri 3836 mg/dl olup, diğer gruplara göre yüksekti. Kombinasyon tedavisi kullanım süreleri, kombinasyonda kullanılan DFS ve DFP dozları benzerdi. Kombinasyon tedavisi uygulanan süre içerisinde hastaların total beyaz küre, nötrofil sayıları benzerdi, agranülositoz görülmedi. G1 ve G2 gruplarının bazal ferritin ve T2* karaciğer değerlerinin 12 aylık kombinasyon tedavisi sonrası delta değişimleri benzerdi. G2 grubunun T2* kalp değerlerinde kombinasyon öncesine göre belirgin iyileşme görüldü.

G1 grubunda kombinasyon süresince 3 kat ve üzeri ALT yükselmesi görülme sıklığı %28,6 olup diğer gruplara oranla yüksekti. Tüm hastalar içinde G0 grubundaki bir hastada izlem süresinde en az iki kez kreatinin değeri >%33 üzerinde olduğu bulundu. G1 grubunda iki hastada (%9,5), G2 grubunda bir hastada (%10) gastrointestinal sistem şikayetleri görüldü. G2 grubundaki bir hasta bulantı nedeniyle tedaviyi tolere edemedi ve kombinasyon tedavisinin 6. ayında tedavi sonlandırıldı. İzlem süresinde cilt döküntüsü, artralji, proteinüri, kulakta çınlama şikayetleri görülmedi.

Sonuç: Bu çalışma her iki kombinasyon rejiminin ferritin ve T2* karaciğer değerlerinin delta değişimi arasında fark olmadığını göstermiştir. Özellikle kombinasyon öncesi kalp T2* ortanca değeri 10,8 olan G2 hastalarında kombinasyon tedavisi sonrası bu ortanca değerin 23'e arttığı bulunmuştur. İki farklı kombinasyon tedavisi veya tekli şelatör tedavisi alan hastalarda ilaç yan etkileri açısından ALT artışı dışında farklılık bulunmamıştır. ALT artışının bazal ferritin değeri yüksek olan G1 hastalarında olması, ilaç yan etkisi dışında hiperferritinemi ilişkili karaciğer hasarına da bağlı olabilir. Her iki kombinasyon rejiminin de iyi tolere edildiği görülmüştür. G2 grubunda ferritin değerinde düşmenin, kalp T2* değerinde iyileşmenin daha iyi olması, yan etkilerinin daha az olması, ardışık 3 gün DFS tek doz, ardışık 4 gün DFP üç doz kullanımının daha faydalı olabileceğini düşündürmektedir. Çalışmanın sınırlayıcı özelliği iki hasta grubunda kombine tedavi başlanma endikasyonlarının farklı olmasıdır.

Anahtar Kelimeler: Transfüzyon bağımlı talasemi, deferasiroks, deferipron, şelatör kombinasyonu,

Tablo 1. Kombinasyon rejimi uygulanan hastaların demografik verileri, kombinasyon öncesi ve sonrası ferritin, kalp ve karaciğer demir birikimi MR değerlerinin ve ilaç yan etkilerinin karşılaştırması.

	G1 (n=21)	G2 (n=10)	p
Yaş (ortalama)	15,7 (5,5-24,6)	28 (15,2-46,3)	0,004
K/E	10/11	5/5	0,602
Transfüzyon indeksi (ml/kg/yıl)	166 (122-234)	158 (96-185)	0,118
Kombine ilaç kullanım süresi (ay, ortanca)	20	18	0,819
Splenektomi	8 (%38)	6 (%60)	0,441
DFS doz (mg/kg)	38 (27-40)	37,5 (21-40)	0,400
DFP doz (mg/kg)	70 (42-100)	75 (48-90)	0,306
Bazal ferritin (mg/dl, ortanca)	3836 (1701-9594)	1870 (751-5279)	0,017
Kombinasyon sonrası 12. Ay ferritin (mg/dl, ortanca)	4067 (1314-8119)	1320 (760-7654)	0,007
Ferritin değişim	447,5 (-3815 – 4148)	-9,33 (-2374 – 1809)	0,521
Kombinasyon öncesi T2* kalp (msn, ortanca)	32 (3,2-66)	10,8 (8,5-32)	0,002
Kombinasyon öncesi T2* karaciğer (msn, ortanca)	2 (1-10)	1,3 (1-5,8)	0,126
Kombinasyon sonrası 12. ay T2* kalp (msn, ortanca)	27 (3,1-56)	23 (15-30)	0,412
Kombinasyon sonrası 12. ay T2* karaciğer (msn, ortanca)	1,9 (1,2-9)	2,5 (1-9)	0,941
T2*kalp değişim	0,1 (-24 – 17)	-5,5 (-21,5 – 2)	0,031
T2*karaciğer değişim	-0,1 (-7,8 – 8)	-0,2 (-5,4 – 1,8)	0,295
>x3 ALT artışı	%28,6	%0	0,141
>%33 Kreatinin artışı	%0	%0	
GİS şikayeti	%9,5	%10	1,000

SÖZEL BİLDİRİLER

Kemik İliği Yetersizliği ve Myelodisplastik Sendromlar

SS-17 Referans Numarası: 368

APLASTİK ANEMİ HASTALARINDA ELTROMBOPAG DENEYİMİ: TÜRKİYE ÇOK MERKEZLİ GERÇEK YAŞAM VERİSİ

Fergün Yılmaz[1], Tarık Ercan[1], Pınar Tarkun[2], Hayrunnisa Albayrak[2], Ali Zahit Bolaman[3], Atakan Turgutkaya[3], Ünal Ataş[4], Ozan Salim[4], Vildan Özkocaman[5], İbrahim Ethem Pınar[5], Fatma Keklik[6], Elif Gülsüm Ümit[7], Müzeyyen Aslaner Ak[8], Ayşe Uysal[9], Aylin Fatma Karataş[10], Eren Gündüz[11], Ali Ünal[12], Tayfur Toptaş[1], Tülin Tuğlular[1], Işık Kaygusuz Atagündüz[1]

[1]Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı
[2]Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, iç Hastalıkları Hematoloji Bilim Dalı
[3]Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Hematoloji Bilim Dalı
[4]Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı
[5]Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı
[6]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı
[7]Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı
[8]Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı
[9]Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı
[10]Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı
[11]Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı
[12]Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı

Giriş: Aplastik anemi(AA), periferik kanda pansitopeni ve retikulositopeni ve kemik iliğinde normal hematopoetik hücrelerin yerini yağ dokusunun alması ile karakterize bir kemik iliği yetmezliğidir. Vakaların çoğunda altta yatan bir neden olmaksızın immun mekanizmalar sonucu gelişen kök hücre hasarı mevcuttur. Bu nedenle hastalığın tedavisini temel olarak immunsupresif tedavi ve allojeneik kök hücre nakli oluşturur. Ancak son yıllarda yapılan çalışmalar sonrasında oral non-peptit trombopoetin reseptör agonisti olan eltrombopag relaps refrakter ve yeni tanı hastalarının tedavisinde yerini almıştır. Çalışmamızda eltrombopag tedavisinin aplastik anemi hastalarındaki etkinlik ve güvenirliliğini çok merkezli gerçek yaşam verisi olarak değerlendirmeyi hedefledik.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza aplastik anemi tanısı ile eltrombopag tedavisi alan 12 merkezden toplam 44 hasta dahil edildi. Hastaların demografik verileri, tedavi yanıtları ve yan etki profilleri ilgili merkezlerin arşiv ve poliklinik kayıtlarından geriye dönük olarak tarandı.

Sonuçlar: Çalışmaya dahil edilen 44 hastadan (22 erkek [%50], 22 kadın [%50]) 37 (%84) hasta primer, 7 (%16) hasta ise sekonder AA tanısı aldı. Sekonder nedenler arasında en sık ilaç ilişkili AA mevcuttu. Hastaların ortanca yaşları 36 (16-79)idi. 65 yaş üstü hasta sayısı ise 5 (%11.2) idi. Tedavi alan hastaların %52.2'si (23 hasta) ciddi ve çok ciddi AA iken 21 hastanın (%47.8) ciddi olmayan AA tanısı mevcuttu. Ciddi olmayan AA hasta grubunda tedavi endikasyonu derin trombositopeni, transfüzyon ihtiyacına neden olan anemi idi. Hastaların ortanca nötrofil, hemoglobin ve trombosit değerleri sırasıyla 590 /microl (0-2200), 7.9 gr /dl (3.2-13.7) ve 13000 /microl (0-109000) idi. Kemik iliği selüleritesi ortanca %5 (1-30) olarak saptandı. Kemik iliğinden sitogenetik analiz 36 hastada (%81.8) yapıldı. 5 hastada metafaz elde edilemediği için değerlendirme yapılamadı. Metefaz elde edilen hastalarda sitogenetik anomali saptanmadı. PNH klonu hastaların %18.1'sinde pozitifti ve ortanca %1.5 (0.5-44) idi.

11 hasta (%25) birinci basamak olarak eltrombopag tedavisi alırken 33 hasta (%75) 2. ve sonraki basamaklarda eltrombopag ile tedavi edildi. Relaps refrakter hasta grubu değerlendirildiğinde; hastaların eltrombopag öncesi medyan 1 sıra tedavi aldığı görüldü. Önceden aldıkları tedaviler ATG ve siklosporin kombinasyonu, danazol, tekli siklosporin ve tekli ATG idi. Eltrombopag tedavisi 11 hastada siklosporin ile 4 hastada ise ATG ile kombine edilerek verildi. Medyan 11 aylık (2- 39) tedavi süresinde relaps refrakter hasta grubunda eltrombopag ile alınan yanıt oranlarının sırasıyla tam yanıt(TY) %27.5, kısmı yanıt(KY) %37.9 ve refrakterliğin %34.4 olduğu görüldü. Takip süresince 5 hasta ex oldu. Enfeksiyon en sık exitus nedenini oluşturmaktaydı. 11 hasta ise birinci basamakta eltrombopag ile medyan 8 (1-24 ay) tedavi edildi. 6 hastada eltrombopag siklosporin ile kombine edilirken 2 hastada ATG ve siklosporin kombinasyonuna eklendi. Tedavi yanıtlarının değerlendirilmesinde ise %37.5 KY, %25 TY elde edilirken %37.5 refrakterlik saptandı. Takip süresinde 1.basamak olarak eltrombopag alan 1 hastada AML'ye dönüşüm izlenirken diğer hastalarda klonal bir dönüşüm tespit edilmedi. Birinci basamak eltrombopag kullanan toplam 5 hasta ex oldu. Ölüm nedeni 1 hastada AML ve septik şok, 2 hastada enfeksiyon iken 2 hastada ölüm nedeni bilinmemekteydi.

Hastalarda görülen yan etkiler, %22 hepatik toksisite (grade 3/ 4 saptanmadı), %18 kanama (grade 3/ 4 %2.2), %16 enfeksiyon (grade 3 /4 %2.2), %2,2 renal toksisite (grade 3 /4 saptanmadı) idi.

Tartışma: Eltrombopag özelikle unfit ve yoğun IST'ye uygun olmayan veya refrakter AA hastalarında yönetilebilir yan etki profili ile etkin bir tedavi seçeneğidir.

Anahtar Kelimeler: Aplastik anemi, eltrombopag

Transfüzyon Tıbbı / Aferez / Hücre İşlenmesi

SS-18 Referans Numarası: 107

COVİD-19 ENFEKSİYONUNDA ACB-IP 1.0 ÜNİVERSAL PATOJEN İÇERMEYEN KONSANTRE KOKTEYL PLAZMANIN ETKİNLİĞİ

Cansu Hemsinlioglu[1], Nil Banu Pelit[2], Koray Yalçın[1], Ömür Selin Günaydın[1], Nihal Şahin[2], Esra Karağaçlı[3], Ömer Elibol[3], Sefa Onur Demir[3], Evren Şafak[3], Raife Dilek Turan[1], Goncagül Çelebi[1], Miyase Ezgi Kocaoğlu[1], Gözde Karakuş[1], Bulut Yurtsever[1], Cihan Taştan[1], Selen Abanuz[1], Didem Çakırsoy[1], Derya Kançağı[1], Zeynep Torun[1], Utku Seyiş[1], Muhammer Elek[1], Rehile Zengin[3], Ayşe Sesin Kocagöz[3], Çağlar Çuhadaroğlu[3], Nur Birgen[3], Siret Ratip[3], Ercüment Ovalı[1]

[1]Acıbadem Labcell Hücresel Tedavi Merkezi
[2]Acıbadem Labmed Kan Bankası
[3]Acıbadem Altunizade Hastanesi

Giriş: SARS-CoV2 enfeksiyonunda tek donörden elde edilen plazmanın etkinliği, uygulama zamanına ve uygulanan antikor miktarına göre değişiklik göstermektedir. Tek donörden hazırlanan standart plazmanın bazı dezavantajları vardır; bunlar yetersiz nötralize edici antikor aktivitesi, kan grubu uyumluluğu gerekliliği ve enfeksiyon bulaşma riskidir. Bu çalışmanın amacı, patojen inaktive edilmiş, izohemaglutininleri uzaklaştırılmış (konsantre edilmiş) ve havuzlanmış plazma ürününün (ACB-IP 1.0 plazma) güvenliğini ve etkinliğini araştırmaktır.

Materyal ve Metot: Çalışmanın birinci basamağında tek donörden elde edilen plazma ile havuzlanmış plazma örneklerinin antikor, nötralizan antikor ve izohemagglutinin içerikleri test edilmiştir. Çalışmanın ikinci basamağında ise SARS-CoV2 enfeksiyon varlığı PCR testi ve radyolojik olarak doğrulanmış toplam 16 hastaya iki farklı konvelesan plazma tedavisi uygulanmıştır. Tek donörden elde edilen standart konvelesan plazma ile 9 hasta (N:9), her biri 8 farklı donörden hazırlanan, patojen içermeyen, konsantre edilmiş, havuzlanmış konvelesan plazma (ACB-IP 1.0) ile 7 hasta (N:7) tedavi edilmiştir. Bu iki konvelesan plazma uygulanmış hasta grupları karşılaştırılmıştır.

Sonuçlar: İki farklı plazma ürünün izohemaglütinin titre analizlerine bakıldığında, tek donörden hazırlanan standart plazma için maksimum Anti-A titrelerinin 1:64, Anti-B titrelerinin 1:128 olduğu, ACB-IP 1.0 plazmanın ise maksimum Anti-A titreleri 1:4, Anti-B titreleri, 1:8 olduğu gözlenmiştir. Altı adet tek donörden hazırlanan standart plazmanın SARS-CoV2 antikor titrelerinden beşinin s/co değeri FDA'in önerdiği COVID-19 enfeksiyonundan korumak için gerekli olan alt sınırının (12 s/co) altında olduğu, ancak beş adet ACB-IP 1.0 plazmasının beşininde antikor titreleri 12 s/co'nun üzerinde olduğu bulunmuştur. ACB-IP 1.0 plazma örneklerinin hepsinin FDA'ın önerdiği antikor titrelerini içerdiği saptanmıştır. Yapılan karşılaştırmada ACB-IP 1.0 plazmanın total SARS-CoV2 antikor titreleri, standart tek donörden hazırlanan plazmanın antikor titrelerinden istatistiksel olarak daha yüksek bulunmuş ve ACB-IP 1.0 plazmanın ortalama total nötralize edici antikor aktivitesi, 1:256 seyreltmede ($p<0.01$) standart plazmaya kıyasla istatistiksel olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır.

ACB-IP 1.0 plazma ile tedavi edilen hastaların ölüm oranları, standart plazma ile tedavi edilen hastalara göre istatistiksel olarak daha düşük olduğu dikkat çekmektedir ($p< 0.05$). Sekiz gün içinde hastalara standart plazma veya ACB-IP 1.0 plazmanın uygulanması halinde hastanede kalış süresini önemli ölçüde kısalttığı görülmüştür ($p< 0.01$).

Tartışma: ACB-IP 1.0 plazma ile tek donörden hazırlanan standart plazmanın, SARS-CoV2 virüsüne karşı nötralize edici antikor aktivitesi karşılaştırıldığında; ACB-IP 1.0 plazmanın virüsü daha iyi nötralize ettiği, daha yüksek antikor seviyelerine sahip olduğu saptanmıştır. Bu preklinik verilerin ACB-IP 1.0 kokteyl plazmanın klinik kullanımı halinde tek donörden elde edilen plazmaya göre hasta ölüm oranları ve hastane yatış sürelerine olumlu yansıdığı saptanmıştır. ACB-IP 1.0 plazma, patojen inaktive edilmiş, izohemagglutininleri uzaklaştırılmış ve havuzlanmış olması nedeniyle pandemi koşullarında kan grubu uyumu gerektirmediği için ihtiyacı olan hastalara hızlı erişim sağlarken; standardize edilmiş güvenli yapısı ile etkin bir tedavi seçeneği olduğunu işaret etmekte olup, bu verilerin büyük placebo kontrollü randomize çalışmalar ile desteklenmesi gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: konvelesan plazma, SARS-CoV2, COVID-19, nötralize edici antikor

Hematolojik Malignitelerde Sitogenetik ve Moleküler Biyoloji / İmmunofenotipleme

SS-19 Referans Numarası: 137

LÖSEMİLERDEKİ FÜZYON GENLERİNİN TARANMASINA YÖNELİK YENİ NESİL DİZİLEME PANELLERİNİN GELİŞTİRİLMESİ

Sadık Çiğdem[1], Emre Keskin[2]

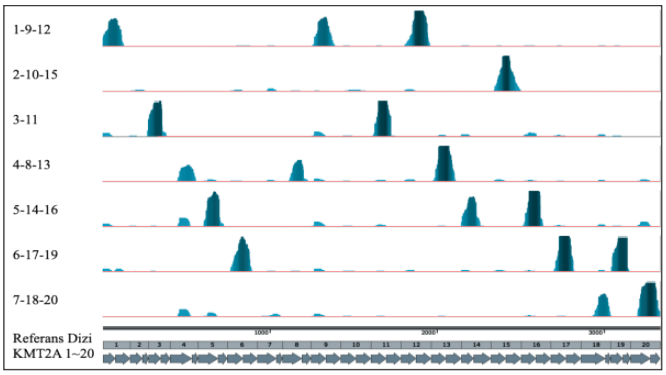
[1]Ankara Üniversitesi, Biyoteknoloji Enstitüsü
[2]Ankara Üniversitesi, Ziraat Fakültesi, Su Ürünleri Mühendisliği

Hematolojik malignitelerin tanısı sitolojik, sitogenetik ve moleküler genetik analizleri içeren multidisipliner yaklaşımlara dayanır. Kanser genomiğindeki ilerlemeler çeşitli kanserlerde belirgin prognostik değere sahip tekrarlayan mutasyonların tanımlanmasını sağlamıştır. Şimdiye kadar akut lösemilerde kromozomal yeniden düzenlemeler sonucu oluşan yüzlerce füzyon gen tespit edilmiştir. Lösemilerdeki bu tür mutasyonların test edilmesi kişiselleştirilmiş tedaviler için zorunludur. Geleneksel klinik tanıda kullanılan birçok yöntem füzyon genleri tam olarak saptayamamaktadır. Mevcut teknik sınırlamaların üstesinden gelmek için bu çalışmada hedefe yönelik yeni nesil dizileme yaklaşımı test edildi. Füzyon genlerin birleşme noktalarını içeren bölgelerin multipleks PZR bazlı paneller ile oluşturulan kütüphaneleri Illumina platformu kullanılarak dizilendikten sonra biyoinformatik yaklaşımlarla analiz edildi. 20 adet KMT2A füzyon transkripti için uyarlanmış AmpliSeq (Illumina) füzyon paneli ile bu füzyontranskriptleri taklit eden DNA parçaları kullanılarak yapılan mPZR ile 19 amplikon oluşturulabildi. NGS işlemleri ve biyoinformatik analizlerle 17 amplikon için belirgin bir sonuç alınırken, geriye kalan 3 tanesi için az sayıda füzyon olayını kesin bir şekilde tanımlayan bağlantı okumaları elde edildi. Yapılan titrasyon çalışmalarında, füzyon panelin 1 pg kadar eser miktarlardaki kalıp DNA parçalarını tespit edebildiği gösterildi. Bu sonuçlar, füzyon panelin klinik örnekler üzerinde denendikten sonra, kapsamındaki füzyon transkriptler için klinik tanıda kullanılabileceğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Lösemilerdeki gen füzyonlarının tespiti, multipleks PZR, hedefe yönelik yeni nesil dizileme, biyoinformatik, kişiselleştirilmiş tıp

Kaynaklar

1. Afrin, S., et al., Targeted Next-Generation Sequencing for Detecting MLL Gene Fusions in Leukemia. Molecular Cancer Research, 2018. 16(2): p. 279-285.
2. Bruno, R. and G. Fontanini, Next Generation Sequencing for Gene Fusion Analysis in Lung Cancer: A Literature Review. Diagnostics (Basel), 2020. 10(8).
3. Heydt, C., et al., Detection of gene fusions using targeted next-generation sequencing: a comparative evaluation. BMC Med Genomics, 2021. 14(1): p. 62.
4. Heyer, E.E. and J. Blackburn, Sequencing Strategies for Fusion Gene Detection. Bioessays, 2020. 42(7): p. e2000016.
5. Hiemenz, M.C., et al., OncoKids: A Comprehensive Next-Generation Sequencing Panel for Pediatric Malignancies. Journal of Molecular Diagnostics, 2018. 20(6): p. 765-776.
6. Latysheva, N.S. and M.M. Babu, Discovering and understanding oncogenic gene fusions through data intensive computational approaches. Nucleic Acids Res, 2016. 44(10): p. 4487-503.
7. Mertens, F., et al., The emerging complexity of gene fusions in cancer. Nat Rev Cancer, 2015. 15(6): p. 371-81.
8. Meyer, C., et al., The MLL recombinome of acute leukemias in 2017. Leukemia, 2018. 32(2): p. 273-284.
9. Mitelman, F., B. Johansson, and F. Mertens, Mitelman Database of Chromosome Aberrations and Gene Fusions in Cancer. Mitelman Database of Chromosome Aberrations and Gene Fusions in Cancer, 2010.



Şekil 1. NGS Sonuçları

#	ID	Donör Gen	Donör Ekson	Alıcı Gen	Alıcı Ekson	1-9-12	2-10-15	3-11	4-8-13	5-14-16	6-17-19	7-18-20
1	KMT2A-AFF1.K8A5	KMT2A	8	AFF1	5							
2	KMT2A-AFF1.K8A6	KMT2A	8	AFF1	6							
3	KMT2A-AFF1.K8A7	KMT2A	8	AFF1	7							
4	KMT2A-AFF1.K9A6	KMT2A	9	AFF1	6							
5	KMT2A-AFF1.K9A7	KMT2A	9	AFF1	7							
6	KMT2A-AFF1.K10A5	KMT2A	10	AFF1	5							
7	KMT2A-AFF1.K10A6	KMT2A	10	AFF1	6							
8	KMT2A-AFF1.K10A7	KMT2A	10	AFF1	7							
9	KMT2A-ELL.K7E3	KMT2A	7	ELL	3							
10	KMT2A-FOXO4.K7F2	KMT2A	7	FOXO4	2							
11	KMT2A-MLLT1.K7M9	KMT2A	7	MLLT1	9							
12	KMT2A-MLLT1.K10M2	KMT2A	10	MLLT1	2							
13	KMT2A-MLLT3.K7M7	KMT2A	7	MLLT3	7							
14	KMT2A-MLLT3.K8M11	KMT2A	8	MLLT3	11							
15	KMT2A-MLLT3.K10M5	KMT2A	10	MLLT3	5							
16	KMT2A-MLLT6.K7M12	KMT2A	7	MLLT6	12							
17	KMT2A-MLLT10.K7M9	KMT2A	7	MLLT10	9							
18	KMT2A-MLLT10.K7M13	KMT2A	7	MLLT10	13							
19	KMT2A-MLLT10.K8M12	KMT2A	8	MLLT10	12							
20	KMT2A-MLLT10.K9M4	KMT2A	9	MLLT10	4							

Şekil 2. NGS için örnek kombinasyonlarının hazırlanması

SÖZEL BİLDİRİLER

■ Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar

SS-20 Referans Numarası: 171

TEDAVİ NAİF VE NÜKS/REFRAKTER KLL HASTALARINDA OBİNİTUZUMAB DENEYİMİ: TÜRKİYE ÇOK MERKEZLİ GERÇEK YAŞAM VERİSİ

Fergün Yılmaz[1], Tarık Ercan[1], Özgür Mehtap[2], Emel Merve Yenihayat[2], Mehmet Sönmez[3], Merve Kestane[3], Ayşe Uysal[4], Mustafa Merter[4], Burak Deveci[5], Deram Büyüktaş[6], Burhan Ferhanoğlu[6], Ali Ünal[7], Kemal Fidan[7], Olga Meltem Akay[8], Cenk Sunu[9], Tuba Hacıbekiroğlu[9], Funda Ceran[10], Gülsüm Özet[10], Nur Soyer[11], Selami Koçak[12], Ömer Işık[1], Tayfur Toptaş[1], Işık Atagündüz Kaygusuz[1], Tulin Tuğlular[1]

[1]Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı
[2]Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı
[3]Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı
[4]Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı
[5]Özel Medstar Antalya Hastanesi Hematoloji Bölümü / Istanbul Gelisim Üniversitesi
[6]Vkv Amerikan Hastanesi Hematoloji Bölümü
[7]Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı
[8]Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı
[9]Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı
[10]Sağlık Bakanlığı Ankara Şehir Hastanesi, Hematoloji Bölümü
[11]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı
[12]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı

Giriş: KLL, klonal lenfositlerin periferik kan, kemik iliği, lenf nodu ve dalakta proliferasyonu ile karekterize erişkindeki en sık lösemidir. Günümüzde farklı hedefe yönelik tedavi ve kemoterapi seçenekleri mevcuttur. Obinutuzumabın, anti-CD20 monoklonal antikoru, monoterapi veya kombinasyon tedavilerinde KLL'de etkin ve güvenilir olduğu görülmüştür. Ancak literatürde gerçek yaşam verileri kısıtlıdır.

Yöntem: Türkiye'de 12 merkezde KLL tanısı ile obinutuzumab tedavisi almış 74 hasta değerlendirildi.Hasta verileri geriye dönük olarak arşiv ve dosya kayıtlarından tarandı.Bulgular:Hastaların 37(%50)'i kadın 37(%50)'i erkekti. Hastaların ortalama yaşı 71 olup yaş aralığı 44- 84 idi. Hastaların CIRS değeri ortanca 7(2-18) olarak tespit edildi. Tedavi endikasyonları iki-lenme zamanının düşük olması (14 hasta %19), anemi/trombositopeni (37 hasta %50) ve progresif LAP ve splenomegali(23 hasta (%31) idi. Hastaların tedavi öncesi medyan lenfosit, LDH, ve kreatinin kleransı sırasıyla 53000 / microl (4900-438000), 279 IU(113-764), 57 ml/dk (34-140) olarak saptandı.

29 (%39) hasta relaps refrakter, 45 (%61) hasta ise birinci basmak olarak obinutuzumab tedavisi aldı. Relaps refrakter hastalar medyan 1 (1-7) sıra tedavi sonrası obinutuzumab tedavisi almıştı. Relaps refrakter hasta grubunda obinutuzumab öncesi verilen tedaviler rituksimab bazlı kemoterapiler, ibrutinib ve venetoklaxtı. Obinutuzumab alan 16 hasta (%21.6) monoterapi, 58 hasta (%78.4) ise kombinasyon tedavisi aldı. Kombinasyon tedavisi olarak 40 (%69) hastada klorambusil, 2 (%3.4) hastada bendamustin, 10 (%17.2) hastada venetoklax ve 6 (%10.4) hastada ise fludarabin / siklofosfomid bazlı kemoterapiler uygulandı. 41 hastada yanıt değerlendirilmesi yapıldı. 18 hastada (%43.9) tam yanıt elde edildi. 20 hastada (%48.7) kısmı yanıt, 2 hastada stabil (%4.8) ve 1 hastada (%2.6) ise progrese hastalık tespit edildi. Relaps refrakter grupta tam ve kısmı yanıt oranları sırasıyla %23 ve %29 idi. Tedavi naif hasta grubunda ise tam ve kısmı yanıt oranları sırasıyla, %68 ve %25 idi. 18(%24.3) hastada yetersiz yanıt, progresyon veya relaps nedeni ile tedavi değişikliği yapıldı. Obinutuzumab sonrası verilen tedaviler venetoklax, ibrutinib, rituksimab bazlı kombinasyon kemoterapileri idi.

Güvenirlilik verilerini incelediğimizde, hastalarda en sık yan etkin nötropeni (%41.4 hastada medyan 2, 1- 4 aralığında) idi. Nötropeni gelişen 5 (%6.7) hastada ise febril nötropeni izlendi ve 2(%2.7) hastada tedavi grade 4 nötropeni ve febril nötrpeni nedeni ile kesildi. 28 (%37.8) hastada ise sekonder GCSF profilaksisi ile tedaviye devam edildi. İkinci en sık yan etki ise infüzyon reaksiyonu idi ve medyan grade 2 (1-4) olarak toplam 17 [%23]hastada gözlendi. İlk infüzyon reaksiyonu en sık 1.kürde izlenirken 2 hastada takip eden kürlerde devam etti. Toplam 6(%8.1) hastada tekrarlayan infüzyon reaksiyonu ve grade 4 reaksiyon nedeni ile tedavi kesildi. Hastalarda izlenen diğer yan etkiler ise trombositopeni (grade 3-4 [7 hasta, %9.4)], grade 1,2 [15 hasta, %20.2]), tumor lizis sendromu (grade 1, 2 [5 hasta, %6.7]) ve anemi (grade 1, 2 [16 hasta, %21.6]) idi.

Son kontrolde 16 hastanın (%21.6) ex olduğu görüldü. Sadece 2 (%12.5) hasta hastalık progresyonuna sekonder ex olmuşken, diğer hastalardaki ölüm nedenleri covid enfeksiyonu (1 hasta, %6.25) kardiyak nedenler, aritmi ve miyokardiyal infarktüs (4 hasta, %25), enfeksiyon (4 hasta, %25), serebrovasküler olay (2 hasta, %12.5) idi. 3 hastada (%18.75) ise ölüm sebebi tespit edilemedi.

Sonuç: Çok merkezli çalışmamızda Türkiye gerçek yaşam verileri sunulmuştur. Obinutuzumab bazlı monoterapi ve kombinasyon terapileri ile KLL hastalarında %92.8 yanıt oranına ulaşılmıştır. Oldukça iyi yanıt oranlarının yanında yönetilebilir yan etki profili tedavinin uygulanabilirliğini göstermiştir. Bu bulgular ile uygun hasta grubunda obinutuzumab monoterapi veya kombinasyon tedavisi ile KLL hastalarında etkin ve güvenilir bir tedavi seçeneği olarak karşımıza çıkmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Kronik lenfositik lösemi, obinutuzumab, tedavi naif hasta, relaps refrakter hasta

■ Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

SS-21 Referans Numarası: 383

MANTLE HÜCRELİ LENFOMA HASTALARINDA SAĞKALIM VE SAĞKALIMA ETKİ EDEN FAKTÖRLER

İlkin Muradov[1], Ali Osman Polat[1], Tuğrul Elverdi[2], Ayşe Salihoğlu[2], Muhlis Cem Ar[2], Şeniz Öngören[2], Zafer Başlar[2], Ahmet Emre Eşkazan[2]

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

Giriş ve Amaç: Mantle hücreli lenfoma (MHL) genellikle ileri yaşta görülen B hücreli lenfomadır. Geliştirilen yeni tedavi rejimlerine rağmen günümüzde halen kür sağlanamayan bir hastalıktır. Yüksek doz kemoterapi destekli otolog kök hücre naklinin (YDK/OKHN) erken dönemde daha etkili olduğu, idame rituksimab tedavisinin MHL'lerde remisyon süresini uzattığı bilinmektedir. Bu çalışmada MHL hastalarının tedavi yanıtları, sağkalımları ve bunlara etki eden faktörleri incelemeyi amaçladık.

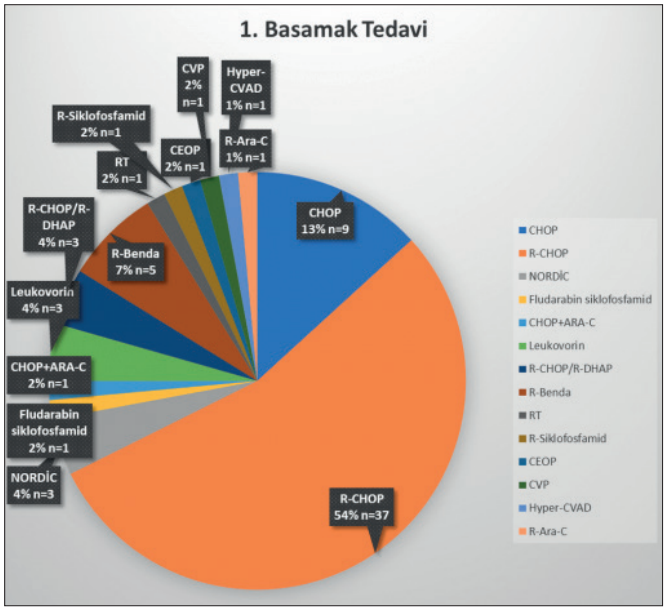
Yöntem: 1999-2020 yılları arasında tanı almış MHL hastalarının dosyaları geriye dönük olarak incelendi. Hastaların demografik verileri, ECOG skoru, ek hastalıkları, laboratuvar, görüntüleme ve patoloji sonuçları, uygulanan tedaviler ve tedavi yanıtları ile tedavi toksiteleri incelenmiştir. Ayrıca MHL International Prognostic Index (MIPI), MIPI-C, Charlson komorbidite indeksi (CCI), progresyonsuz (PFS) ve genel sağkalım (OS) süreleri hesaplanmıştır.

Bulgular: Çalışmamıza 75 MHL hastası dahil edildi. Bu hastalara ait demografik özellikler ve başvuru anındaki veriler Tablo 1'de özetlenmiştir. Hastaların 58'i erkek (%77) ve ortanca yaş 64 yıldı (aralık, 28-88 yıl) (Tablo 1). Hastalardan 71'i (%94,7) ileri evre iken, 4 hasta (%5,3) erken evredeydi. Birinci basamak tedavi alan 68 hastanın 46'sı R-CHOP (n=37, %54) ve CHOP (n=9, %13) rejimlerini almıştı (Şekil 1). Hastaların yaşları ile OS arasında negatif yönde istatistiksel anlamlı bir ilişki olduğu saptandı (r=-0,266, p=0,021) (Tablo 2). Hastaların CCI skorları ve Ki-67 değerleri ile OS arasında negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulundu (sırasıyla r=-0,322, p=0,012 ve r=-0,378, p=0,008) (Tablo 2). MIPI risk düzeyine göre bakıldığında, risk düzeyi yüksek olanların OS'nin anlamlı olarak daha kısa olduğu saptandı (p=0.037) (Tablo 2). Hastaların %33,3'ü (n=25) kök hücre nakli (KHN) olmuştu ve bu olguların %30,7'sinde (n=23) otolog (OKHN), %2,7'sinde (n=2) ise OKHN + Allojenik KHN (AKHN) gerçekleştirilmiştir. KHN olan hastaların PFS'nin olmayanlara göre anlamlı olarak daha uzun olduğu saptanmıştır (p=0.017). KHN olan hastaların OS'nin daha uzun (p=0,002, Şekil 2), ölüm oranının ise daha düşük olduğu saptandı (p=0,007) (Tablo 2). İdame rituksimab kullanımının daha iyi OS ile ilişkili olduğu görüldü (p=0,008) (Şekil 3) ve idame rituksimab kullanımının ölüm ihtimalini %71,8 oranında azaltmaktaydı [HR (%95 GA) = 0.282 (0.110, 0.723), p=0,008). Gerçekleştirilen tek değişkenli analizler sonucunda yaş, CCI skoru, MIPI skoru, Ki-67 değeri, ek hastalık varlığı, MIPI risk düzeyi ve KHN varlığının sağkalım üzerine etkili olduğu saptandı (sırasıyla, p=0,015; p=0,001; p<0,001; p=0,011; p=0,005; p=0,011; p=0,001) (Tablo 3). Çok değişkenli Cox regresyon analizi sonucunda elde edilen modelde yaş ve KHN varlığının anlamlı şekilde yer aldığı gözlendi. Yaşta gerçekleşen 1 yıllık artışın ölüm ihtimalini %8 azalttığı [HR (%95 GA) = 0,920 (0,851, 0,993), p=0,033) ve KHN olmanın ölüm ihtimalini %93,4 azalttığı saptandı [HR (%95 GA) =

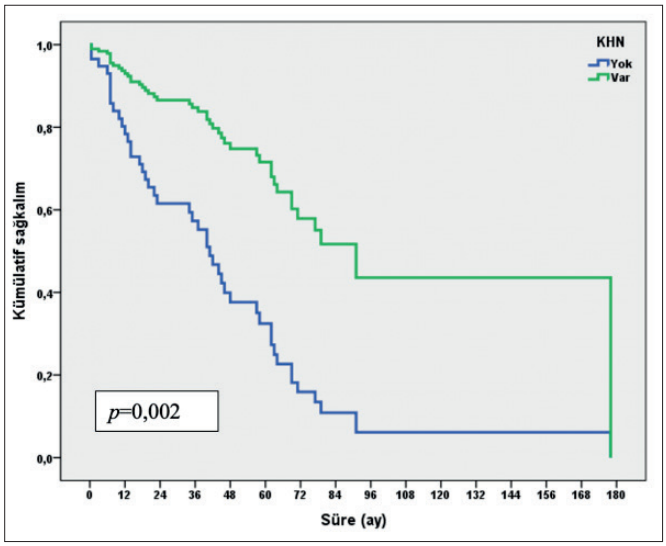
0,066 (0,012, 0,356), p=0,002) (Tablo 2). Çalışma yapıldığında hastaların 29'u (%38,7) yaşıyorken, 46'sı ölmüştü (%61,3) ve ortanca PFS 21 ay (aralık, 0,5-178 ay), ortanca OS ise 40 ay (aralık, 0,5-178 ay) olarak saptandı.

Sonuç: Çalışmamızda KHN olan hastaların daha uzun OS ve PFS'ye sahip olduğu saptanırken, KHN varlığının ölüm ihtimalini %93,4 azalttığı saptanmıştır. Aynı zamanda idame rituksimab kullanımının da OS açısından anlamlı etkisi olduğu görüldü. Artan yaşla azalan ölüm ihtimalinin, hastalarda yaş ve performans durumunun göz önünde bulundurulması ile yaşlı asemptomatik hastalarda "bekle ve gör" stratejisi veya daha az agresif tedavi rejimlerinin uygulanmasıyla ilişkili olabileceği düşünüldü. Sonuç olarak bu çalışmada elde edilen bulgular yaş ve performans olarak uygun olan hastalarda KHN, uygun olmayanlarda ise konservatif tedavi seçeneklerin tercih edilmesini, idame rituksimabın mortalite üzerine önemli ölçüde katkısını desteklemektedir.

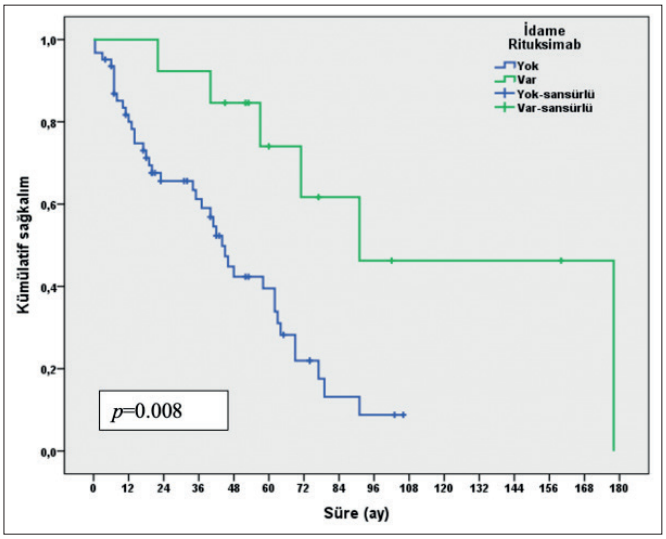
Anahtar Kelimeler: Mantle hücreli lenfoma (MHL), Kök hücre nakli (KHN), genel sağkalım



Şekil 1. Birinci basamak tedavi dağılımı



Şekil 2. Kök hücre nakli varlığına göre genel sağkalım



Şekil 3. İdame rituksimab kullanımına göre genel sağkalım

Tablo 1. Demografik veriler, laboratuvar ve patoloji sonuçlarının dağılımı.

Parametre	N	Ortanca (Min-maks)
Yaş, yıl	75	64 (28-88)
Sigara tüketimi (paket/yıl)	22	27,5 (0-60)
CCI skor	60	2 (0-6)
MIPI	74	4 (0-11)
CRP, mg/L	53	8 (0,93-115)
Ki67, %	48	35,5 (5-90)
		n (%)
t (11;14)	16	
Negatif		8 (50)
Pozitif		8 (50)
SOX11	17	
Negatif		3 (17,6)
Pozitif		14 (82,4)
TP53	2	
Negatif		2 (100)
Pozitif		0
Evre (Erken / İleri)	75	
Erken		4 (5,3)
İleri		71 (94,7)
Kemik iliği tutulumu	69	
Yok		12 (17,4)
Var		57 (82,6)
LDH	70	
Normal		39 (55,7)
Yüksek		31 (44,3)
Lökositoz (>10000/µL)	72	
Yok		46 (63,9)
Var		26 (36,1)
B2 mikroglobulin yüksekliği (>2400 ng/ml)	45	
Yok		9 (20)
Var		36 (80)

Tablo 2. Sağkalım süreleri ve bazı parametrelerin sağkalım süreleri üzerine etkileri

Parametre	Sağkalım süresi		Sağ	Ölen	
	r	*p* değeri	Ortanca (Q1, Q3)	Ortanca (Q1, Q3)	*p* değeri
Yaş	-0,266	**0,021***	61 (53, 66)	65 (59, 73)	[a]**0,184**
CCI skor	-0,322	**0,012***	2 (1, 3)	3 (2, 4)	[a]**0,035***
MIPI	-0,357	**0,002***	4 (3, 5)	5 (4, 7)	[a]**0,012***
Ki-67	-0,378	**0,008***	30 (10, 50)	40 (15, 60)	[a]**0,398**
	Ortanca (Q1, Q3)	***p* değeri**	**n (%)**	**n (%)**	***p* değeri**
MIPI-C Risk		[d]**0,100**			[c]**0,215**
Düşük	37,5 (16, 54)		2 (33,3)	4 (66,7)	
Orta düşük	19,5 (10, 26)		9 (50)	9 (50)	
Orta yüksek	12 (7, 38)		3 (42,9)	4 (57,1)	
Yüksek	13 (6, 43)		1 (10)	9 (90)	
MIPI Risk		[d]**0,037***			[b]**0,070**
Düşük	22 (11, 42)		11 (52,4)	10 (47,6)	
Orta	25 (18, 45)		13 (44,8)	16 (55,2)	
Yüksek	16,5 (7,5, 30,5)		5 (20,8)	19 (79,2)	
LDH		[a]**0,026***			[b]**0,144**
Normal	23 (13, 50)		18 (46,2)	21 (53,8)	
Yüksek	17 (8, 28)		9 (29)	22 (71)	
Kök hücre nakli		[a]**0,002***			[b]**0,007***
Yok	18,5 (8, 31)		14 (28)	36 (72)	
Var	34 (16, 53)		15 (60)	10 (40)	

r=Pearson korelasyon katsayısı [a]Mann-Whitney U test, sonuçlar medyan (birinci çeyreklik, üçüncü çeyreklik) şeklinde sunulmuştur. [b]Pearson ki-kare test [c]Fisher's exact test [d]Kruskal-Wallis test, sonuçlar medyan (birinci çeyreklik, üçüncü çeyreklik) şeklinde sunulmuştur. [e]Fisher-Freeman-Halton exact test *p<0,05

Tablo 3. Sağkalım üzerine etki eden faktörlerin belirlenmesi

Parametre	Tek değişkenli analiz		Çok değişkenli analiz	
	HR (%95 GA)	P değeri	HR (%95 GA)	P değeri
Yaş	1,039 (1,007, 1,071)	**0,015***	0,920 (0,851, 0,993)	**0,033***
CCI skor	1,551 (1.208, 1,991)	**0,001***	1,201 (0,663, 2,175)	**0,546**
Ki-67	1,021 (1,005, 1,037)	**0,011***	1,023 (0,995, 1,051)	**0,112**
Ek hastalık				
Yok	1 (Referans)	-	1 (Referans)	-
Var	3,287 (1,436, 7,526)	**0,005***		
MIPI Risk		**0,011***		**0,797**
Düşük	1 (Referans)	-	1 (Referans)	-
Orta	1,891 (0,822, 4,350)	**0,134**	1,432 (0,382, 5,369)	**0,595**
Yüksek	3,340 (1,494, 7,467)	**0,003***	1,622 (0,367, 7,167)	**0,523**
SOX11				
Negatif	1 (Referans)	-	-	-
Pozitif	31,337 (0,027, 36947,91)	**0,340**	-	-
KHN				
Yok	1 (Referans)	-	1 (Referans)	-
Var	0,297 (0,143, 0,620)	**0,001***	0,066 (0,012, 0,356)	**0,002***

Cox regresyon analizi *p<0,05

SÖZEL BİLDİRİLER

■ Erişkin Akut Lösemiler

SS-22 Referans Numarası: 381

T/B LENFOBLASTİK LENFOMA TANILI HASTALARIN YENİ TEDAVİLER IŞIĞINDA RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ

Bülent Karakaya[1], Hakan Akbulut[1], Cemaleddin Öztürk[1], Derya Koyun[1], Ekin Kırcalı[1], Hülya Yılmaz[1], Gül Yavuz Ermiş[1], Güldane Cengiz Seval[1], Sinem Civriz Bozdağ[1], Selami Koçak Toprak[1], Pervin Topçuoğlu[1], Önder Arslan[1], Muhit Özcan[1], Taner Demirer[1], Osman İlhan[1], Meral Beksaç[1], Günhan Gürman[1], Meltem Kurt Yüksel[1], Sadiye Ekinci[2]

[1]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı
[2]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

Giriş: WHO 2016 Lenfoid malignitelerin sınıflandırmasında, B-ALL(Akut Lenfoblastik Lösemi)/B-LBL(Lenfoblastik Lenfoma) ve T-ALL/T-LBL tek hastalık olarak tanımlanmaktadır. Yaygın kan ve kemik iliği tutulumu varlığında 'lösemi', kan/kemik iliği tutulumu olmayan veya çok az olan, kitle lezyonu varlığında 'lenfoma', her ikisinin mevcut olması durumunda ise 'lösemi/lenfoma' olarak kategorize edilmektedir. Lenfoblastik lenfoma, T-/B- hücre prekürsörlerinin nadir agresif bir neoplazmıdır. ALL ve LBL biyolojisinin daha iyi anlaşılması, her iki hastalığın alt gruplarında bulunan immünofenotipik veya genetik özellikleri hedef alan tedavilerin geliştirilmesine olanak tanır.

Amaç ve Yöntem: Merkezimizde Ocak 2010-Ağustos 2021 tarihleri arasında Prekürsör Lenfoblastik lösemi/ Lenfoma patolojik tanısı olan 36 hasta çalışmamıza dahil edilmiştir. Hastaların verileri geriye dönük olarak taranarak demografik özellikleri, epidemiyolojik, klinik, akım sitometrik, genetik özellikleri, tedavi seçimi ve sağ kalım sonuçları incelendi.

Bulgular: Çalışmaya Prekürsör T/B Lenfoblastik Lenfoma tanılı 36 hasta dahil edildi. Kemik iliği aspirasyon ve biyopsisinde diffüz blastik infiltrasyon saptanan ekstramedüller lenfoid kitlesi bulunan 8 hastanın akım sitometrisinde blast oranı %25 üzerinde idi ve tam kan sayımında trombosit ve hemoglobin değerlerinin düşük olduğu görüldü. Bu grup hasta Akut Lenfoblastik Lösemi/ Lenfoma olarak tanımlandı. Sekiz hastanın 6'sı (%75) T ALL/LBL, 2'si (%25) B ALL/LBL idi. Çalışma kohortundaki olguların %27,8'i (n:10) kadın, %72,2'si (n:26) erkek, tanı anında medyan yaş: 33,5 (22-61) idi. Kadınlarda medyan yaş 29,5 (28-37); erkeklerde medyan yaş 34 (25-61). Medyan takip süresi: 41,1 ay (1,5-151,7). Medyan nükse kadar geçen süre: 22,1 ay (1,4-134,2). Evre-3: 3 hasta (%8,3), Evre-4: 22 hasta (%61,1), 11 hastanın evresi bilinmemekte. Bulky hastalık: 9 hastada (%25) vardı (>7 cm). Olguların %47,2'si (n:17) mediastinal kitle ile presente oldu. B ALL hastalarının hiçbiri mediastinal kitle ile presente olmadı. 24 hastada (%66,7) indüksiyon tedavisi sonrası PR/CR yanıt elde edildi, 5 hasta (%13,9) yanıtsız, 7 hastanın yanıt durumu bilinmemekte. Tanıda medyan lökosit sayısı: 7820 x 109/L (2000-65600). Çalışmaya dahil edilen hastaların 20'sinin (%55,6) öldüğü ve 15 hastada (%41,7) nüks geliştiği görüldü. Medyan PFS: 82,8 ay (%95 CI: 5,7-159,8); 2 yıllık PFS: %53. Medyan OS: 66,5 ay (%95 CI: 19,8-113,1); 2 yıllık OS: %66,4.

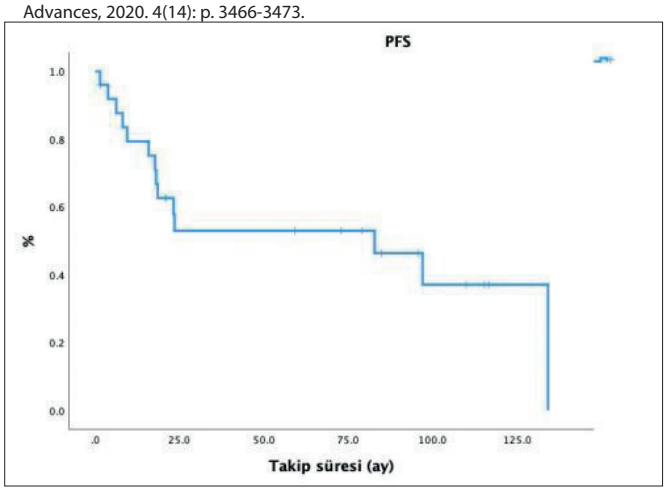
Olguların %72,2'si (n:26) T Lenfoblastik Lenfoma, %27,7'si (n:10) B Lenfoblastik Lenfoma tanılı idi. T Lenfoblastik Lenfoma olgularında medyan yaş 32 (22-58), B Lenfoblastik Lenfomaların ise 38 (25-61) idi. 1'i B LBL, 2'si T LBL olmak üzere 3 hastada BOS tutulumu saptandı. Değerlendirilebilen 19 hastanın hiçbirinde Ph(+)'liği, 14'ünde herhangi bir genetik anomali saptanmadı; T LBL'li 4 hastada sırayla RUNX1 ve ABL kaybı, EGFR Amplifikasyonu ve MLL gen mutasyonu, kompleks karyotip ve p53 mutasyonu saptandı. Olguların %36'sında (n:13) Linker protokolünün indüksiyon tedavisi olarak kullanıldığı, 1 hastanın nüks sonrası İnotuzumab Ozogamisin aldığı, 10 hastanın Allojenik hematopoietik kök hücre nakliyle konsolide edildiği görüldü. T LBL'li olguların %28'si (n:7) nükste Nelarabin tedavisi aldı. Nelarabin kullanmayanların medyan PFS'si, kullananlara göre sırasıyla 134,2 vs 15,8 ay (p=0.008) olup anlamlı olarak yüksek bulundu. T Lenfoblastik lösemi/lenfoma tanılı 1 olgunun Nelarabin dahil 6 sıra tedavi aldığı, EGFR Amplifikasyonu ve MLL gen mutasyonununa sahip olduğu görüldü.

Sonuç: T-ALL ve T-LBL arasında genetik farklılıklar tanımlanmıştır; bu muhtemelen timik ve kemik iliği tutulumu eğilimini açıklamaktadır. B-LBL'nin nadir görülmesi nedeniyle, B-ALL ve B-LBL arasındaki potansiyel genetik ve sonuç farklılıkları iyi tanımlanmamıştır. Daha geniş hasta serileriyle yapılacak çalışmalarda elde edilecek verilerle bu nadir prekürsör lenfoid malignitede tedavi ihtiyaçları karşılanabilecektir.

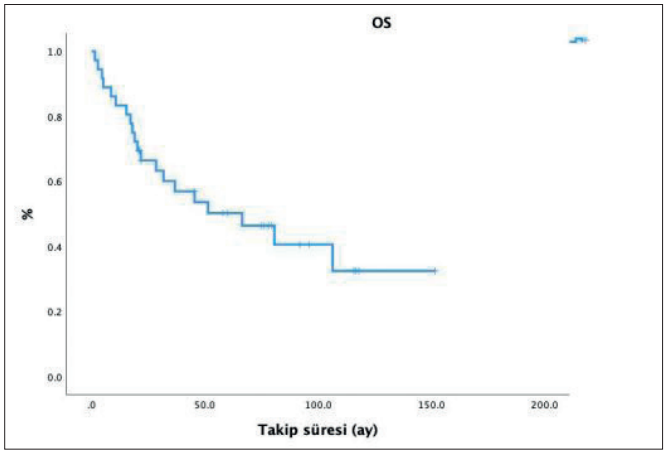
Anahtar Kelimeler: Lenfoblastik Lenfoma, Prekürsör B Lenfoblastik Lenfoma, Prekürsör T Lenfoblastik Lenfoma

Kaynaklar

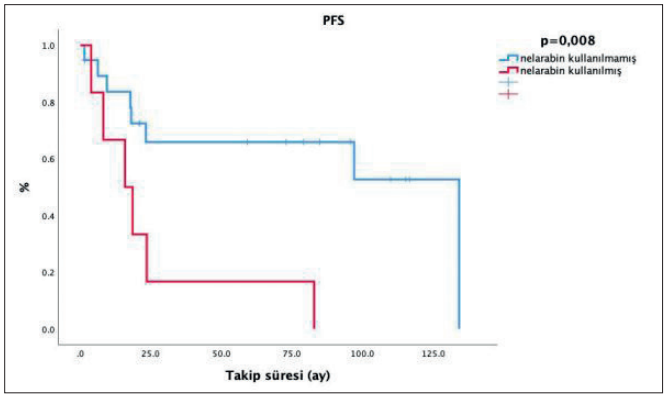
1. Kline, K. A., Kallen, M. E., Duong, V. H., & Law, J. Y. Acute Lymphoblastic Leukemia and Acute Lymphoblastic Lymphoma: Same Disease Spectrum but Two Distinct Diagnoses. Current Hematologic Malignancy Reports, 2021. p. 1-10.
2. Bassan, R., Maino, E., & Cortelazzo, S. Lymphoblastic lymphoma: an updated review on biology, diagnosis, and treatment. European journal of Haematology, 2016. 96(5): p. 447-460.
3. Kroeze, E., Loeffen, J. L., Poort, V. M., & Meijerink, J. P. T-cell lymphoblastic lymphoma and leukemia: different diseases from a common premalignant progenitor?. Blood Advances, 2020. 4(14): p. 3466-3473.



Şekil 1. PFS



Şekil 2. OS



Şekil 3. Nelarabin PFS

SS-23 Referans Numarası: 295

KOÇ SAĞLIK MERKEZLERİ (VKV AMERİKAN HASTANESİ VE KOÇ ÜNİVERSİTESİ) FOLİKÜLER LENFOMA VERİLERİ

Ebru Pekgüç[1], Zelal Şahin Tırnova[2], Serdar Örnek[1], Emre Osmanbaşoğlu[2], Hakan Kalyon[2], Deram Büyüktaş[1], Olga Meltem Akay[2], Tülay Tecimer[3], Öner Doğan[2], Burhan Ferhanoğlu[1]

[1]Vkv Amerikan Hastanesi
[2]Koç Üniversitesi Hastanesi
[3]Acıbadem Sağlık Grubu
[4]İstanbul Üniveristesi İstanbul Tıp Fakültesi

Giriş: Folliküler lenfoma(FL) indolen B-lenfoproliferatif hastalık olup transforme follikuler merkez B lenfositlerden orijinini alır.Yaygın lenfadenomegali, kemik iliği tutulumu, splenomegali ile karakterize olup ekstranodal tutulum nadirdir.Follikuler Lenfoma Enternasyonal Prognostik İndeks (FLIPI) beş bağımsız kritere dayalı (Yaş>60, hg<12g/dl, serum LDH>N, Ann Arbor evre III/IV, tutulu lenf nodu bölgesi>4) prognoz belirlemede en sık kullanılan parametredir [2,3]. Aseptomatik hastanın tedavisiz gözlendiği bir süreçten sonra tedavi gerekliliğinde kemoimmunoterapi, tek ajan Rituksimab ve Lenalidomid Rituksimab kombinasyonları kullanılabilmektedir [1-5].

Metod: Burada VKV Amerikan Hastanesi hematoloji bölümü ve Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi hematoloji bölümünün 2009-2020 tarihleri arasında deneyimli hematopatoloji uzmanlarınca Foliküler lenfoma (G1,2,3a) tanısı alan hastaların tedavi parametreleri sunulacaktır. Çalışmaya alınan 88 hastanın ortalama yaşı 60,4 (minimum:31 -maksimum:88), median takip süresi 51,9 ay (minimum 5,1 – maksimum 175,5) idi. Hastaların %56,8'i (50) kadın, %43,2'si(38) erkek olup K/E oranı 1,31 idi. ECOG skoru 2 hastada 2, 86 hastada 0-1 olarak tespit edildi. FLIPI skoru 16 hastada (%18,1) 0, 19 hastada (%21,5) 1, 21 hastada (%23,8) 2, 22 hastada (%25) 3, 9 hastada (%10,2) 4, 1 hastada (%1,1) 5 olarak sonuçlandı [Tablo 1].

Hastalardan 9'u tedavisiz izlenirken (%10,2), genelde GELF kriterleri dikkate alınarak tedavi gereksinimi olan 35 hastaya (%39,7) R-Bendamustin, 30 hastaya (%34) R-CHOP, 5 hastaya Rituksimab+Lenalidomid (%5,6), 1 hastaya R-CVP, 1 hastaya R-Siklofosfamid bazlı kemoimmunoterapi verildi. 5 hastaya (%5,6) tek başına Rituksimab uygulanırken, erken evre FL tanılı 2 hastaya (%2,2) küratif RT uygulandı. EZH2 mutasyonu, taraması yapılan 4 hastadan 1 hastada pozitif bulunarak indüksiyon rejimi olarak R-CHOP tercih edildi. EZH2 mutasyonu negatif olan hastalara R-Bendamustin uygulandı. İndüksiyon tedavisi alan 79 hastanın %93,6'sında (74 hasta) PET ile tam yanıt, %5'inde (4 hasta) kısmi yanıt elde edilirken, 1 hasta R-Bendamustin sonrası indüksiyon tedavisi sırasında pnömoniden kaybedildi. Hastaların R-CHOP ile tam yanıt oranları %96.6 iken R-Bendamustin ile %97.1 oldu. 16 hasta (%20,2) indüksiyon sonrası Rituksimab idame tedavisi aldı. Çalışmanın retrospektif özelliği nedeniyle indüksiyon rejimlerine yönelik yan etkiler yeterli oranda kaydedilememesine karşın, R-Bendamustin tedavisinde uzamış lenfopeni ve 1 hastada pnömoniden ölüme varan enfeksiyoz süreç belirgindi.

Median PFS ve OS 54,1 ve 57,4 ay olurken R-CHOP ile PFS 36,1 ve OS 58,4 ay, R-Benda ile 40,39 ve 60, 51 ay olarak belirlendi. İndüksiyon tedavisi sonrası hastaların 16'sı (%20,2) nüks etmiş olup 7 hastada (%8,8) nüks 2 yıldan erken sürede gerçekleşti. Erken nüks olan hastaların 5'i R-CHOP indüksiyon rejimi, 1'i R-Bendamustin, 1'i Rituksimab bazlı kemoimmunoterapisi alan hastalardan oluşmaktaydı. İnduksiyon tedavisi sonrası erken nüks gözlenen 7 hastanın 3'üne kurtarma rejimi sonrası kök hücre destekli yüksek doz KT uygulandı. OKİT sonrası 2 hastada tam yanıt elde edildirken, 1 hasta hastalık progresyonu, pnömosepsis ve solunum yetersizliği nedeniyle kaybedildi. Ortalama median takip 51,94 ay olan çalışmamızda 88 hastanın %84'ü (74 hasta) remisyonda, %10,2'si (9 hasta) bekle ve gör protokolünde, %1,1'i (1 hasta) kısmi yanıtlı olarak halen takip edimektedir. Bu süreçte olguların %4,54'ü (4 hasta) kaybedilmiştir.

Bu çalışma, en sık kullanılan her iki rejimin (R-CHOP, R-Benda) eşit etkinlikte olduğu ancak detaylı genetik analizlerle bireysel yaklaşımın tedavi seçimini optimize edeceği düşünülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Foliküler lenfoma, kemoimmunoterapi,

Kaynaklar

1. Rummel MJ, 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 6;381(9873):1203-10
2. Freedman A, et al. Follicular lymphoma: 2020 update on diagnosis and management. Am J Hematol. 2020;95(3):316-327.
3. Dada R. Diagnosis and management of follicular lymphoma: A comprehensive review. Eur J Haematol. 2019;103(3):152-163.
4. Casulo C. How I manage patients with follicular lymphoma. Br J Haematol. 2019 ;186(4):513-523.
5. Matasar MJ, et al. Follicular Lymphoma: Recent and Emerging Therapies, Treatment Strategies, and Remaining Unmet Needs. Oncologist. 2019;24(11):e1236-e1250.
6. Morschhauser F, et al. Rituximab plus Lenalidomide in Advanced Untreated Follicular Lymphoma. N Engl J Med 2018 6;379(10):934-947.

Tablo 1. Hasta özellikleri

	R-CHOP (n: 30)	*R-BENDA (n:35)*
Median Yaş, <60, ≥60	59,7, 14 (%47), 16 (%53)	62,9, 14 (%40), 21(%60)
Kadın, Erkek	11 (%37), 19 (%63)	14(%40), 21 (%60)
ECOG: 0-1, 2	29 (%97), 1 (%3	35 (%100), 0
B Semptomu	5 (%16,6)	4 (%11,4)
LDH>240 U/L	10 (%33)	2 (%5,7)
Kemik iliği tutulumu	8(%26,6)	7 (%20)
Ann Arbor Evre III-IV	20 (%66,6)	29 (%82,8)
Ekstranodal Tutulum≥1	16 (%53,3)	29 (%82,8) 16 (%45,7)
FLIPI: Düşük risk(0-1), Orta risk(2), Yüksek risk (3-5	10 (%33,3), 5 (%16,6), 15 (%50)	12 (%34,2), 10 (%28,5), 13 (%37,1)

SÖZEL BİLDİRİLER

Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları

SS-24 Referans Numarası: 135

BETA TALASEMİ MAJOR, TALASEMİ İNTERMEDİA VE ORAK HÜCRELİ HASTALARDA GELİŞEN ENDOKRİN KOMPLİKASYONLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Emre Gürbüz[1], Gökalp Rüstem Aksoy[2], Salih Güler[2], Melike Sezgin Evim[2], Adalet Meral Güneş[2]

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

Giriş: Beta talasemi ve hemoglobinopatili hastalarda; demir birikimi, anemi, kronik karaciğer ve kalp hastalıklarına bağlı olarak komplikasyonlar gelişmektedir. Hastalık ile ilgili güncel tedavi yaklaşımları sağ kalım sürelerini uzatmış, bu da endokrin komplikasyonların önlenmesi, saptanması ve tedavisinin önemini arttırmıştır. Bu çalışmada, Beta talasemi major (BTM), Talasemi intermedia (Tİ) ve orak hücre anemisi (OHA) tanılı hastalarda izlem sırasında gelişen endokrin komplikasyonların değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Materyal-Metot: 2016-2020 yılları arasında Uludağ Üniversitesi Çocuk Hematoloji Polikliniği'ne başvuran BTM, Tİ ve OHA tanılı 96 hastanın verileri retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların cinsiyeti, güncel yaşı, güncel boyu kilosu, transfüzyon sıklığı, kullandığı şelasyon tedavisi, splenektomi durumu, ferritin değerleri, kalp ve karaciğerde demir yükleri kaydedildi. Endokrinolojik komplikasyonlar açıdan; ön hipofiz fonksiyonları, tiroid fonksiyonları, gonodotropik hormon düzeyleri, kemik metabolizma tetkikleri (kalsiyum, fosfor, alkalen fosfataz, parathormon, D vitamini düzeyi ve DEXA skoru), açlık şekeri, açlık insülin ve açlık lipid profili değerlendirildi. Veri yetersizliği nedeniyle 2 hasta çalışma dışı bırakıldı.

Sonuçlar: Çalışmamızda; 66 hasta (%70) BTM, 16 hasta (%17) Tİ, 12 hasta (%13) OHA tanısı ile izlenmekteydi. Kız erkek oranı 49/45 idi. Ortalama yaş BTM, Tİ ve OHA hastalar için sırasıyla 23,85±10,76 yıl, 21,93±15,44 yıl ve 16,59±8,11 yıl idi. Elli beş hastada (%59) dislipidemi, 49 hastada (%52) osteoporoz, 35 hastada (%37) boy kısalığı, 28 hastada (%30) hipogonadizm, 18 hastada (%19) osteopeni, 10 hastada (%11) klinik hipotiroidi, 8 hastada (%9) diyabetes mellitus, 3 hastada (%3) hipoparatiroidi, 1 hastada (%1) adrenal yetmezlik, 1 hastada (%1) insulinoma tespit edildi.

BTM, BTi ve OHA gruplan arasında boy kısalığı açısından fark saptanmadı. Boy kısalığı olan olan talasemi hastalarının büyük çoğunluğu (%97) 10 yas ve üzerindeydi. Boy kısalığı olan hastalarda hipogonadizm görülme oranı daha yüksek saptandı (p=0,037).

Hipogonadizm görülen hastaların tamamı BTM hastasıydı ve erkelerde sıklığı daha fazlaydı. Hipogonadizmi olan hastaların ortalama ferritin değeri daha yüksekti ve %86'sı hipogonadotropik hipogonadizm idi.

Hipotiroidi gelişen hastaların tümü BTM grubunda idi. Hipotiroidisi olan hastaların ortalama ferritin düzeyi daha yüksekti. Hipotiroidisi olan hastalarda hipogonadizm sıklığı daha yüksekti (p=0,001). Hipotiroidizmi ve / veya hipogonadizmi olan hastalarda boy kısalığı oranı yüksek saptandı (p=0,048).

BTM hastalarında %11, BTİ hastalarında %6 oranında DM tespit edildi.

Talasemi hastalarında %55'inde, OHA hastalarında %33'unde osteoporoz saptandı. Osteoporozu olan hastalarda fraktür geçirme öyküsü daha yüksek idi (p=0,026). Osteoporozu olan hastalarda hipogonadizm anlamlı derecede yüksek saptandı (p=0,001).

Splenektomi ile hipogonadizm, hipotiroidi, diyabetes mellitus arasında anlamlı ilişki vardı. Dislipidemisi ve osteoporozu olanlarda ılımlı karaciğer demir birikimi oranı yüksek saptandı. BTM grubunda %83 hastada, BTi grubunda %75 hastada, OHA grubunda %50 hastada en az bir endokrin komplikasyon geliştiği. BTM grubunda en az bir endokrin komplikasyon görülme oranı OHA grubuna kıyasla daha yüksekti (p=0,032). En az bir endokrin komplikasyonu olan hastaların güncel yaş ve ortalama ferritin değerleri daha yüksekti (p=0,000 ve p=0,036).

Tartışma: Talasemi ve OHA hastalarında endokrin komplikasyon gelişme sıklığı oldukça yüksek olup, tanı anından itibaren primer hastalığı ve demir birikiminin yakın takibi ve düzenli endokrin takipleri ile bu sıklık azaltılabilir. Yıllar içerisinde şelasyon tedavisindeki ilerlemeler ve hasta uyumunu artması, kronik hastalıklara bakım veren merkezlerin ve hekimlerin farkındalıkların yükselmesi ve multidispliner yaklaşımlarla hastaların endokrin komplikasyon sıklığında azalma ve yaşam kalitelerinde iyileşme sağlanmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Talasemi, Orak hücre anemisi, endokrin komplikasyonlar

Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

SS-25 Referans Numarası: 134

ELTS SKORUNUN KRONİK MİYELOİD LÖSEMİ HASTALARINDA PROGRESYON VE GENEL SAĞKALIMI ÖNGÖRMEDEKİ ETKİSİ

Mert Bektaş[1], Tuğrul Elverdi[2], Ayşe Salihoğlu[2], Muhlis Cem Ar[2], Şeniz Öngören[2], Zafer Başlar[2], Teoman Soysal[2], Ahmet Emre Eşkazan[2]

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

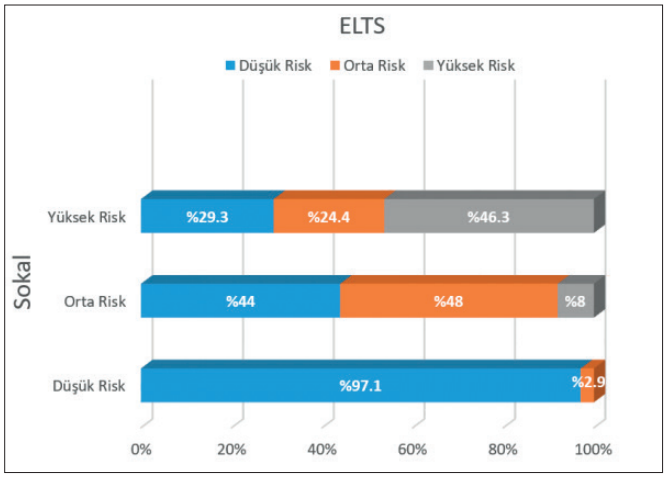
Giriş ve Amaç: Kronik evre kronik miyeloid lösemi (KE-KML) tanılı hastalarda tarihsel sıralamaya göre Sokal, Hasford, EUTOS ve ELTS olmak üzere dört farklı prognostik skor kullanılabilmektedir. Bunlardan en sık kullanılanları ise Sokal ve ELTS skorudur. ELTS skoru aralarında en güncel olup, prognozu göstermede Sokal'dan daha üstün olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmanın amacı kliniğimizdeki KE-KML tanılı hastalarda ELTS skorunun progresyon ve genel sağkalımı (GS) öngörmedeki etkisinin incelenmesidir.

Gereç ve Yöntem: 2003 ile 2018 yılları arasında birinci basamakta imatinib alan hastaların demografik, laboratuvar ve klinik özellikleri, tirozin kinaz inhibitörlerine (TKİ) yanıt oranları ve sağkalım süreleri hasta dosyalarından geriye dönük olarak incelenmiştir. Tedavi yanıtları European LeukemiaNet 2013 kriterlerine göre yeniden değerlendirilmiştir. Risk grup analizleri ve tehlike oranları Kaplan-Meier ve Cox regresyon sağkalım analiz yöntemleri ile değerlendirilmiştir. Skorların GS ve progresyonsuz sağkalımı (PS) öngörmedeki etkilerini incelemek için Receiver Operating Characteristic (ROC) analizleri de uygulanmıştır. İstatistiksel anlamlılık p<0,05 olarak kabul edilmiştir.

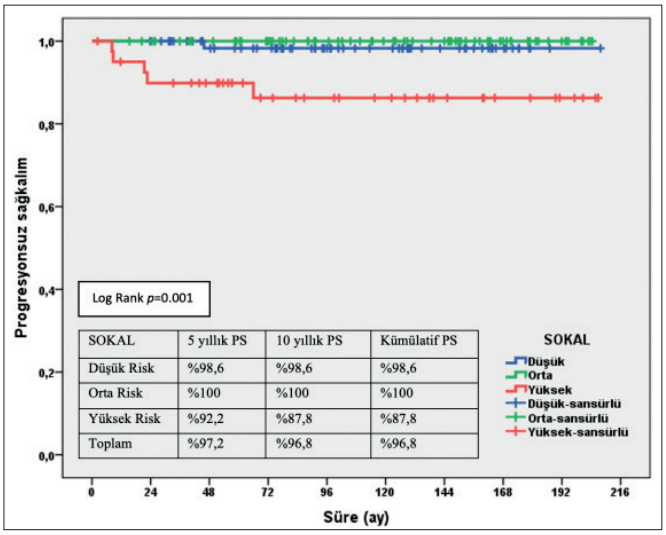
Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 185 hastanın 103'ü (%55,7) erkekti ve ortanca yaş 47 idi (Tablo 1). ELTS skoruna göre hastaların %60,5'i düşük riskli, %25,9'u orta riskli, %13,5'i ise yüksek riskli iken, Sokal'a göre ise bu oranlar sırası ile %37,3, %40,5 ve %22,2 olmuştur. Sokal yüksek riskli grubun sadece %46,3'ü ELTS'ye göre yüksek riskli çıkmış ve benzer şekilde Sokal orta riskli grubun %44'ü ise ELTS'ye göre düşük riskli çıkmıştır (Şekil 1). 77 hastanın (%41,6) en az bir eşlik eden hastalığı mevcut olup, bunlar arasında en sık %21,6 ile hipertansiyon, %13 ile diyabet, %12,4 ile iskemik kalp hastalığı görülmüştür (Tablo 1). Ortanca takip ve imatinib kullanım süreleri sırasıyla 3473 (aralık, 71-6320 gün) ve 2728 (aralık, 14-6320 gün) gündür. Hastaların 3. ay tam hematolojik yanıt oranı %95,6, erken moleküler yanıt oranı (BCR-ABL1IS<%10) ise %75,9'dur. 6. ve 12. aylardaki tam sitogenetik yanıt oranları %72,3 ve %86,1, majör moleküler yanıt oranları ise sırasıyla %45,4 ile %54'tür. Tüm takip süresi boyunca 35 hastada (%18,9) ikinci kuşak TKİ tedavisine geçilmiş olup, 6 hastada (%3,2) progresyon gözlenmiştir. Toplamda 27 hasta (%14,6) ölmüş olup, bu hastaların sadece 6'sı KML'ye bağlı nedenle kaybedilmiştir (Tablo 1). PS açısından bakıldığında, Sokal düşük riskli gruba kıyasla yüksek riskli grup 9,301 kat (%95 GA: 1,086-79,656, p=0,042) daha yüksek riskli çıkmıştır (Şekil 2). Benzer şekilde ELTS düşük riskli gruba kıyasla orta riskli grup 4,744 kat (%95 GA: 0,43-52,314, p=0,204), yüksek riskli grup ise 14,642 kat (%95 GA: 1,523-140,791, p=0,020) daha yüksek riskli çıkmıştır (Şekil 3). GS açısından değerlendirildiğinde ise Sokal düşük riskli gruba kıyasla orta riskli grup 1,835 kat (%95 GA: 0,564-5,964, p=0,313), yüksek riskli grup ise 6,412 kat (%95 GA: 2,11-19,489, p=0,001) daha yüksek riskli çıkmıştır (Şekil 4). Benzer şekilde ELTS düşük riskli gruba kıyasla orta riskli grup 3,263 kat (%95 GA: 1,242-8,576, p=0,016), yüksek riskli grup ise 7,258 kat (%95 GA: 2,762-19,074, p<0,001) daha yüksek riskli çıkmıştır (Şekil 5). ROC analizlerine bakıldığında da ELTS skoru GS açısından (AUC:0,762 vs. AUC:0,744) (Şekil 6) ve PS (AUC:0,820 vs. AUC:0,818) açısından Sokal skorundan daha üstün olarak görülmüştür.

Sonuç: Çalışmamızla ELTS skorunun progresyon ve genel sağkalımı öngörme üzerinde anlamlı etkisinin olduğu ve yüksek riskli hastaları başarılı bir şekilde tahmin edebildiği gösterilmiştir. Daha yüksek risk oranları ve daha başarılı risk gruplaması ile ELTS skoru Sokal skorunu geride bırakmıştır. Klinisyenlerin günlük pratikte kötü prognozlu ve progrese olabilecek hastaları tahmin etmede ELTS skorunu kullanmaları, kötü prognozlu hastaların önceden tahmin edilip, bu hastaların daha etkin tedavi ve takip edilmelerini mümkün kılabilecektir.

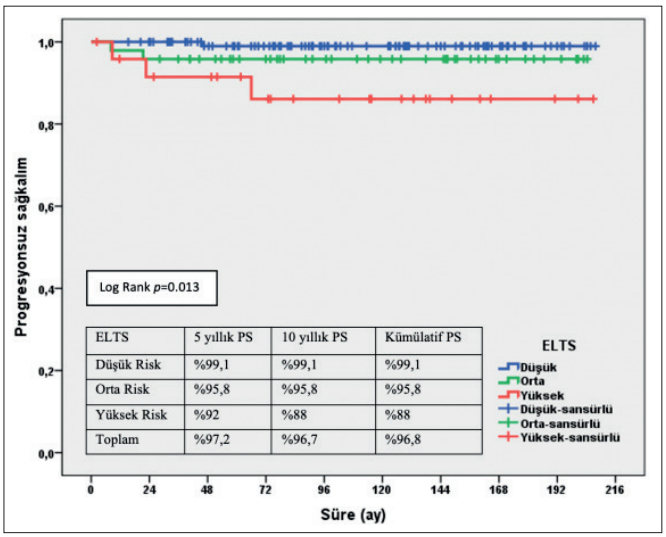
Anahtar Kelimeler: ELTS, İmatinib, Kronik Miyeloid Lösemi (KML), Sağkalım, Sokal



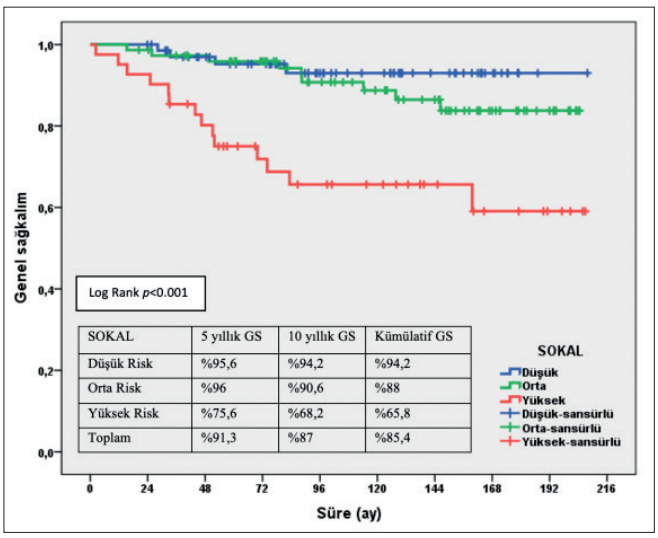
Şekil 1. Sokal ve ELTS risk grupları hasta sayılarının karşılaştırılması



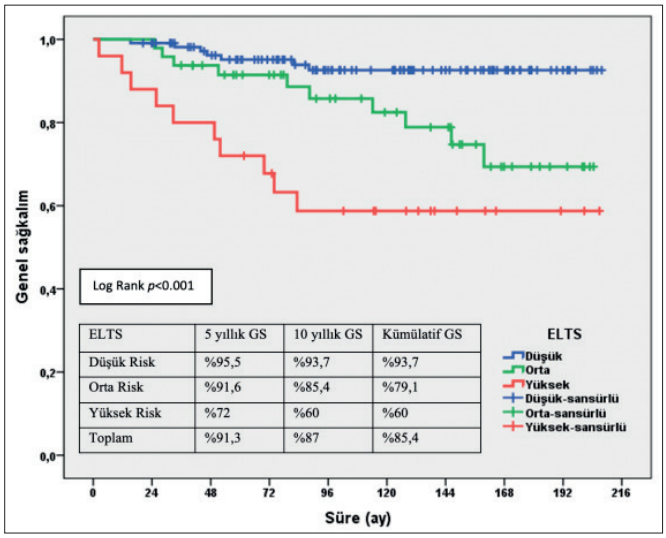
Şekil 2. Sokal risk gruplarının progresyonsuz sağkalım eğrileri



Şekil 3. ELTS risk gruplarının progresyonsuz sağkalım eğrileri

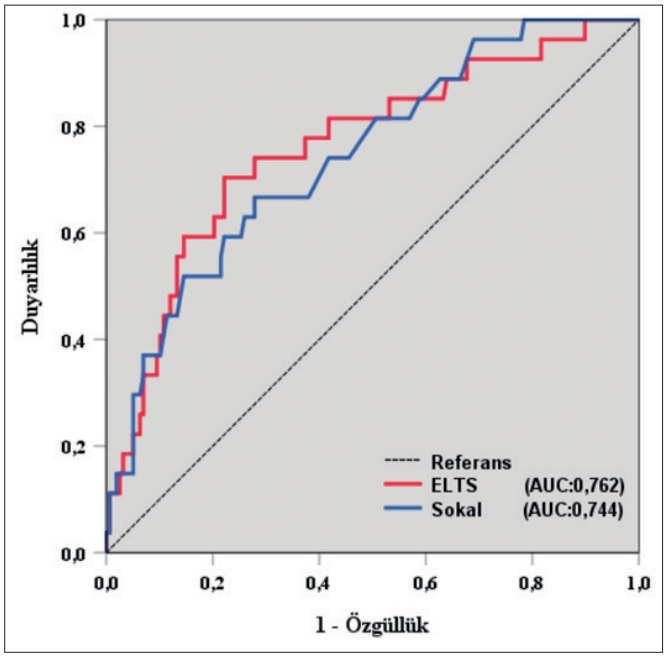


Şekil 4. Sokal risk gruplarının genel sağkalım eğrileri



ELTS	5 yıllık GS	10 yıllık GS	Kümülatif GS
Düşük Risk	%95,5	%93,7	%93,7
Orta Risk	%91,6	%85,4	%79,1
Yüksek Risk	%72	%60	%60
Toplam	%91,3	%87	%85,4

Şekil 5. ELTS risk gruplarının genel sağkalım eğrileri



Şekil 6. Ganel sağkalım açısından yapılan ROC eğrisi

Tablo 1. Hastaların başlangıç özellikleri, yanıt, progresyon ve ölüm oranları

Özellik	*Değer*
Cinsiyet (Erkek/Kadın), n (%)	103 (55,7) / 82 (46,3)
Yaş (yıl), ortanca (aralık)	47 (16-81)
Hemoglobin (g/dL), ortanca (aralık)	11,5 (5,55-16,1)
Lökosit (x109/L), ortanca (aralık)	100,7 (6,4-527,5)
Trombosit (x109/L), ortanca (aralık)	414 (91,2-1845)
Nötrofil (%), ortanca (aralık)	87 (50,5-96,3)
Eozinofil (%), ortanca (aralık)	2 (0-12)
Bazofil (%), ortanca (aralık)	2 (0-12)
Blast (%), ortanca (aralık)	2 (0-12)
Sokal skoru, düşük / orta / yüksek, %	37,3 / 40,5 / 22,2
ELTS skoru, düşük / orta / yüksek, %	60,5 / 25,9 / 13,5
Eşlik eden hastalık - (Var/Yok), n (%)	77 (41,6) / 108 (58,4)
Hipertansiyon, n (%)	40 (21,6)
Diyabet, n (%)	24 (13)
İskemik kalp hastalığı, n (%)	23 (12,4)
Hiperlipidemi, n (%)	13 (7)
Hipotiroidi, n (%)	7 (3,8)
Kronik böbrek hastalığı, n (%)	6 (3,2)
Kronik obstruktif akciğer hastalığı, n (%)	5 (2,7)
Astım, n (%)	4 (2,2)
3. ay tam hemotolojik yanıt oranı, %	95,6
3. ay erken moleküler yanıt oranı, %	75,9
6. ve 12. aylardaki tam sitogenetik yanıt oranları, %	72,3 / 86,1
6. ve 12. aylardaki major moleküler yanıt oranları, %	45,4 / 54
Akselere ve blastik faza progresyon, n (%)	2 (1,1) / 4 (2,2)
2. kuşak TKİ tedavisine geçilen hastalar, n (%)	35 (18,9)
Ölenler, n (%)	27 (14,6)
KML ile ilişkili, n (%)	6 (22,2)
KML dışı nedenler, n (%)	21 (77,8)

Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

SS-26 Referans Numarası: 151

SECOND-LİNE BOSUTINİB FOR PATİENTS WITH CHRONIC PHASE CHRONIC MYELOİD LEUKEMİA: FINAL 10-Y RESULTS OF A PHASE

Carlo Gambacorti-Passerini[1], Tim H. Brümmendorf[2], Dong-Wook Kim[3], Yeow Tee Goh[4], Iryna Dyagil[5], Katia Pagnano[6], Arpad Batai[7], Anna G. Turkina[8], Eric Leip[9], Simon Purcell[10], Jocelyn Leone[9], Andrea Viqueira[11], Jorge E. Cortes[12]

[1]*University of Milano-Bicocca, Monza, Italy*
[2]*Universitätsklinikum RWTH Aachen, Aachen, Germany*
[3]*Seoul St. Mary's Hematology Hospital, Leukemia Research Institute, The Catholic University of Korea, Seoul, Republic of Korea*
[4]*Singapore General Hospital, Duke-NUS Medical School, Singapore*
[5]*National Research Center for Radiation Medicine, Kiev, Ukraine*
[6]*Hematology and Hemotherapy Center, University of Campinas, Campinas, Brazil*
[7]*Joint St. Stephen and St. László Hospital, Budapest, Hungary*
[8]*National Research Center for Hematology, Moscow, Russia*
[9]*Pfizer Inc, Cambridge, MA, USA*
[10]*Pfizer Ltd, London, UK*
[11]*Pfizer SLU, Madrid, Spain*
[12]*Georgia Cancer Center, Augusta, GA, USA*

Background: Bosutinib is approved for Philadelphia chromosome (Ph)+ chronic myeloid leukemia (CML) resistant/intolerant to prior therapy and newly diagnosed Ph+ chronic phase (CP) CML. In a phase 1/2 study, second-line bosutinib showed durable efficacy and manageable toxicity in patients with imatinib-resistant (IM-R) or -intolerant (IM-I) Ph+ CP CML.

Methods: This final efficacy and safety analysis of the phase 1/2 study and extension study was based on ≥10 y of follow-up (FU). Ph+ CP CML

patients who received bosutinib starting at 500 mg/d after prior treatment (Tx) with imatinib only were included.

Results: 19% of patients were on bosutinib at y 10, and 13% were still on bosutinib at study completion after ≥10 y; 19% completed ≥10 y of FU. Median duration of Tx and FU were 26 and 54 mo, respectively. Median (range) dose intensity was 436 (87–599) mg/d. The most common primary reasons for permanent Tx discontinuation were lack of efficacy (unsatisfactory response or disease progression; 27%) and adverse events (AEs; 26%). In patients with a valid baseline assessment, cumulative complete cytogenetic response (CCyR), major molecular response (MMR) and MR^4 rates (95% CI), respectively, were 50% (43–56), 42% (35–49) and 37% (30–44) (IM-R: 48% [41–56], 46% [37–55] and 39% [31–48]; IM-I: 53% [41–64], 36% [25–48] and 33% [22–45]). Responses were durable, with estimated probabilities of maintaining CCyR, MMR and MR^4 >50% after ≥10 y (Table). At 10 y, cumulative incidence of on-Tx progression/death was 24% and Kaplan-Meier (K-M) overall survival 72% (Table); 55 deaths (IM-R: n=41; IM-I: n=14) occurred on study, none bosutinib -related. Any grade Tx-emergent AEs (TEAEs) in ≥40% of patients were diarrhea (86%), nausea (47%) and thrombocytopenia (42%). Pleural effusion, cardiac and vascular TEAEs occurred in 13%, 12% and 11% of patients, respectively. 28% of patients had AEs leading to permanent Tx discontinuation; most common (≥2% of patients) were thrombocytopenia (6%), neutropenia (2%) and alanine aminotransferase increased (2%).

Conclusions: These 10-y data are consistent with prior results of durable efficacy and manageable toxicity with second-line bosutinib and support long-term bosutinib use in patients with CP CML after imatinib failure. Clinical trial information: NCT00261846 and NCT01903733

Anahtar Kelimeler: Chronic myeloid leukemia, bosutinib, chronic phase, tyrosine kinase inhibitor

Table 1.

Outcome after ≥10 y	IM-R N=195	IM-I N=89	Total N=284
Patients with CCyR, n/N	88/182	42/80	130/262
Probability of maintaining CCyR, % (95% CI)*,†	61 (49–73)	52 (32–73)	58 (48–69)
Patients with MMR, n/N	58/127	25/70	83/197
Probability of maintaining MMR, % (95% CI) *,†	55 (39–70)	54 (15–93)	56 (41–71)
Patients with MR^4, n/N	50/127	23/70	73/197
Probability of maintaining MR^4, % (95% CI) *,†	55 (38–73)	52 (8–96)	56 (39–72)
Cumulative incidence of on-Tx progression/death, % (95% CI)	29 (23–36)	14 (8–23)	24 (20–30)
Overall survival, % (95% CI)*	71 (63–79)	73 (60–87)	72 (64–79)

Molecular data not on International Scale and not available for patients in China, Russia, South Africa and India. CCyR imputed from MMR in extension study if valid cytogenetic assessment not available on a specific date. *K-M estimates. †Among responders.

Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları

SS-27 Referans Numarası: 382

HEMOLİTİK ANEMİ VE İMMÜN TROMBOSİTOPENİ NEDENİ İLE SPLENEKTOMİ YAPILAN HASTALARDA PULMONER HİPERTANSİYONUN SIKLIĞI

Zeliha Birsin[1], Nafia İnan Kardelen Ohtaroğlu Tokdil[3], Damla Ortaboz[2], Umut Yılmaz[2], Selin Küçükyurt Kaya[2], Tuba Özkan Tekin[2], Abdülkadir Erçalışkan[2], Burçak Kılıçkıran Avcı[3], Tuğrul Elverdi[2], Ahmet Emre Eşkazan[2], Muhlis Cem Ar[2], Şeniz Öngören[2], Zafer Başlar[2], Ayşe Salihoğlu[2]

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

Amaç: Splenektomi, hemolitik anemilerin ve immün trombositopenin (İTP) tedavisinde kullanılmaktadır. Splenektomi sonrası pulmoner hipertansiyon (PH) gelişimi bildirilmiştir(1,2). Splenektomi sonrası PH'nin gelişme patogenezi tam olarak anlaşılamamakla beraber multifaktöryel olduğu düşünülmektedir. Hemolitik nedenlere bağlı olarak splenektomi yapılan hastalardaki süreç daha iyi anlaşılmış iken hemolizin eşlik etmediği hasta grubunda splenektominin PH açısından etkileri açıklığa kavuşmamıştır(3,4). Bu çalışmada, hemolitik anemilere ve İTP'ye bağlı splenektomi yapılmış olan hastalardaki PH sıklığını ve ilişkili risk faktörlerini belirlemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, hematoloji bilim dalında Ocak 2000 yılından itibaren takip edilen ve bu tarihten önce ve ya sonra Temmuz 2018'e kadar splenektomi yapılmış 21 İTP ve 22 hemolitik anemili (talasemi major (TM), talasemi intermedia (Tİ), orak hücreli anemi (OHA), herediter sferositoz (HS), pirüvat kinaz eksikliği (PKE), otoimmün hemolitik anemi (OİHA)) hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların splenektomi sonrası durumları incelendi, semptomları sorgulandı, ekokardiyografi (EKO) değerlendirmeleri, altı dakika yürüme testi (6DYT), pro-BNP ve D-dimer dahil olmak üzere kan tetkikleri yapıldı. Çalışma algoritmasına göre endikasyonu olan hastalara Q-SPECT/CT ve ardından SKK yapıldı. Çalışma algoritması şekil 1'de özetlenmiştir. Çalışma algoritmasının oluşturulması ve elde edilen verilerin değerlendirilmesi 2015 ESC/ERS Pulmoner Hipertansiyon Tanı ve Tedavi Kılavuzu ve Amerikan Toraks Derneği'nin Orak Hücre Hastalığı Pulmoner Hipertansiyon Komitesinin önerileri doğrultusunda yapılmıştır(5,6).

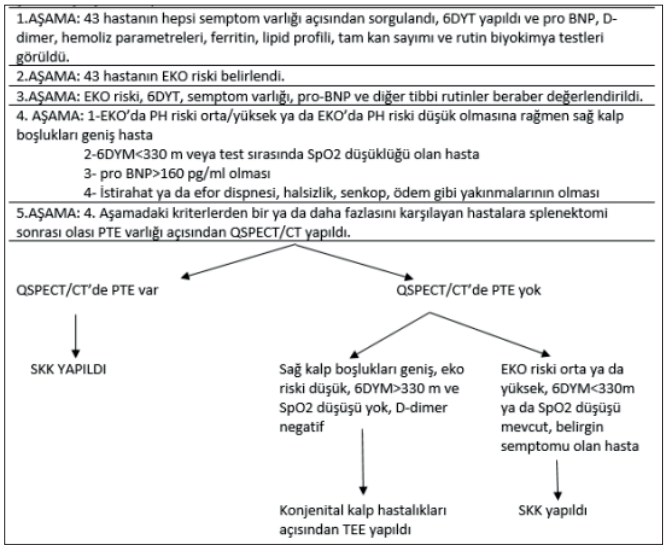
Bulgular: Hemolitik anemi ve İTP tanılı hastaların sırasıyla splenektomi sonrası ortanca takip süreleri 25 (15-43) ve 9 (2-29) yıl olarak saptandı. Hastalar splenektomi sonrası EKO ile PH açısından değerlendirildiğinde; hastaların %88,3'ünde (n:38) EKO ile PH riski düşük iken, %11,7'sinde (n:5) orta-yüksek riskli olarak saptandı. Orta-yüksek riskli hastaların (n:5; 3 TM, 1 Tİ, 1 İTP), %80'i (n:4) hemolitik anemi ve %20'si (n:1) ise İTP tanısı ile izlenmekteydi. İTP tanılı hastalar içinde yalnızca 1 hasta orta riskliydi ve geri kalan hastalar ise düşük riske sahipti. İTP grubunda hiçbir hastaya PH tanısı konulmazken, hemolitik anemi grubunda beta talasemili 3 hastaya SKK ile grup 4-5 PH tanısı konulmuştur (Şekil 2). Splenektomi sonrası hemolitik anemi ve İTP tanılı hastalar arasında PH gelişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır (p>0,05). Hemolitik anemili hastalarda HS, PKE, OİHA gibi splenektomi sonrası hemolizin azaldığı ve transfüzyon gereksiniminin ortadan kalktığı hastalarda EKO ile PH riski düşük saptanmıştır. Çalışmamızdaki OHA tanılı hastaların devam eden hemoliz varlığına rağmen EKO ile PH riskleri düşük olarak belirlenmiştir. EKO riski orta-yüksek olan hastaların splenektomi sonrası geçen süresi istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha uzundu(p<0,05) (Şekil 3). PH gelişimi açısından splenektomi sonrası venöz trombozu olan hastaların, olmayan hastalara göre daha yüksek riskli oldukları saptanmıştır(p<0,05). Semptomu olan hastaların triküspit yetersizlik akımı hızı, semptomu olmayanlara göre daha yüksekti(p<0,05) (Şekil 4). Beklenilenin aksine hemoliz parametreleri ve trombositoz varlığı, EKO riski orta-yüksek olan hastalar ile düşük riskli olan hastalar arasında anlamlı farklılık göstermemiştir(p>0,05) (Şekil-5).

Sonuç: Hasta sayısının yetersizliği nedeniyle, hemolitik anemi ve İTP tanılı hastalar arasında PH gelişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterilemese de, PH tanısı konulan üç hastanın da splenektomi sonrası devam eden hemolitik hastalığı bulunmaktaydı. Bu sonuçlar ve literatürdeki veriler doğrultusunda, splenektomi sonrası PH gelişimi, dalak yokluğunun bağımsız bir etkisinden ziyade altta yatan splenektomi nedeni ile ilişkili görünmektedir.

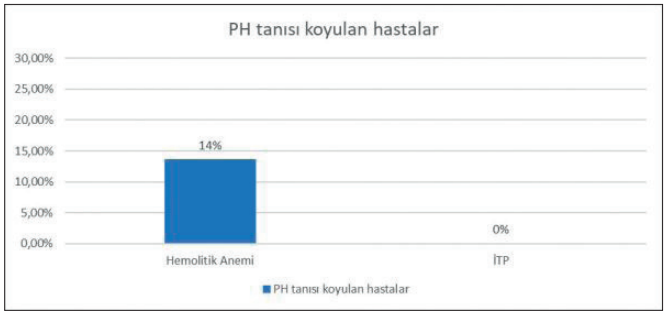
Anahtar Kelimeler: Splenektomi, PH, EKO, Hemolitik anemi

Kaynaklar

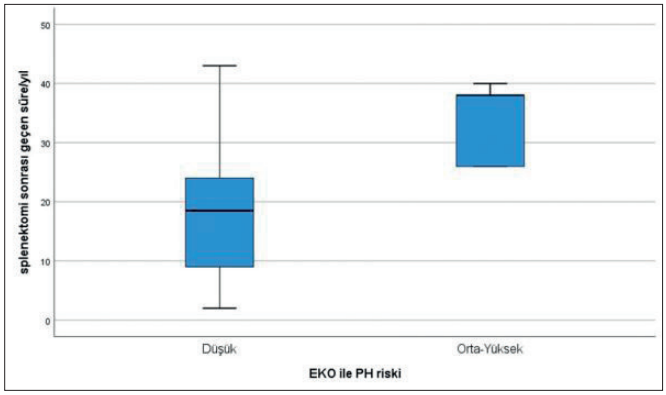
1. Hoeper MM, Niedermeyer J, Hoffmeyer F, Flemming P, Fabel H. Pulmonary hypertension after splenectomy? Ann Intern Med. 1999;130(6):506-9.
2. Jais X, Ioos V, Jardim C, Sitbon O, Parent F, Hamid A, et al. Splenectomy and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Thorax. 2005;60(12):1031-4.
3. Palkar AV, Agrawal A, Verma S, Iftikhar A, Miller EJ, Talwar A. Post splenectomy related pulmonary hypertension. World J Respirol. 2015;5(2):69-77.
4. Crary SE, Buchanan GR. Vascular complications after splenectomy for hematologic disorders. Blood. 2009;114(14):2861-8.
5. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). Eur Heart J. 2016;37(1):67-119.
6. Klings ES, Machado RF, Barst RJ, Morris CR, Mubarak KK, Gordeuk VR, et al. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: diagnosis, risk stratification, and management of pulmonary hypertension of sickle cell disease. Am J Respir Crit Care Med. 2014;189(6):727-40.



Şekil 1. Çalışma Dizaynı



Şekil 2. Hemolitik Anemi ve İTP Hastalarında SKK ile PH Oranları

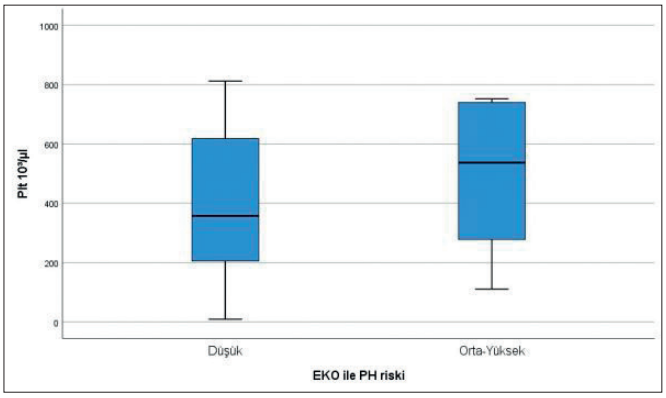


Şekil 3. EKO Riski ile Splenektomi Sonrası Geçen Süre İlişkisi

Kategori	Semptom		p
	Var (5)	Yok (38)	
Tanı grubu *n(%)*			
HA	4 (%80)	18 (%47,4)	0,345[1]
İTP	1 (%20)	20 (%52,6)	
TYAH m/sn *Ortanca (min-maks)*	3,3 (2,6-4,2)	2,4 (2-3,1)	**0,001[2]**
Eko Riski *n(%)*			
Düşük*	2 (%40)	36 (%94,7)	**0,003[1]**
Orta	1 (%20)	2 (%5,3)	
Yüksek	2 (%40)	0 (%0)	
SKK İle PH *n(%)*			
Yapılmadı	2 (%40)	37 (%97,4)	-
Normal	0 (%0)	1 (%2,6)	
Grup 4-5 PHT	3 (%60)	0 (%0)	

[1]Fisher exact test, [2]Mann Whitney u test, *Post hoc testlerde anlamlı grup.

Şekil 4. Semptom Varlığına Göre Hastaların Tanı ve EKO Riskleri Dağılımı



Şekil 5. EKO Riski ile Splenektomi Sonrası Trombosit Sayısı İlişkisi

Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

SS-28 Referans Numarası: 290

TALASEMİ TANISIYLA KEMİK İLİĞİ NAKLİ YAPILAN ÇOCUKLARDA KALSİNÖRİN İNHİBİTÖRLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Koray Yalçın[1], Suleimen Zhumatayev[1], Suna Çelen[1], Dayanat Pashayev[1], İrem Karaman[2], Mais Mazen Jazazi[1,3], Vedat Uygun[4], Gülsün Karasu[1,4], Akif Yeşilipek[1,4]

[1]*Bahçeşehir Üniversitesi Tıp Fakültesi Medicalpark Göztepe Hastanesi Pediatrik Kemik İliği Nakil Ünitesi, İstanbul*
[2]*Bahçeşehir Üniversitesi Tıp Fakültesi Medicalpark Göztepe Hastanesi, İstanbul*
[3]*Queen Rania Al-abdullah Children Hospital, Jordan*
[4]*Medicalpark Antalya Hastanesi Pediatrik Kemik İliği Nakil Ünitesi, Antalya*

Giriş: Graft versus host hastalığı (GvHH) profilaksisinde belkemiğini oluşturan kalsinörin inhibitörlerinden siklosporin pediatrik kemik iliği naklinde takrolimusa göre daha sık tercih edilmektedir. Ancak son dönemlerde takrolimus kullanımı da artış göstermesine karşın pediatrik hasta grubunda bu iki ilacın karşılaştırıldığı çalışma sayısı kısıtlıdır. Bu çalışmada talasemi nedeniyle nakil yapılan pediatrik hastalarda siklosporin ve takrolimus kullanımının etkinliği ve güvenliği karşılaştırılmıştır.

Metod: Bu çalışma kapsamında Ocak 2017 – Aralık 2020 tarihleri arasında merkezimizde talasemi tanısıyla hematopoetik kök hücre nakli uygulanan 129 çocuk hasta GvHH profilaksisinde kullanılan kalsinörin inhibitörünün türüne göre iki gruba ayrılmıştır. Birinci gruptaki hastalar GvHH profilaksisinde siklosporin (n=68), ikinci gruptaki hastalar ise takrolimus (n=61) kullanmışlardır ve grupların nakil sürecine etkileri retrospektif olarak karşılaştırılmıştır. Tüm hastalarda GvHH profilaksisinde siklosporin ya da takrolimusa ek olarak metotreksat ve anti-timosit globulin (ATG) kullanılmıştır. Tüm nakillerde myeloablatif hazırlama rejimi kullanılmıştır. Nakil sonrası en az 7 ay süreyle takip edilen hastalar nakile bağlı komplikasyonlar ve olası kalsinörin inhibitörüne bağlı yan etkiler açısından değerlendirilmiştir.

Bulgular: Hastaların ortanca yaşı 81 ay (10-263 ay), kadın/erkek oranı 1,1 (69/60), donör tipleri MUD 72 hasta (%56), MSD 50 hasta (%39) ve MFD 7 hasta (%5) olarak tespit edilmiştir. Kök hücre kaynağı olarak 65 hastada (%50) kemik iliği, 53 hastada (%41) periferik kök hücre ve 11 hastada (%9) kemik iliği-kordon kanı kombinasyonu kullanılmıştır. İki grup arasında hasta dağılımları incelendiğinde yaş, cinsiyet, donör tipi ve kök hücre kaynağı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir. Tüm hastaların ortanca takip süresi 31 ay (7-54 ay) olarak tespit edilmiştir.

Hastaların 29'unda GvHH profilaksisi kullanılmasına rağmen en az evre 2 akut GvHH geliştiği tespit edilmiştir. Bu hastalardan 12'sinde sadece GIS, 10'unda sadece cilt, 6'sında kombine GIS ve cilt, birinde ise sadece karaciğer GvHH bulguları vardı. Akut GvHH gelişimi, GvHH evresi ve tutulum yerleri açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunamamıştır. Akut GvHH takip süresi içerisinde tüm hastaların sadece 3 tanesinde kronik GvHH geliştiği gözlenmiştir ve bu hastaların tümü siklosporin kullanılan grupta yer almaktadır. Hastalar engrafman sendromu, venoklüzif hastalık, CMV reaktivasyonu, PRES ve graft reddi açısından da değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlı fark izlenmemiştir.

Hastalarda kalsinörin inhibitörü kullanımıyla ilişkilendirilebilecek olası yan etkiler incelendiğinde 12'sinde nörotoksisite (siklosporin 7, takrolimus 5) ve 18'inde ise nefrotoksisite (siklosporin 4, takrolimus 14) olduğu gözlenmiştir. Nörotoksisite açısından her iki grup arasında fark yokken takrolimus kullanan hastalarda daha fazla nefrotoksisite geliştiği izlenmiştir (p=0,013)

Tartışma: Talasemi tanısıyla yapılan kök hücre naklinde GvHH profilaksisinde siklosporin veya takrolimus kullanılması arasında etkinlik açısından fark izlenmemiştir. Yan etkiler açısından incelendiğinde takrolimus kullanılan hastalarda daha fazla nefrotoksisite gözlenmiştir. Kalsinörin inhibitörü seçiminde hastanın klinik durumuna göre bu fark göz önünde tutulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Siklosporin, Takrolimus, Talasemi

Erişkin Akut Lösemiler

SS-29 Referans Numarası: 119

AKUT LÖSEMİLERİN TANISINDA YAPAY ZEKÂ DESTEKLİ KARAR DESTEK SİSTEMİ: MANTİSCOPE

Olgu Erkin Çınar[1], Müfide Okay Özgeyik[2], Asena Başer[3], Mert Burkay Çöteli[4], Ayşe Günay[4], Kadir Mutlu Hayran[5], Zübeyde Nur Özkurt[2], Nilgün Sayınalp[1]

[1]Hacettepe Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı
[2]Eskişehir Şehir Hastanesi Hematoloji Bölümü
[3]Gazi Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı
[4]Hacettepe Teknokent A.Ş.
[5]Hacettepe Üniversitesi Kanser Enstitüsü

Giriş ve Amaç: Çevre kanı yayması, morfolojik bulguların önem kazandığı durumlarda hekime faydalı bilgiler sağlayabilen hızlı, ucuz ve basit bir yöntemdir. Örneğin akut lösemiler gibi acil hastalıkların şüphesinde bir kanbilim hekiminin ilk amacı hastanın yaymasını incelemektir. Fakat hiçbir ülkede, merkezlerin tümünde kanbilim hekimlerinin bulunabilmesi ve örneklerin uzmanlarca değerlendirilebilmesi mümkün değildir ve hastaların doğru tanı ve tedaviye ulaşması zaman ve kaynak gerektirmektedir.

Tam kan sayımından sonra hücrelerin morfolojilerinin incelenmesi gerektiğinde uzman hekimlerin iş gücüne ihtiyaç vardır. Elle mikroskopi altın standart test olsa da; morfolojik değerlendirmenin öznelliği, değerlendiriciler arası farklılıklara yol açmaktadır. Hekimler, iş yükleri gereği her örneğe uzun vakit ayıramamakta; genellikle kısıtlı sayıda hücre değerlendirilmekte ve pozitif bulguların yanında birçok normal örneğin de incelenmesi gerekmektedir.

Yapay zekâ uygulamaları, yukarıda söz edilen kısıtlılıkları iyileştirme yönünde bir fırsat sunmaktadır. Bu amaçla geliştirilen ve adını sıra dışı görme yeteneğine sahip mantis karidesinden alan "Mantiscope Kan Analiz Sistemi"; yapay zekâ modellerini, bulut ortamını ve gerekli donanımları içeren bütün bir sistemdir. Bu çalışmanın ana amacı Mantiscope Kan Analiz Sistemi'nin; hızlı tanı gerektiğinde ileri inceleme için erken uyarı sağlayabilecek, örneği değerlendirecek uzman hekimin bulunmadığı durumlarda uzaktan danışmayı mümkün kılabilecek, çok sayıda örneğin varlığında hastaların bazı ön tanılar açısından olasılık durumunu ve önceliğini belirlemeye yardımcı olabileceğini ortaya koymaktır.

Gereç ve Yöntem: Mantiscope Kan Analiz Sistemi; yayma lamlarını tarayarak sayısal ortama aktaran donanımdan, verileri çözümleyen yapay zeka yazılımından ve uzaktan erişim için bulut ara yüz sisteminden oluşmaktadır(Şekil 1).

Standart yayma lamları, donanıma yerleştirildikten sonra tek tuşa basılarak sistem başlatılmaktadır. 1000 kat yakınlaştırılmış (100x optik ve 10x sayısal) otomatik odaklama ve alanda tarama ile istenen sayıda görüntü sayısal ortama aktarılmaktadır. Hekimler, ara yüze erişerek görüntülerdeki bulguların işaretlemesini yapmaktadır ve 37 farklı bulgu için çok sayıda işaret, yapay zekâ eğitiminde kullanılmaktadır.

Her tanımlamada giderek gelişen yapay zekâ, görüntülerde çözümleme yaparak hasta örneklerindeki bulguları rapor halinde sunabilmektedir (Şekil 2).

Çalışmada, Hacettepe Üniversitesi ve Gazi Üniversitesi Erişkin Hematoloji Üniteleri'ne 2019 – 2021 yılları arasında gelmiş yayma örnekleri kullanılmıştır. Özel bir seçki olmaksızın toplam 45000 görüntü elde edilerek, beş farklı kanbilim hekimi tarafından görüntülerdeki bulgular işaretlenmiştir ve oluşturulan veri seti, yapay zekâ eğitiminde kullanılmıştır. Sonrasında yeni yayma örneklerinin hekim değerlendirmesini takiben Mantiscope raporları karşılaştırılmış ve bulgular için hassasiyet ve özgüllük oranları çıkarılmıştır.

Bulgular: Üç ana hücre grubuna ait toplam 37 farklı bulgunun hassasiyet ve özgüllükleri tabloda gösterilmiştir (Tablo 1).

Çözümlenen her tekil hücre için hassasiyet ve özgüllük oranları sırasıyla normal alyuvarlarda %92 ve %90, normal nötrofillerde %80 ve %91, normal lenfositlerde %83 ve %91 ve normal kan pulcuklarında %73 ve %76'dır.

Birincil amaç olan akut lösemi tanı desteğindeki başarıma esas "blast" bulgusu için hassasiyet ve özgüllük sırasıyla %91 ve %93 olarak bulunmuştur.

Tartışma ve Sonuç: Kanbilim uygulamalarında yapay zekâ, hekimlere tanı ve tedavide yardımcı olabilir ve başarısı gün geçtikçe artacaktır. Mantiscope Kan Analiz Sistemi; akut lösemi şüphesine yönelik test öncesi olasılık konusunda bilgi verebilecek, kanbilim hekiminin bulunmadığında uzaktan danışılmasını sağlayabilecek, böylece yüksek riskli hastalara erken tanı konmasına önayak oluşturabilecek ve giderek gelişen bir karar destek sistemidir.

Anahtar Kelimeler: yapay zeka, Mantiscope, akut lösemi, AML, ALL, AI, periferik yayma

Kaynaklar

1-Chari, Preethi S., and Sujay Prasad. "Pilot study on the performance of a new system for image based analysis of peripheral blood smears on normal samples." Indian Journal of Hematology and Blood Transfusion 34.1 (2018): 125-131.

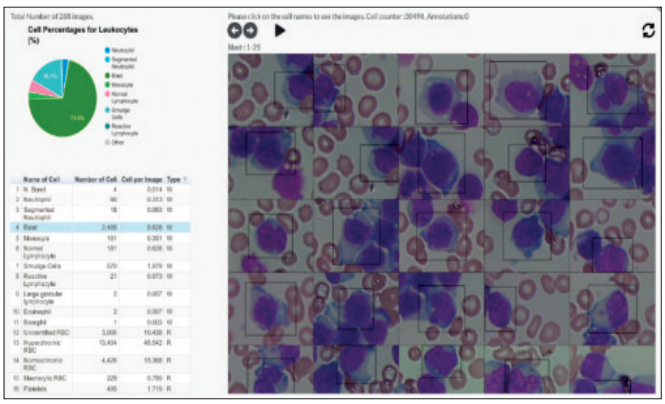
2- Kimura, Konobu, et al. "A novel automated image analysis system using deep convolutional neural networks can assist to differentiate MDS and AA." Scientific reports 9.1 (2019): 1-9.

3- Shafique, S. & Tehsin, S. Acute Lymphoblastic Leukemia Detection and Classification of Its Subtypes Using Pretrained Deep Convolutional Neural Networks. Technol Cancer Res Treat 17, 1533033818802789, https://doi.org/10.1177/1533033818802789 (2018).

4- Rehman, A. et al. Classification of acute lymphoblastic leukemia using deep learning. Microsc Res Tech 81, 1310–1317, https://doi.org/10.1002/jemt.23139 (2018).

5- MoradiAmin, M., Memari, A., Samadzadehaghdam, N., Kermani, S. & Talebi, A. Computer aided detection and classification of acute lymphoblastic leukemia cell subtypes based on microscopic image analysis. Microsc Res Tech 79, 908–916, https://doi.org/10.1002/jemt.22718 (2016).

Şekil 1. Mantiscope Kan Analiz Sistemi'nin akış özeti



Resim 2. Lam taranmasını takiben erişilebilen görüntüler ve yapay zekanın sunduğu rapor örneği

SÖZEL BİLDİRİLER

Tablo 1. Her tekil hücre ve bulgu için hassaslık ve özgüllük oranları

Hücre veya Bulgu	*Hassasiyet*	*Özgüllük*
Kalem hücre	0,82	0,991045
Stomatosit	0,72	0,848604
Mikrositik alyuvar	0,78	0,450849
Parçalanmış alyuvar	0,66	0,934499
Isırılmış hücre	0,53	0,894844
Sferosit	0,77	0,96655
Gözyaşı hücresi	0,68	0,968191
Hedef hücre	0,65	0,768734
Knizosit	0,64	0,802393
Eliptosit	0,71	0,336099
Makrositik hücre	0,81	0,951121
Kan pulcuğu	0,73	0,763422
Dev kan pulcuğu	0,5	0,993357
Kan pulcuğu kümesi	0,73	0,800635
Hipokromik hücre	0,62	0,911586
Normokromik hücre	0,92	0,899227
Ekinosit	0,63	0,990039
Orak hücre	0,74	0,996959
Rulo oluşumu	0,69	0,996634
Polikromatik hücre	0,83848	0,994296
Normoblast	0,915058	0,99396
Tanımlanamayan alyuvar	0,82	0,921719
Eozinofil	0,82732	0,9967
Bazofil	0,896552	0,999333
Nötrofil	0,806409	0,913029
Monosit	0,798913	0,947585
Lenfosit	0,836059	0,911847
Sepet hücre	0,907407	0,915825
Parçalı nötrofil	0,936047	0,95613
Blast	0,910611	0,936367
Çomak hücre	0,894737	0,981071
Hiposegmente nötrofil	0,925373	0,998355
Reaktif lenfosit	0,736152	0,979239
Büyük granüler lenfosit	0,967742	0,9996
Hipersegmente nötrofil	0,679012	0,998754
Yapay bulgu	0,817226	0,718103
Tanımlanamayan akyuvar	0,809917	0,997426

Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar

SS-30 Referans Numarası: 178

KLL HASTALARINDA HİPOGAMAGLOBULİNEMİ SIKLIĞI VE HİPOGAMAGLOBULİNEMİNİN KLİNİK ÖZELLİKLER İLE SAĞKALIM ÜZERİNE ETKİLERİ

Demet Evran[1], Tuğrul Elverdi[2], Ayşe Salihoğlu[2], Muhlis Cem Ar[2], Şeniz Öngören[2], Zafer Başlar[2], Teoman Soysal[2], Ahmet Emre Eşkazan[2]

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

Giriş: Kronik lenfositik lösemi (KLL), yetişkinlerde en yaygın görülen lösemidir. Hipogamaglobulinemi, KLL hastalarında iyi bilinen bir komplikasyon olmasına rağmen, tanı sırasındaki sıklığı, prognostik belirteçler ve klinik sonuçlarla ilişkisi yeterince incelenmemiştir.

Amaç ve Yöntem: 1994-2020 yılları arasında Hematoloji Bilim Dalı kliniğimizde takip edilen ve dosyasında tedavi öncesi immünoglobulin düzeyleri tespit edilen KLL hastalarının demografik verileri, klinik ve laboratuvar özellikleri, tanı immünoglobulin düzeyleri ve takipte hipogamaglobulinemi gelişimi, intravenöz immünoglobulin (İVİg) tedavisi, enfeksiyon öyküsü geriye dönük olarak tarandı. KLL hastalarında hipogamaglobulineminin sıklığı, tedavi yanıtları ve genel sağkalım üzerine etkilerini araştırmayı amaçladık. IgG <700 mg/dl hipogamaglobulinemi olarak kabul edildi.

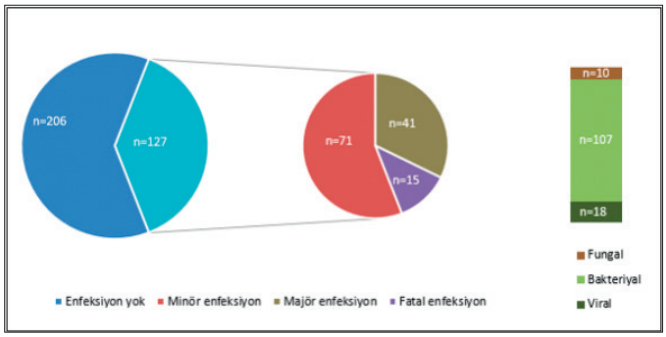
Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 333 hastanın 196'si erkekti (%58,9) ve hastaların ortanca tanı yaşı 62 (aralık 37-88 yıl) idi (Tablo 1). Hastaların tanıdaki ortanca IgG düzeyi 1020 mg/dl idi ve 44 hastada (%13) IgG düzeyi <700 mg/dl olarak bulundu. Hastaların 150'si KLL için tedavi alırken, 183 hasta tedavisiz izlenmişti (Tablo 1). Hastaların %21,3'unde (n=71) minör, %12,3'ünde (n=41) majör, %4,5'inde (n=15) ise fatal enfeksiyon vardı. Enfeksiyon saptanan hastaların 18'inde viral (%14,1), 107'sinde bakteriyel (%84,2), 10'unda fungal (%7,8) enfeksiyon görüldü (Şekil 1). Tanıda hipogamaglobulinemisi olanlar ile olmayanlar arasında enfeksiyon görülme oranı açısından anlamlı fark görülmezken, takipte hipogamaglobulinemi gelişenlerde gelişmeyenlere göre enfeksiyon oranlarının daha yüksek olduğu saptandı (%50 vs. %37,9, p=NS ve %66,2 vs. %31,7, p<0,001). İleri evre hastalığı olanlarda (Binet C ve Rai evre 4) tanıda hipogamaglobulinemi görülme oranı erken evre hastalara göre daha yüksekti (sırasıyla, %25 vs. %9,6, p=0,043 ve %36,8 vs. %6,2, p=0,012). Tanıda hipogamaglobulinemi olanlarda olmayanlara göre IgA ve IgM düşüklüğü görülme oranı daha yüksekti (sırasıyla, %74,4 vs. %12, p<0,001 ve %65 vs. %37,3, p=0,003). Tanı ve takipte hipogamaglobulinemi olanlarda olmayanlara göre beklendiği üzere İVİg tedavisi alma oranı daha yüksekti (sırasıyla, %37,5 vs. %12,9, p<0,001 ve %49,3 vs. %6,4, p<0,001) (Tablo 2). İmmünoglobulin düzeylerine göre tedavisiz sağkalıma (TFS) baktığımızda, tanı ve takipte hipogamaglobulinemisi olanlarla olmayanlar arasında TFS açısından anlamlı fark yoktu (p=NS) (Tablo 3). IgA değeri düşük ve IgM değeri artmış olanlarda ise olmayanlara göre TFS'nin daha kısa olduğu görüldü (sırasıyla, 4,1 ay vs. 26,07 ay p=0,002 ve 6,9 ay vs. 29,1 ay, p=0,014).Tanıda hipogamaglobulinemi varlığının genel sağkalım (OS) üzerine bir etkisi tespit edilmedi. Takip süresi daha uzun olan hastalarda daha yüksek oranda hipogamaglobulinemi gelişmişti ve takipte hipogamaglobulinemi saptanan hastalarda OS'nin daha düşük olduğu görüldü (sırasıyla, 81,8 ay vs. 38,5 ay, p<0,001 ve %43,7 vs. %27,3, p=0,009) (Tablo 4). Ancak mortalite üzerine istatiksel olarak anlamlı etkileri olan değişkenler tek değişkenli Cox regresyon analizinde bakıldığında ise takipte hipogamaglobulinemi gelişmesinin OS açısından anlamlı bir etkisi olmadığı görüldü.

Sonuçlar: KLL'de hipogamaglobulinemi sıklığı %20-70 arasında değişmekte olup sağkalım arasındaki ilişki ile ilgili net veriler bulunmamaktadır. Çalışmamızda tanı anında KLL hastalarının %13'ünde hipogamaglobulinemi mevcuttu. Tanı anında IgG seviyeleri normal olan hastaların %21'inde takipte hipogamaglobulinemi geliştiği tespit edildi. Tanı anında hipogamaglobulinemisi olan hastalarda olmayanlara göre enfeksiyon oranlarında anlamlı artış görülmezken, takipte hipogamaglobulinemi gelişen olgularda gelişmeyenlere göre enfeksiyon oranlarında anlamlı yükseklik mevcuttu. Takip süresinin uzamasının hipogamaglobulinemi gelişmesi açısından bir risk faktörü olabileceği görüldü. Bu nedenle KLL hastalarının klinik takibinde immünoglobulin düzeyleri yakından izlenmesi faydalı olacaktır.

Anahtar Kelimeler: Hipogamaglobulinemi, Kronik lenfositik lösemi (KLL), Sağkalım

Tablo 1. Hastaların tanı ve takipteki demografik, laboratuvar ve klinik özellikleri

Özellik	Değer
Tanı yaşı, ortanca (aralık)	62 (37-88)
Tanı yaşı (≤65/>65), n (%)	197 (%59,2) / 136 (40,8)
Cinsiyet (Erkek/Kadın), n (%)	196 (58,9) / 137 (41,1)
Komorbidite (Var/Yok), n (%)	270 (81,1) / 63 (18,9)
Tanı ECOG (≤2 / >2), n (%)	328 (98,5) / 5 (1,5)
Tanı B semptomu (Var/Yok), n (%)	85 (25,5) / 248 (74,5)
Tanı Binet Evresi (A/B/C), n (%)	162 (48,6) / 135 (40,5) / 36 (10,8)
Tanı Rai Evresi (0/1/2/3/4), n (%)	65 (19,5) / 152 (45,6) / 80 (24) / 17 (5,1) / 19 (5,7)
Kemik iliği tutulumu (Diffüz/Diffüz olmayan/Biyopsi yok), n (%)	44 (13,2) / 106 (31,8) / 183 (55)
LDT (≥6 ay/<6 ay), n (%)	126 (72,8) / 47 (27,2)
Tanı LDH (IU/L), ortanca (aralık)	216,5 (113-1621)
Tanı IgG (mg/dl), ortanca (aralık)	1020 (241-5420)
Tanı IgA (mg/dl), ortanca (aralık)	134 (11-798)
Tanı IgM (mg/dl), ortanca (aralık)	45 (3,6-1914)
Tanı IgG <700 mg/dl / 700-1600 mg/dl / >700 mg/dl, n (%)	44 (13,2) / 266 (79,9) / 23 (6,9)
Tanı IgA <70 mg/dl / 70-400 mg/dl / >400 mg/dl, n (%)	66 (20,2) / 254 (77,7) / 7 (2,1)
Tanı IgM <40mg/dl / 40-230mg/dl / >230mg/dl, n (%)	137 (41,3) / 187 (56,3) / 8 (2,4)
Tanı lökosit/µL, ortanca (aralık)	24570 (1890-352130)
Tanı hemoglobin (g/dl), ortanca (aralık)	13 (4,3-18)
Tanı trombosit/µL, ortanca (aralık)	197800 (5000-584000)
Tanı lenfosit, ortanca (aralık)	17450 (1300-332280)
Tedavi (Alan/Almayan), n (%)	150 (45,1) / 183 (55,9)
TFS (gün), ortanca (aralık)	632 (0-7812)
Tedavi yaşı, ortanca (aralık)	64 (38-88)
Bulky Hastalık (Var/Yok), n (%)	26 (7,8) / 307 (92,2)
Richter transformasyonu (Var/Yok), n (%)	7 (2,1) / 326 (97,9)
İVİG (Alan/Almayan), n (%)	51 (15,3) / 282 (84,7)
Enfeksiyon (Yok / Var), n (%)	206 (61,9) / 127 (38,1)
İmmün komplikasyon (Yok/İTP/OİHA/İmmün nötropeni/PRCA/Paraneoplastik pemfigus), n (%)	301 (90,4) / 10 (3) / 13 (3,9) / 1 (0,3) / 9 (2,7) / 1 (0,3)
Sağkalım (Sağ/Ölü), n (%)	230 (69,1) / 103 (30,9)



Şekil 1. Hastaların enfeksiyon varlığı ve etkenlerin dağılımı

Tablo 2. Tanıda ve takşpte hipogamaglobulinemi varlığına ilişkin karşılaştırmalar

	Tanıda hipogamaglobulinemi			Takipte hipogamaglobulinemi		
	Var n (%)	Yok n (%)	*p değeri	Var n (%)	Yok n (%)	*p değeri
Tanı yaşı			[c]0,829			[c]0,063
≤65	25 (62,5)	170 (60,7)		50 (70,4)	145 (58,2)	
>65	15 (37,5)	110 (39,3)		21 (29,6)	104 (41,8)	
Tanı Binet evresi			**[c]0,043***			**[c]0,017***
A	15 (37,5)	140 (50)		24 (33,8)	131 (52,6)	
B	16 (40)	113 (40,4)		38 (53,5)	91 (36,5)	
C	9 (22,5)	27 (9,6)		9 (12,7)	27 (10,8)	
Tanı Rai Evresi			**[c]0,012***			**[c]0,004***
0	4 (10)	60 (21,4)		4 (5,6)	60 (24,1)	
1	16 (40)	124 (44,3)		33 (46,5)	107 (43)	
2	11 (27,5)	69 (24,6)		25 (35,2)	55 (22,1)	
3	2 (5)	15 (5,4)		6 (8,5)	11 (4,4)	
4	7 (17,5)	12 (4,3)		3 (4,2)	16 (64)	
Tedavi			[c]0,138			**[c]<0,001***
Yok	17 (42,5)	154 (55)		11 (15,5)	160 (64,3)	
Var	23 (57,5)	126 (45)		60 (84,5)	89 (35,7)	
İVIg			**[c]<0,001***			**[c]<0,001***
Alan	15 (37,5)	36 (12,9)		35 (49,3)	16 (6,4)	
Almayan	25 (62,5)	244 (87,1)		36 (50,7)	233 (93,6)	
Enfeksiyon			[c]0,141			**[c]<0,001***
Yok	20 (50)	174 (62,1)		24 (33,8)	170 (68,3)	
Var	20 (50)	106 (37,9)		47 (66,2)	79 (31,7)	

[a]Mann-Whitney U test, [c]Pearson ki-kare test, *p<0,05

Tablo 3: İmmünoglobulin düzeylerine göre tedavisiz sağkalım değerlendirmeleri

	Tedavisiz sağkalım süresi		Tedavi almayan	Tedavi alan	
	Ortanca (Q1, Q3)	*p* değeri	n (%)	n (%)	*p* değeri
Tanı IgG		[b]0,172			**[c]0,043***
700-1600 mg/dl	24,59 (4,41, 58,39)		146 (56,8)	111 (43,2)	
<700 mg/dl	17,29 (0,33, 60,69)		17 (42,5)	23 (57,5)	
>1600 mg/dl	6,9 (3,02, 50,07)		8 (34,8)	15 (65,2)	
Tanı IgA		**[b]0,002***			**[c]0,001***
70-400 mg/dl	26,07 (6,05, 61,94)		143 (58,4)	102 (41,6)	
<70 mg/dl	4,18 (0,49, 43,99)		20 (32,3)	42 (67,7)	
>400 mg/dl	25,81 (3,52, 29,29)		3 (42,9)	4 (57,1)	
Tanı IgM		**[b]0,014***			**[c]0,022***
40-230 mg/dl	29,11 (6,12, 70,03)		109 (59,9)	73 (40,1)	
<40 mg/dl	13,89 (1,84, 44,61)		60 (46,2)	70 (53,8)	
>230 mg/dl	6,94 (1,74, 28,7)		2 (28,6)	5 (71,4)	
Takipte hipogamaglobulinemi		*0,848			**[c]<0,001***
Var	26,07 (2,56, 55,56)		11 (15,5)	60 (84,5)	
Yok	22,26 (3,52, 58,39)		160 (64,3)	89 (35,7)	

[a]Mann-Whitney U test, [b]Kruskal-Wallis test [c]Pearson ki-kare test *p<0,05

Tablo 4. İmmünoglobulin düzeylerine göre genel sağkalım değerlendirmeleri

	Sağkalım süresi		Sağ	Ölü	
	Ortanca (Q1, Q3)	*p*	n (%)	n (%)	*p*
Tanı IgG		[c]0,426			[c]0,175
700-1600 mg/dl	45,11 (18,9, 92,91)		182 (70,8)	75 (29,2)	
<700 mg/dl	57,37 (29,47, 98,76)		27 (67,5)	13 (32,5)	
>1600 mg/dl	72,26 (21,21, 128,61)		12 (52,2)	11 (47,8)	
Tanı IgA		[c]0,626			**[c]0,030***
70-400 mg/dl	45,6 (19,13, 93,34)		178 (72,7)	67 (27,3)	
<70 mg/dl	57,22 (22,26, 110,04)		35 (56,5)	27 (43,5)	
>400 mg/dl	38,04 (22,13, 50,66)		6 (85,7)	1 (14,3)	
Tanı IgM		[c]0,495			[c]0,353
40-230 mg/dl	50,32 (20,71, 93,6)		131 (72)	51 (28)	
<40 mg/dl	40,68 (15,81, 94,29)		85 (65,4)	45 (34,6)	
>230 mg/dl	32,91 (19,13, 130,22)		4 (57,1)	3 (42,9)	
Takipte hipogamaglobulinemi		**[a]<0,001***			**[c]0,009***
Var	81,86 (45,14, 121,32)		40 (56,3)	31 (43,7)	
Yok	38,53 (14,43, 87,02)		181 (72,7)	68 (27,3)	

[a]Mann-Whitney U test, [c]Pearson ki-kare test, *p<0,05

Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar

SS-31 Referans Numarası: 314

İBRUTİNİB TEDAVİSİ ALAN KRONİK LENFOSİTİK LÖSEMİLİ HASTALARDA GELİŞEN SEKONDER HİPOGAMAGLOBULİNEMİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Serhat Çelik[1], Leylagül Kaynar[1,3], Zeynep Tuğba Güven[1], Mustafa Baydar[1], Muzaffer Keklik[1], Mustafa Çetin[1,4], Ali Ünal[1], Fatih Demirkan[2]

[1]Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Kayseri
[2]Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, İzmir
[3]Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul
[4]Medstar Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Antalya

Giriş ve Amaç: Sekonder Hipogamaglobulinemi (SHG), serum immünoglobulin (Ig) seviyelerinde azalma ile karakterize olup immün yetmezliğe yol açmaktadır. Kronik Lenfositik Lösemi (KLL) tedavisi de SHG'ye neden olabilmektedir. İbrutinib, bu tedavilerden biri olup bruton tirozin kinazı(BTK) inhibe ederek etki gösterir. Amacımız, KLL'de en sık morbidite ve mortalite nedeni enfeksiyonlar olduğu için ibrutinib sonrası SHG gelişimini değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: Mayıs 2013 ile Ocak 2020 tarihleri arasında ibrutinib monoterapisi alan relaps / refrakter (R/R) KLL tanılı 27 hasta retrospektif olarak incelendi. SHG gelişen ve gelişmeyen hastalarda IgG seviyeleri, genetik ve laboratuvar özellikleri, genel sağkalım (GS) ve progresyonsuz sağkalım (PS) karşılaştırıldı (Tablo1-4).

Bulgular: Dokuz hastada (%33.3) SHG gözlenirken 18 hastada (%66.6) gözlenmedi. İbrutinib sonrası 1., 3., 6. ve 12. aylarda IgG seviyeleri SHG kolunda sırasıyla 684, 531.3, 452 ve 360 mg/dL (p <0.001) iken SHG gelişmeyenlerde sırasıyla 1156, 1058.2, 1012.8 ve 886.9 mg/dL idi (p <0.001). SHG'li tüm hastalarda ibrutinib ile ilişkili diğer yan etkiler varken SHG gelişmeyen 2(%11.1) hastada diğer yan etkiler vardı (p <0.001). Tam veya kısmi remisyon, SHG gelişen 7 (%77,7) hastada mevcutken gelişmeyenlerde sadece 6 hastada (%33,3) mevcuttu (p: 0,029). OS ve PFS'de anlamlı bir fark bulunmadı (p değerleri sırasıyla 0.95 ve 0.64). SHG gelişimini öngören en önemli değer ibrutinib tedavisinin başlangıcındaki IgG seviyesi idi (p: 0.002).

SÖZEL BİLDİRİLER

Tartışma: SHG, KLL'de immün yetmezliğin en yaygın nedenlerinden biridir. KLL'de tanı konulan hastaların %25'inde SHG varken, hastalığın seyri sırasında ise %85'e kadar yükseldiği gözlenmiştir (1). Çalışmamızda SHG oranı %33.3 idi.

İbrutinib, BTK'nın geri dönüşümsüz ve seçici güçlü bir inhibitörüdür. Bazı çalışmalar KLL'de ibrutinib ile SHG gelişiminin olmadığını göstermiştir (2-4). Ancak Sun ve ark, ibrutinib sonrası ilk 6 ayda IgG'nin sabit kaldığını fakat 1 yıl sonra belirgin bir düşüş olduğunu, bu düşüşün 24 ayda derinleştiğini göstermiştir (5). Çalışmamızda ibrutinib sonrası her ay IgG seviyeleri düştü ve bu düşüş 12 ay sonra en belirgindi (p<0,001) (Şekil-1).

Enfeksiyonlar KLL'de en önemli mortalite ve morbidite nedenidir. Ölümlerin %30-50'sinden sorumludur. SHG'de enfeksiyonu önlemek için önerilen tedaviler arasında profilaktik antibiyotikler, aşılama ve Ig replasmanı yer alır. Ancak sadece Ig replasmanının SHG'deki majör enfeksiyonları azalttığı gösterilmiştir. IVIg, kompleman aracılı etkileri, toksin opsonizasyonu ve bakterisidal nötralizasyon ile enfeksiyonları azaltır. Fakat en önemli sorun maliyetidir. Bu nedenle ne zaman ve nasıl verileceği randomize klinik çalışmalarda araştırılmıştır.

Mevcut çalışma ve kılavuzlarda şiddetli Hg (IgG < 400 veya 500 mg/dL) ve tekrarlayan enfeksiyonlar olduğunda önerilmektedir. Hastalarımızda IgG <500 mg/dL ve tekrarlayan enfeksiyonlar olduğunda IVIg tedavisi verdik. Çok değişkenli analizde ibrutinib başlangıcındaki IgG düzeyi SHG gelişimini öngörmede en etkili değerdi (p=0,001). Rituksimab ile ilgili çalışmada, tedavi başlangıcında IgG düşük olanların tedavi sonrasında daha fazla azaldığı ve enfeksiyon oranının daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Başka bir çalışmada ise başlangıçta IgG normal olanların tedavi süresince de normal olduğu gözlendi. Çalışmamızda ibrutinib başlangıcındaki IgG düzeyi kesme değeri ROC-eğrisi analizinde 650 mg/dL ve negatif prediktif değeri ise %94.4. Bu nedenle ibrutinibe başlarken IgG 650 mg/dL'nin altında ve tekrarlayan enfeksiyonları olan R/R KLL hastalarına Ig replasmanı başlanması daha mantıklı görünmektedir.

Sonuç: Çalışmamızda, R/R KLL hastalarında ibrutinib sonrası IgG değerlerinde anlamlı azalma olduğunu gözlemledik. Bu azalma, ibrutinib sonrası her ay mevcutken en fazla 1 yıl sonra oluştu. İbrutinib başlangıcındaki IgG seviyesi, SHG'yi tahmin etmedeki en önemli faktör olarak gözlendi.

Anahtar Kelimeler: Bruton tirozin kinaz, kronik lenfositik lösemi, hipogamaglobulinemi, ibrutinib, immün yetmezlik

Kaynaklar

1. Shvidel L, Tadmor T, Braester A, Bairey O, Rahimi-Levene N, Herishanu Y, et al. Serum immunoglobulin levels at diagnosis have no prognostic significance in stage A chronic lymphocytic leukemia: a study of 1113 cases from the Israeli CLL Study Group. European journal of haematology. 2014;93(1):29-33.
2. Dimou M, Iliakis T, Pardalis V, Bitsani C, Vassilakopoulos TP, Angelopoulou M, et al. Safety and efficacy analysis of long-term follow up real-world data with ibrutinib monotherapy in 58 patients with CLL treated in a single-center in Greece. Leukemia & lymphoma. 2019;60(12):2939-2.
3. Winqvist M, Asklid A, Andersson P-O, Karlsson K, Karlsson C, Lauri B, et al. Real-world results of ibrutinib in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia: data from 95 consecutive patients treated in a compassionate use program. A study from the Swedish Chronic Lymphocytic Leukemia Group. Haematologica. 2016;101(12):1573-80.
4. Ysebaert L, Aurran-Schleinitz T, Dartigeas C, Dilhuydy MS, Feugier P, Michallet AS, et al. Real-world results of ibrutinib in relapsed/refractory CLL in France: Early results on a large series of 428 patients. American journal of hematology. 2017;92(8):E166.
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, The Journal of the American Society of Hematology. 2015;126(19):2213-9.

Tablo 1. İbrutinib monoterapisi alan R/R KLL hastalarında temel demografik özellikler ve laboratuvar değerleri

	Sekonder Hipogamaglobulinemisi olan KLL hastaları	Sekonder Hipogamaglobulinemisi olmayan KLL hastaları	p
Age	61.1 ± 9.8	63.06 ± 9.2	0.62[t]
WBC ($10^3/\mu L$)	24 (11.9 – 87)	31.8 (2.7 - 262)	0,38[m]
Lym ($10^3/\mu L$)	19.9 (7.9 – 80)	24.2 (2 – 243)	0,38[m]
Neu ($10^3/\mu L$)	3.9 (1.5 - 7.1)	4.65 (0.6 - 25.4)	0,72[m]
Hb (g/dL)	12.8 ± 2.2	11.3 ± 2.4	0,14[t]
PLT ($10^3/\mu L$)	146.6 ± 53.1	215.7 ± 80.1	**0,03**[t]
LDH(u/L)	297 (154-810)	248.5 (179 -767)	0,43[m]
B_2MG (mg/dL)	0.53 (0.42-3.94)	0.55 (0.24 -1.57)	0,57[m]
IgG (mg/dL)	830.2 ± 194	1304 ± 425	**0,004**[t]
Takip zamanı (ay)	77 (28-120)	33.5 (16-131)	**0.05**[m]

[m]Mann-Whitney [t]Independent Samples T test, B2MG: beta 2 mikroglobulin Hb: hemoglobin, IgG: immünoglobulin G, LDH: laktat dehidrogenaz, Lym: lenfosit, Neu: nötrofil, PLT: trombosit, WBC: beyaz kan hücresi.

Tablo 2. İbrutinib monoterapisi alan R/R KLL hastalarında demografik özellikler

	Sekonder Hipogamaglobulinemisi olan KLL hastaları	Sekonder Hipogamaglobulinemisi olmayan KLL hastaları	p
Cinsiyet			
kadın (n,%)	5, 18.5	6, 22.2	0,41[c]
erkek (n,%)	4, 14.8	12, 44.4	
Bulky Lezon			
<5 cm (n,%)	3,11.1	13, 48.1	0.053[c]
≥5 cm (n,%)	6, 22.2	5, 18.5	
Sitogenetik			
del(17p) (n)	1	7	0.2[c]
del(11q) (n)	1	2	0.54[c]
del(13q) (n)	2	1	0.25[c]
Trizomi 12 (n)	0	0	-
Normal (n)	5	8	0.78[c]
Kompleks karyotip (n)	1	2	1.0[c]
İbrutinib başlangıçta			
Eyre R4I			
1+2(n)			1,0[c]
3+4(n)	5	10	
ECOG	4	8	
0+1			1,0[c]
2	8	16	
	1	2	
CIRS			
≤8			0,44[c]
>8	8	16	
	1	2	
Tedavi cevabı*			**0,029[c]**
TR + KR			
SH + PH	7	6	
	2	12	
İbrutinib ile ilgili Yan etkiler	9/9	2/18	**<0.001[c]**
İbrutinib öncesi tedavi sayısı			0,32[c]
1	1	7	
2	4	6	
3	4	5	
İbrutinib tedavisinden önce*			
Klorambusil (n)	5	10	1.0
FCR (n)	6	5	0.053
Rituksimab-Bendamustin (n)	7	9	0.166
R-CHOP (n)	1	1	1.0
Rituksimab (n)	2	6	0.551

Tablo 3. İbrutinib ile ilgili diğer yan etkiler

Numara	Sekonder Hipogamaglobulinemisi olan KLL hastaları (IgG <500 mg/dL)	İbrutinib ile ilgili diğer yan etkiler	Son durum
No.3	+	Trombositopeni	yaşıyor
No.7	+	İshal	yaşıyor
No.15	+	Makülopapüler döküntü	yaşıyor
No.16	-	Pnömoni + sepsis	exitus
No.18	+	Pnömoni + nötropeni	yaşıyor
No.19	-	İshal	yaşıyor
No.21	+	Atriyal fibrilasyon + hipertansiyon	yaşıyor
No.23	+	İshal	yaşıyor
No.24	+	Makülopapüler döküntü + pnömoni	yaşıyor
No.26	+	nötropeni + pnömoni	yaşıyor
No.27	+	Kafa içi kanama + pnömoni + sepsis	exitus

Tablo 4. Sekonder Hipogamaglobulinemi gelişimine ilişkin lojistik regresyon analizi

	Tek değişkenli Model			Çok değişkenli Model		
	OR	95% CI	p	OR	95% CI	p
Hb	0.737	0.737 - 1.11	0.147			
PLT	1.012	0.97 - 3.52	0.051	0.948	0.949 - 1.009	0.761
IgG	1.007	1.001 - 1.01	***0.019***	1.007	1.001 - 1.012	***0.001***
Takip süresi	0.96	0.93 - 0.99	***0.024***	0.952	0.909 - 0.996	**0.004**
İbrutinib öncesi tedavi sayısı	0.602	0.242 - 1.5	*0.276*			

Hb: hemoglobulin, IgG: immunoglobulin G, PLT:platelet

Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

SS-32 Referans Numarası: 357

HODGKİN LENFOMA HASTALARININ EPİDEMİYOLOJİK VE SAĞKALIM VERİLERİ: 10 YILLIK TEK MERKEZ DENEYİMİ

Vildan Gürsoy[1], Mehmet Refik Göktuğ[2], İbrahim Ethem Pınar[1], Hilmi Erdem Gözden[1], Tuba Ersal[1], Vildan Özkocaman[1], Fahir Özkalemkaş[1], Rıdvan Ali[1]

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

Giriş: Hodgkin Lenfoma (HL) klinik, histolojik ve epidemiyolojik özellikleri ile heterojen, kür olma olasılığı yüksek olan bir neoplazmdır. Yaygın olarak boyun lenf nodlarında görülür. Dünya Sağlık Örgütü HL'yi tüm vakaların %95'ini oluşturan klasik Hodgkin lenfoma (cHL) ve vakaların %5'ini oluşturan nodüler lenfosit-baskın Hodgkin lenfoma (NLPHL) olarak iki ana gruba ayırmaktadır. HL, Avrupa ve ABD'de tüm lenfomaların %11'ini oluşturmaktadır. HL'nin erkek ve kadınlardaki meydana geliş sıklığı yaşa bağlı olarak değişmektedir.

Amaç: Bu çalışmanın amacı, merkezimize başvuran HL hastalarının epidemiyolojik, klinik, histomorfolojik özelliklerini, tedaviye yanıt oranlarını ve sağkalım verilerini inceleyerek, uzun vadeli sonuçlar hakkında deneyimimizi paylaşmaktır.

Gereç ve Yöntem: Bursa Uludağ Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı'nda veri tabanına kayıtlı, 2010-2020 yıllarında HL tanısı alan 239 erişkin olgu retrospektif olarak değerlendirilmiş, kaydedilen veriler SPSS'e aktarılmıştır.

Bulgular: Çalışmamıza 239 hasta (136 erkek ve 103 kadın) dahil edilmiş olup, yaş ortalaması 41.53 ± 15.90 (dağılım 18 - 82) saptandı. En sık görülen tip nodüler sklerozan HL (%55.26) idi. Ann-Arbor sınıflandırmasına göre 30 (%12.99) hastada evre I, 88 (%38.10) hastada evre II, 74 (%32.03) hastada evre III ve 39 (%16.88) hastada evre IV lenfoma izlendi. En sık tümör yerleşimi servikal lenf nodu idi. Ondokuz (%12.75) hastada kemik iliği tutulumu vardı. Yirmi altı (%11.06) hastada ekstranodal tutulum, 38 (%16.45) hastada dalak tutulumu, 15 (%6.49) hastada bulky hastalık, 34 (%14.72) hastada iliak ve inguinal lenf nodu tutulumu saptandı. Hastalara ilk basamakta dört ila altı kür ABVD (doksorubisin, bleomisin, vinblastin ve dakarbazin) rejimi uygulandı. Yüzseksen sekiz (%86.24) hastada tedaviye tam yanıt, 5 (%2.29) hastada kısmi yanıt ve 25 (%11.47) hastada progresif veya refrakter hastalık izlendi. Altmış altı (%30,56) hasta nüks etti ve nüks sonrası 27 (%42,19) hastada tedaviye yanıt alınamadı. Yanıt vermeyen veya progresif hastalar ve nüksü olan hastalara kurtarma kemoterapisi (ICE veya DHAP vb.), brentixumab veya nivolumab uygulandı. Remisyon sağlanan uygun hastalar Otolog Hematopoietik Kök Hücre Nakline (AHSCT) yönlendirildi. Medyan takip süresi 67 (min-max: 1-364) aydı ve 37 (%15.48) hastada ölüm izlendi (Tablo 1). Hastalarda beş yıllık sağkalım oranı %88.9 (± 2.2) idi. Sağkalım süresi 65 yaş ve üzeri hastalarda diğerlerine göre anlamlı olarak daha düşüktü (p=0,002). Dalak tutulumu (p=0,002), B semptomu varlığı (p=0,001), evre III ve IV hastalık (p<0,001), düşük (<1600) lenfosit sayısı (p=0,041), düşük (<3.5) albümin düzeyi (p=0.014), yüksek (≥ 45) LDH / albümin oranı (p=0.002), yüksek (≥ 1.2) kreatinin düzeyi (p=0.005), düşük (<180) toplam kolesterol düzeyi (p=0,007), kemik iliği tutulumu (p=0,010), progresif ve dirençli hastalık (p<0,001), nüks (p<0,001) ve nüks sonrası tedaviye cevapsız hastalarda (p<0,001) diğer hastalara göre sağkalım süreleri anlamlı olarak daha düşüktü.

Tartışma: Hodgkin lenfoma (HL), genellikle genç erişkin dönemde karşımıza çıkan ve tedavi rejimleri ile yaklaşık %80-90 oranında kür olabilen bir malign neoplazidir. Dünyada en sık görülen ikinci lenfoma tipi olup, görülme oranı %15-25 arasında değişmektedir. Bizim çalışmamızda olduğu gibi erkeklerde kadınlara göre daha sık karşımıza çıkmaktadır. Gelişmiş ülkelerde nodüler sklerozan tipin daha sık olduğu bildirilmektedir. Bizim çalışmamızda da en sık izlenen histopatolojik paternin gelişmiş ülkeler ile benzer olduğu saptanmıştır. Yapılan çalışmalarda uygulanan tedavi rejiminin, hastalığın evresi, ileri yaş ve tümörün yaygınlığının sağ kalım oranlarını etkilediği gösterilmiştir. Bizim olgularımızda da sağ kalım süresi 65 yaş ve üzeri hastalarda diğerlerine göre anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır. İleri evre hastalık, dalak ve kemik iliği tutulumu, B semptomu varlığı, nüks, progresif hastalığın sağ kalımı anlamlı olarak azaltığı belirlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Hodgkin Lenfoma, epidemiyoloji, sağkalım

Kaynaklar

1. Cancer Research UK website: http://www.cancerhelp.org.uk/type/hodgkins-lymphoma/about/what-is-hodgkins-lymphoma Accessed May 2012.
2. Kuppers R. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2009:491–6. Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon: IARC Press; 2008.
3. Banerjee D. Adv Hematol 2011;article ID:43956; 2. NCCN clinical practice guidelines in oncology. Hodgkin lymphoma version 2012. Available from http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hodgkins.pdf, last accessed 24/4/12; Punnett A et al. Semin Radiat Oncol 2010;20:30–44.
4. Jaffe ES, Arber DA, Campo E, Harris NL, Quintanilla FL, Orazi A. Hematopathology. 2nd ed. Philadelphia, PA: Elsevier Ltd; 2016:507-45.
5. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues, 4th edition (IARC WHO Classification of Tumours, Volume 2). International agency for research on Cancer (IARC). Lyon, 2017:423- 442.
6. Glaser SL, Jarrett RF. The epidemiology of Hodgkin's disease. Baillieres Clin Haematol 1996;9(3):401–16.
7. Ansell SM. Hodgkin lymphoma: 2018 update on diagnosis, risk-stratification, and management. Am J Hematol 2018;93:704–15.

Tablo 1. Hastaların Karakteristik Özellikleri

Cinsiyet (n=239)	
Erkek	136 (56.90%)
Kadın	103 (43.10%)
Komorbiditeler (n=239)	19 (7.95%)
Diabetes mellitus	9 (3.77%)
Hipertansiyon	8 (3.35%)
Koroner arter hastalığı	5 (2.09%)
HIV	1 (0.42%)
HBV	1 (0.42%)
Psoriasis	1 (0.42%)
Tip (n=228)	
Klasik	33 (14.47%)
Nodüler skleroz	126 (55.26%)
Mikst selüler	40 (17.54%)
Lenfositten zengin	15 (6.58%)
Lenfositten fakir	3 (1.32%)
Nodüler lenfosit- predominant	11 (4.82%)
Ekstranodal tutulum (n=235)	26 (11.06%)
Dalak tutulumu (n=231)	38 (16.45%)
Bulky hastalık (n=231)	15 (6.49%)
B semptomu (n=231)	104 (45.02%)
İliac & İnguinal tutulum (n=231)	34 (14.72%)
Stage (n=231)	
I	30 (12.99%)
II	88 (38.10%)
III	74 (32.03%)
IV	39 (16.88%)
Low stage unfavorable (n=118)	66 (55.93%)
WBC (n=194)	9350 (6710 - 12100)
Lenfosit (n=215)	1900 (1420 - 2430)
Monosit (n=213)	616 (465 - 894)
Lenfosit/monosit oranı (n=213)	2.91 (2.03 - 4.36)
Hemoglobin (n=202)	12.27 ± 2.02
Albumin (n=216)	4.05 ± 0.51
LDH (n=205)	204 (176 - 252)
LDH / albumin oranı (n=203)	49.77 (41.54 - 63.83)
Beta-2 mikroglobulin (n=175)	2011 (1634 - 2754)
Sedimentasyon (n=197)	38 (18 - 65)
Kreatinin (n=209)	0.71 (0.62 - 0.81)
Total kolesterol (n=229)	183.93 ± 42.00
Kemik iliği tutulumu (n=149	19 (12.75%)
Radyoterapi (n=224)	26 (11.61%)
Tedaviye yanıt (n=220)	
Progresif & refrakter hastalık	25 (11.47%)
Partial yanıt	5 (2.29%)
Komplet yanıt	188 (86.24%)
Nüks (n=216)	66 (30.56%)
Nüks sayısı (n=68)	2 (1 - 3)
Nüks sonrası radyoterapi (n=64)	4 (6.25%)
Nüks sonrası tedaviye yanıt (n=64)	
Yok	27 (42.19%)
Var	37 (57.81%)
Takip süresi, ay (n=239)	67 (32 - 96)
Son durum (n=239)	
Yaşayan	202 (84.52%)
Exitus	37 (15.48%)

SS-33 Referans Numarası: 334

YENİ TANI MULTİPL MYELOM TANILI HASTALARDA PARAZİT GÖRÜLME SIKLIĞI

Cem Selim[1], İrfan Yavaşoğlu[1], Sema Ertuğ[2], Hatice Ertabaklar[2], Ali Zahit Bolaman[1]

[1]Adnan Menderes Üniveristesi Tıp Fakültesi Erişkin Hematoloji Bilim Dalı
[2]Adnan Menderes Üniveristesi Tıp Fakültesi Parazitoloji Anabilim Dalı

Giriş-Amaç: Multipl miyelom (MM), bir plazma hücre malignitesidir. En sık görülen ikinci hematolojik neoplazm olup yetişkinlerde tüm kanserlerin %1.8'ini oluşturmaktadır (1,2). MM tanılı hastalarında görülen immün yetmezlik önemli bir sorundur, bu da yaşam kalitesinin bozulmasına ve genel sağkalımın azalmasına neden olur (3). MM tanılı hastalarda parazit sıklığını gösteren çok fazla çalışma yoktur. Çalışmamızda multipl myelom tanısını yeni alan hastaların gaytasında parazit görülme oranını sağlıklı bireyler ile karşılaştırdık.

Materyel-Metod: Çalışmamıza merkezimizden 95 multipl myelom hastası ve kontrol grubu olarak 95 multipl myelom tanısı olmayıp diğer nedenlerden takip edilen hasta alındı. Multipl myelom hastalrının gayta örnekleri yeni tanı konduktan sonra alındı. Hastaların ve kontrol grubundaki bireylerin gaytası direk bakıda incelendi. Blastocystis hominis (B.hominis) için salin-lugol trikrom boyama ve formalin-etil asetat konsantrasyonu ile art arda üç dışkı örneği incelendi. Bir testte x400 alan başına beş veya daha fazla Blastocystis hominis olan hastalar çalışma için pozitif kabul edildi. Parazitolojik incelemeler çift kör olarak yapıldı. Veriler kaydedildi ve SPSS 21.0 kullanılarak analiz edildi. Değerler ortalama ± standart sapma olarak gösterildi. İki grubun karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı. 0.05'in altındaki P değerlerinin anlamlı olduğu varsayılmıştır.

Sonuçlar: Yeni tanı alan doksan MM tanılı hastanın yirmi sekizinin (%29.5) gaytasında B.hominis saptandı. Sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubunda ise doksan bireyden 7 (%7.4) kişinin gaytasında B.hominis saptandı (tablo 1). Yeni tanı konmuş MM tanılı hastalarla sağlıklı bireylerin oluşturduğu kontrol gruplarında gaytada B.hominis görülme sayıları açısından anlamlı bir fark saptandı (p =0.000).

Tartışma: Çalışmamızda yeni tanı MM tanılı hastalarda B.hominis görülme sıklığı normal popülasyona göre anlamlı olarak yüksek çıkmıştır (p< 0.05). MM tanılı hastalarda gaytadaki parazit yükü artmıştır. Bu sonuç MM tanılı hastaların immün sisteminin baskılanmasının yansımasını gösteriyor olabilir.

Anahtar Kelimeler: multipl myelom, Blastocystis hominis, parazit

Kaynaklar

1. Robak P, Drozdz I, Szemraj J, Robak T. Drug resistance in multiple myeloma. Cancer Treat Rev. (2018) 70 pp: 199–208.
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. CA Cancer J Clin. (2018) 68, pp: 7–30.
3. Palumbo A, Anderson K. Multiple myeloma. N Engl J Med. (2011) 364:1046 pp: 60.

Tablo 1. MM tanılı hastaların ve kontrol grubunda gaytada B.hominis görülme sıklığı

	Multipl myelom	*Kontrol grubu*	*Toplam*
Gaytada direk inceleme ile B.hominis saptanmayan hastalar	67 (70.5%)	88 (92.6%)	155 (81.6%)
Gaytada direk inceleme ile B.hominis saptanan hastalar	28 (29.5%)	7 (7.4%)	35 (18.4%)
Toplam	95 (100%)	95 (100%)	190 (100%)

Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

SS-34 Referans Numarası: 127

HODGKİN LENFOMADA MİKROÇEVRE PROFİLİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Merve Kakcı[1], Semra Paydaş[2], Arbil Açıkalın[3], Melek Ergin[3], Gülşah Şeydaoğlu[4]

[1]Yozgat Şehir Hastanesi
[2]Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbı Onkoloji Bilim Dalı
[3]Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı
[4]Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı

Çalışmanın amacı: Hodgkin lenfoma, tam kür sağlanabilen, malign bir hastalıktır. Ancak, hastaların %15-20 kadarında relaps veya nüks görülür. Klasik Hodgkin Lenfoma'da Reed-Stenberg hücreleri tümörü başlatır ve seyrek bulunur. Etrafında yoğun mikroçevre alanı bulunur. Mikroçevreyi oluşturan T ve B lenfositlerin rolü tam olarak patogenezde tanımlanamamıştır.T lenfosit fonksiyonlarını düzenleyen Programmed Death-1 (PD-1), Programmed Death Ligand-1 (PDL-1) ile B lenfosit fonksiyonunu gösteren granzim B'nin Hodgkin Lenfoma mikroçevresi ve prognozu ile ilişkili olduğuna dair önemli ipuçları saptanmıştır.

Materyal Metod: Çalışmada ÇÜTF Onkoloji Bilim Dalında Hodgkin Lenfoma tanısı alan ve tedavi edilen hastalardan 62'si çalışma grubunu oluşturdu. Hastaların klinik ve demografik özellikleri ile klinik, demografik ve laboratuvar verileri gözden geçirildi. Mikroçevre biyolojisine yönelik PD-1, PDL-1 ve Granzim B uygun antikorlarla immunhistokimyasal olarak çalışıldı; ekspresyon tümör hücresi ve mikroçevrede ayrı ayrı değerlendirilerek bilinen prognostik parametrelerle kıyaslandı. İstatistiksel analizler, SPSS 22.0 paket programları ile yapıldı. p değerinin <0.05 olması anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Yaş (p=0,05), evre 4 hastalık (p=0,01), ilk tedaviyeyanıt (p=0,03), hipoalbuminemi (p=0,01), lenfosit sayısının <1000/mm^3 olması (p<0,001), yükseknötrofil/lenfosit oranı (p=0,009), yükseklökosit/lenfosit oranı (p=0,01), B semptomu varlığı(p=0,002) ve IPS-3,4 ve 7 skorları (her bir skorun p değeri p<0,001 olarak hesaplandı) sağ kalımla ilişkili bulundu. PD-1, RS hücre boyanmasında sadece bir hastada pozitifti. PD-1'in mikroçevre boyanması sağ kalımla ilişkili bulunmadı (p=0,3). PD-L1'in RS hücre boyanması ve mikroçevre boyanması sağ kalımla ilişkili bulunmadı (p=0,3 ve p=0,07). Granzim B'nin RS hücrelerinde pozitif olması sağ kalımla ilişkili bulunmadı (p=0,1). Granzim B'nin mikroçevrede boyanması, sağ kalımla ilişkili bulunmadı (p=0,9). PD-L1'in hem RS hücrelerinde hem de mikroçevrede eksprese olması daha kısa sağ kalım ile ilişkili ise de istatistiksel olarak anlamlıbulunmadı (p=0,06). Yüksek LLO ve IPS-4 daha kısa sağkalımla ilişkili bulundu(p değerleri sırası ile p=0,019 ve p<0,001).

Sonuç: Granzim B ekspresyonunun prognostik önemi gösterilememiştir. PD-1 ve PDL-1-1'in mikroçevre ve RS hücrelerinde eksprese olması daha kısa sağ kalımla ilişkili olsa da istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Daha çok hasta sayısı ile PD-1 ve PD-L1 ekspresyonlarının RS hücrelerinde ve mikroçevrede değerlendirilmesi prognostik önemlerini değerlendirmek için daha yararlı olacaktır.

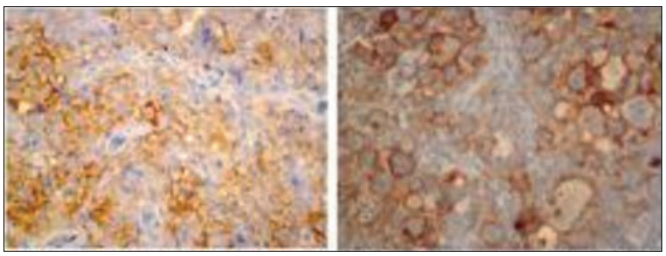
Anahtar Kelimeler: Hodgkin Lenfoma, mikroçevre, PD-1, PDL-1, Granzim B

Kaynaklar

1. Vardhana S, Younes A. The Immune Microenvironment In Hodgkin Lymphoma: T Cells, B Cells, And Immune Checkpoints. Haematologica 2016; Volume 101(7):794-802.
2. Carbone A, Younes A. Lymphomas and microenvironment: Impact on lymphomagenesis. Seminars in Cancer Biology 2015; Volume 34, Pages 1-92.
3. Greaves P, Clear A, Owen A, Iqbal S, Lee A, Matthews J, Wilson A,Calaminici M, and Gribben J. Defining characteristics of classical Hodgkin lymphoma microenvironment T-helper cells. Blood. 2013;Oct 17; 122(16): 2856–2863.
4. Wei F, Zhong S, Ma Z, et al. Strength of PD-1 signaling differentially affects T-cell effector functions. Proc Natl Acad Sci USA. 2013;110(27):E2480-2489.
5. Hollander P, Kamper P,Smedby K, Enblad G, Ludvigsen M, Mortensen J, Amini R, Hamilton-Dutoit S, d'Amore F, Molin D, and Glimelius I. High proportions of PD-1+ and PD-L1+ leukocytes in classical Hodgkin lymphoma microenvironment are associated with inferior outcome. Blood Adv. 2017;Aug 8; 1(18): 1427–1439.
6. Rouslova I, Krepela E. Granzyme B-induced apoptosis. Int J Oncol.2010 Dec;37(6): 1361-78
7. Hagn M, Jahrsdörfer B. Why do human B cells secrete granzyme B? Insights into a novel B-cell differentiation pathway. Oncoimmunology. 2012 Nov 1; 1(8): 1368–1375.
8. Hehmann-Titt G, Schiffer S, Berges N, Melmer G, Barth S. Improving the Therapeutic Potential of Human Granzyme B for Targeted Cancer Therapy. Antibodies. 2013;2, 19-49.

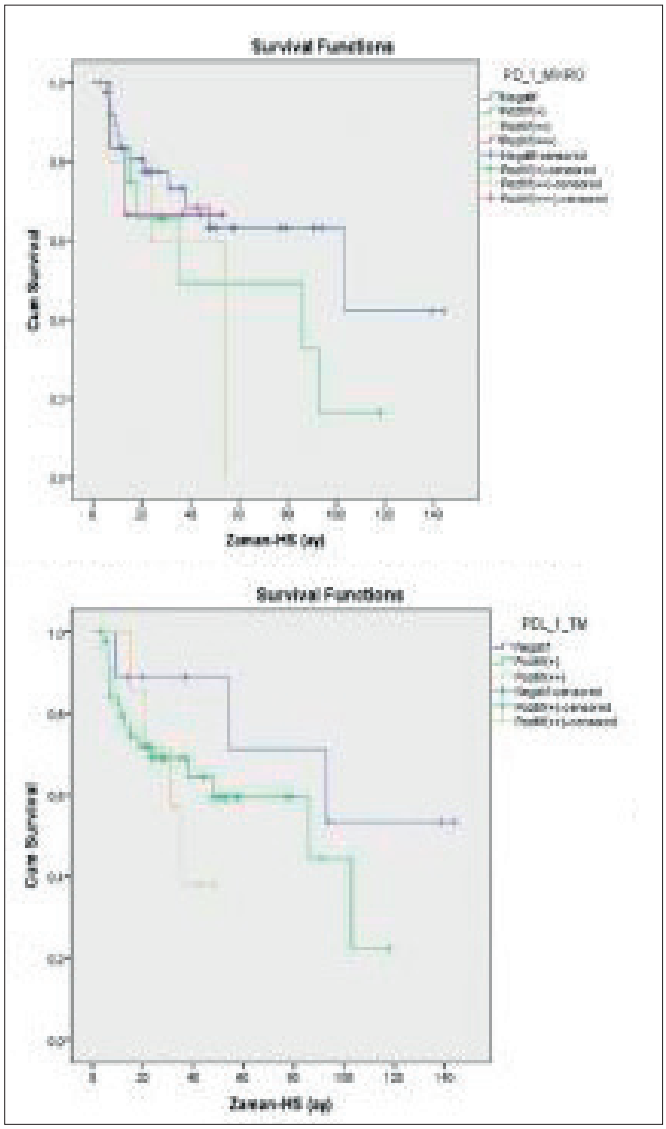
Tablo 1. Patolojik özellikler ve prognoz ilişkisi

		Son durum				Toplam		
		Yaşıyor		Relaps/Ölüm				
		N	%	N	%	n	%	p
PD-1 tümör	Negatif	37	(97,4)	24	(100,0)	61	(98,4)	0,423
	Pozitif (+)	1	(2,6)	0	(0)	1	(1,6)	
	Pozitif (++)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	
	Pozitif (+++)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	
PD-L1 tümör	Negatif	6	(15,8)	3	(12,5)	9	(14,5)	0,557
	Pozitif (+)	29	(76,3)	17	(70,8)	46	(74,2)	
	Pozitif (++)	3	(7,9)	4	(16,7)	7	(11,3)	
	3 Pozitif (+++)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	
PD-1 mikroçevre	Negatif	26	(68,4)	12	(50,0)	38	(61,3)	0,377
	Pozitif (+)	6	(15,8)	7	(29,2)	13	(21,0)	
	Pozitif (++)	2	(5,3)	3	(12,5)	5	(8,1)	
	Pozitif (+++)	4	(10,5)	2	(8,3)	6	(9,7)	
PD-L1 mikroçevre	Negatif	8	(21,1)	2	(8,3)	10	(16,1)	0,495
	Pozitif (+)	14	(36,8)	10	(41,7)	24	(38,7)	
	Pozitif (++)	13	(34,2)	11	(45,8)	24	(38,7)	
	Pozitif (+++)	3	(7,9)	1	(4,2)	4	(6,5)	
GrB tümör	Negatif	35	(92,1)	21	(87,5)	56	(90,3)	0,172
	Pozitif (+)	3	(7,9)	1	(4,2)	4	(6,5)	
	Pozitif (++)	0	(,0)	2	(8,3)	2	(3,2)	
	Pozitif (+++)	0	(,0)	0	(,0)	0	(,0)	
GrB Mikroçevre	Negatif	15	(39,5)	8	(33,3)	23	(37,1)	0,823
	Pozitif (+)	21	(55,3)	14	(58,3)	35	(56,5)	
	Pozitif (++)	2	(5,3)	2	(8,3)	4	(6,5)	
	Pozitif (+++)	0	(,0)	0	(,0)	0	(,0)	
PD-1/PD-L1 mikroçevrede koekspresyon	Her ikisi (-)	8	(21,1)	1	(4,2)	9	(14,5)	0,160
	Biri pozitif	23	(60,5)	19	(79,2)	42	(67,7)	
	Her ikisi (+)	7	(18,4)	4	(16,7)	11	(17,7)	
PD-L1 tümör ve mikroçevre	Her ikisi (-)	3	(7,9)	1	(4,2)	4	(6,5)	0,491
	Biri pozitif	17	(44,7)	8	(33,3)	25	(40,3)	
	Her ikisi (+)	18	(47,4)	15	(62,5)	33	(53,2)	
GrB tümör ve mikroçevre	Her ikisi (-)	15	(39,5)	8	(33,3)	23	(37,1)	0,575
	Biri pozitif	21	(55,3)	13	(54,2)	34	(54,8)	
	Her ikisi (+)	2	(5,3)	3	(12,5)	5	(8,1)	

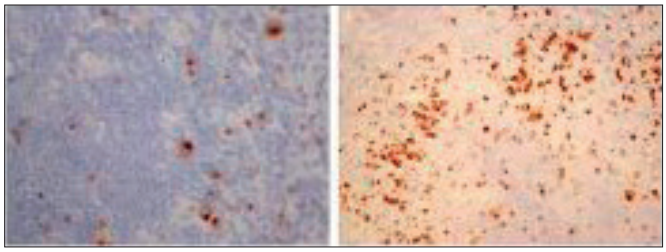


Şekil 1. PD-1 ve PDL-1 boyanması

SÖZEL BİLDİRİLER



Şekil 2. PD-1 ve PDL-1 ekspresyonu ve sağ kalım eğrisi



Şekil 3. Granzim B RS hücresinde ve mikroçevrede boyanması

■ Hematolojik Malignitelerde Sitogenetik ve Moleküler Biyoloji / İmmunofenotipleme

SS-35 Referans Numarası: 34

MDS'DE NADİR ANOMALİLER VE KLİNİK İLE İLİŞKİSİ

Sevgi Işık[1], Neslihan Andıç[2], Gülçin Günden[1], Beyhan Durak Aras[1]

[1]Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilin Dalı
[2]Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı.

Giriş: Miyelodisplastik Sendrom (MDS) kemik iliğinde displazi ile karakterize, Akut Myeloid Lösemi (AML)'ye dönüşüm riski yüksek olan hematolojik bir hastalıktır. Son on yılda MDS'de tekrar eden genetik anomalilerin (kromozomal anomaliler, gen mutasyonları, epigenetik düzensizlikler) patogeneze etkileri tanımlanmıştır. MDS'de tekrar eden sitogenetik anomaliler International Prognostic Scoring System (IPSS) skorlamasında yer almakta ve MDS prognozunu ön görmede kullanılmaktadır. En sık gözlenen anomaliler -7/-7q, -5q/-5, trizomi 8 ve kompleks karyotipler olup, MDS'lerin %50'sinde gözlenmektedirler. MDS'de yapılan sitogenetik çalışmalar sayesinde daha az sıklıkta saptanan anomalilerin de prognostik etkileri ortaya koyulmaya başlanmıştır.

Metod: Çalışmamızda MDS'de prognostik önemi bilinmeyen nadir kromozomal anomalilerinin görülme sıklığını belirlemek amacıyla, MDS ön tanısı ile konvansiyonel sitogenetik ve FISH analizi yapılan 1402 olgunun genetik sonuçları değerlendirildi.

Sonuçlar: Saptanan tüm kromozom anomalileri değerlendirildiğinde olguların 198'inde (%14) kromozom anomalisi bulunmuş ve en sık gözlenen anomalilerin delesyon 5q ve 7q olduğu görülmüştür. Olguların 51'inde ise nadir saptanan anomaliler gözlendi (tablo 1). Bu anomalilerin 10'u delesyon, 8'i trizomi, 5'i translokasyon idi. Ayrıca tam olarak tanımlanamayan ve derivatif olarak raporlanan anormal kromozomlara sahip 9 olgu belirlenmiştir. Ayrıca prognostik önemi bilinmeyen nadir anomali içeren 7 kompleks karyotip saptandı. 1 hasta 3 yaşındaydı. İki hasta 27 ve 28 yaşlarındaydı. Bu hastalar çıkarıldığında yaş ortalaması 68 olarak bulundu. Hastalardan 27'sinin verilerine tam ulaşılarak IPSS-R skoru hesaplandı. Kompleks karyotip harici genetik mutasyonlar orta risk (OR) olarak kabul edildi. On sekiz hastanın skoru yüksek risk (YR) ve çok yüksek risk (ÇYR) olarak bulundu. Hastaların 12'sinde (%23) solid malignite nedeniyle kemoterapi alma öyküsü mevcuttu.

Tartışma: MDS tanısı klinik olarak oldukça zor konan bir hastalıktır. Bu nedenle genellikle MDS ön tanısı içinde oldukça heterojen bir hasta grubu bulunmaktadır. Olgu grubumuzda sitogenetik anomali bulma oranımız literatüre göre oldukça düşüktür. Bu durumun nedeni de MDS ön tanısıyla anabilim dalımıza gelen oldukça heterojen bir grubun analiz edilmesi ile ilişkilidir. Çalışma gurubumuzda kromozomal anomali saptanan 198 olgunun 51'inin (%25,7) nadir anomaliye sahip olması oldukça dikkat çekicidir. Ayrıca bu grubun yaş ortalamasının yüksek olması ve çoğunluğunun YR ve ÇYR grubunda yer alması da dikkat çekicidir. Solid malignite öyküsünün kuvvetli olması nadir anomalilerin sık izlenmesinde rol oynamış olabilir. Bu hastaların prognozlarının öngörülebilmesi için saptanan anomalilerin prognostik etkilerinin bilinmesi oldukça önemlidir. Çalışmamızın sonucunda sözü edilen ve prognostik etkisi bilinmeyen nadir sitogenetik anomalilerinin oranının oldukça yüksek olduğu saptanmıştır. Bu nedenle gelecekte daha iyi bir skorlama sisteminin yapılabilmesi ve MDS'nin sitogenetik heterojenitesinin anlaşılabilmesi için nadir sitogenetik anomalisi olan vakaların öneminin bilinmesi ve bir araya getirilerek sonuçların tartışılması gerekir.

Anahtar Kelimeler: MDS, Sitogenetik, Nadir sitogenetik anomali, Prognostik etki

Tablo 1.

Hasta No	Cinsiyet/ Yaş	Karyotip	Ipss-R	Kanser Öyküsü	Sağkalım	Aml'ye Dönüşüm
1	E/54	46,Xy,Der(7)Del(7)(P12)Del(7)(Q11.2)[20]	?	?	Ex	?
2	E/74	47,Xy,+8[18]/47,Xy,Del(6)(Q21),+8[2]	Çyr	?	Ex	+
3	K/79	46,Xx,Del(5)(Q12q33)[6]/46,Xx,Del(5)(Q12q33),Del(6)(Q21q25)[8]	?	?	Ex	?
4	E/82	46,Xy,Del(10)(Q23),Del(11)(Q23)[14]	Yr	-	Ex	-
5	K/76	46,Xx,Del(6)(Q14?Q21?)[28]	Yr	-	Ex	-
6	K/60	46,Xx,Del(6)(Q21?Q25?)[3]/46,Xx[32]	?	?	Sağ	?
7	K/69	46,Xx,Der(18)Del(18)(P?)[3]/46,Xx[8]	?	Metastatik Kolon Ca	Sağ	?
8	E/81	46,Xy,Der(4)Del(4)(Q?)[3]/46,Xy[14]	Çyr	-	Ex	-
9	K/63	46,Xx,Del(22)(Q?)[5]/46,Xx[37]	?	?	Sağ	?
10	K/81	46,X,Der(X)Del(X)(Q26?),Der(12)Del(12)(Q24?)[2]/46,Xx[7]	?	?	Sağ	?
11	E/62	47,Xy,T(3;3)(Q21;Q26),+Der(1)Del(1)(P13)[15]	?	?	Sağ	?
12	E/79	47,Xy,Del(7)(Q31),+14[9]	?	-	Ex	-
13	E/82	48,Xy,+8,+11[10]	?	?	Sağ	?
14	E/64	47,Xy,+21[10]/46,Xy[1]	?	-	Ex	-
15	E/75	48,Xy,+12,+15[3]/46,Xy[34]	?	-	Ex	+
16	K/83	47,Xx,+13[14]	?	?	Ex	?
17	K/73	47,Xx,+13[3]/46,Xx[10]	?	?	Ex	?
18	K/27	45,Xx,-7[2]/46,Xx,İdem,+21[2]/47,Xxx,+21[2]	Çyr	-	Sağ	+
19	K/85	46,Xx,T(7;21)(Q33;P11.1)[15]	?	?	Sağ	?
20	K/66	47,Xx, T(10;11)(Q?;Q23)+9[5]/46,Xx[9]	Çyr	Meme Ca	Ex	+
21	E/66	45,X,-Y,Der(14)T(1;14)(Q11?;P10?)[3]/46,Xy[2]	?	Kolon Ca	Sağ	+
22	K/66	46,Xx,T(4;15)(Q13;P11.1)[9]/46,Xx[1]	Çyr	-	Ex	+
23	E/78	46,Xy,+1,Dic(1;15)(P11;P11)[2]/46,Xy[28]	Yr	-	Ex	-
24	E/45	46,Xx,Der(13)(Q34)[2]/46,Xx[17]	Dr	-	Sağ	-
25	E/56	45,Xx,Der(11)[4]/46,Xy[5]	?	Akciğer Ca	Ex	?
26	K/28	46,Xx,Der(13)Add(13)(Q34)[7]/46,Sl,İnv(11)(Q21q23)[2]/46,Xx[14]	Dr	-	Sağ	-
27	K/85	46,Xx,İnv(5)(Q34q21)[3]/46,Xx[2]	Or	-	Sağ	-
28	K/56	46,Xx,Der(4Q?),Del(5)(Q22),Der(15Q?)[9]/46,Xx[2]	?	-	Sağ	+
29	E/73	46,Xx,Der(2)Add(2)(Q?),Del(5)(Q31),Der(5)Del(5)(P?)İnc[Cp6]/46,Xx[2]	Yr	Endometrium Ca	Ex	-
30	E/78	46,Xy,Der(6)Add(6)(P?),Der(16)Add(16)(P?),Der(18)Add(18)(P?) İnc[2]/46,Xy[5]	Çyr	Prostat Ca	Ex	-
31	E/76	46,Xy,Der(19)(Q?)[2]/46,Xy[13]	?	-	Sağ	-
32	E/65	47,Xy,+Mar[3]/46,Xy[27]	?	Karsinom	Ex	-
33	K/61	46,X,-X,+Mar1[2]/47,X,-X,+Mar1x2[1]/46,Xx [17]	Dr	-	Sağ	-
34	E/63	50,Xy,+Mar1x2,+Mar2x2[5]/46,Xy[7]	Dr	-	Sağ	-
35	K/70	47,Xx,+Mar[2]/46,Xx[21]	Çyr	-	Ex	+
36	E/84	47,Xy,+Mar[2]/46,Xy[37]	?	-	Ex	?
37	K/69	47,Xx,+Mar[2]/46,Xx[21]	?	?	Sağ	?
38	E/61	47,Xy,+Mar[2]/46,Xy[14]	Or	Akciğer Ca	Ex	-
39	E/75	42~45,Xy,Del(3)(P21),Del(4)(Q21),Del(5)(Q31?),Der(6)T(6;13)(P21?;Q13),-7,-13,Der(16),Der(17),-17,-18,Del(21)(Q22?),+R(?)[Cp10]/46,Xy[3]	Or	-	Ex	+
40	K/59	Kompleks Karyotip	Çyr	-	Ex	+
41	E/70	43~46,Xy,İ(2)(Q10),Del(5)(Q31),Del(7Q31)İnc[16]	Çyr	-	Ex	?
42	K/67	46,Xx,Der(2),T(5;11)(Q13;Q23)[6]/47,Sl,+Mar[1]/46,Xx[2]	?	?	Sağ	?
43	K/75	46,Xx,T(6;9)(P22;Q34)[10]/47,Xx,İdem,+13[16]	?	-	Ex	+
44	K/78	41~43,Xx,Der(3)Del(3)(P?),Del(5)(Q31),Der(7)(Q?),-10,-10,Der(12)(P13), Der(15)Add(15)(P?),Der(21)Add(21)(P?)[Cp5]	Çyr	Meme Ca Ve Endometrium Ca	Ex	-
45	E/65	Kompleks Karyotip	?	?	Ex	?
46	K/68	45,Xx,Del(5)(Q31q35),Del(7)(Q21)[1]/45,Xx,Del(5)(Q31q35),Del(7)(Q21),-12[2]/ 45,Xx,Der(2)T(1;2)(Q12-21;Q37),Del(5)(Q31q35),Del(7)(Q21),-16[5]/46,Xx[1]	?	Over Ca	Ex	?
47	K/64	Kompleks Karyotip	Çyr	Meme Ca	Ex	-
48	K/51	45,Xx,-5,Der(13)Add(13)(P?)[1]/43,Xx,Sl,Del(5)(Q31),-9,Der(12)T(12;15)(P13?;P?),-15,Der(21)Add(21)(Q?)[Cp12]	Çyr	Tubal Karsinom	Sağ	-
49	E/90	41~45,X,-Y,Der(4)(P?),-5,-14,-17,-19,+Mar İnc[Cp7]/46,Xy[11]	Çyr	-	Ex	-
50	E/79	46,Xy,Der(3)(P?),Del(5)(Q22q35)[1]/47,Xy,İdem,+Mar[2]/48,Xy,İdem,+Mar,+Mar[1]/47,Xy,-3,Del(5)(Q22q35),+Mar,+Mar[2]	Yr	-	Ex	-
51	E/3	46,Xy,Der(9)(Q34)[3]/46,Xy[19]	?	?	?	?

Pediatrik Akut Lösemiler

SS-36 Referans Numarası: 167

AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİLİ ÇOCUKLARDA TROMBOZA EĞİLİMİN SERBEST TROMBİN DÜZEYİ ÖLÇÜMÜ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

Görkem Oğuz[1], Yılmaz Ay[2], Şebnem Önen Göktepe[3], Süleyman Demir[4], Selin Yakarışık[2], Dilek Ece[3], Nihal Karadaş[3], Berker Korkmaz[4]

[1]Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
[2]Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Hematoloji Bilim Dalı
[3]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Hematoloji Bilim Dalı
[4]Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Bilim Dalı

Tüm çocukluk çağı lösemilerinin %97'sini akut lösemiler oluşturur ve bunların da %75'i akut lenfoblastik lösemidir (ALL). ALL tedavisi sırasında görülen en önemli komplikasyonlarından biri trombozdur. Trombozun gelişmesinde; enfeksiyonlar, santral venöz kateter, hastalığın kendisi, tedavide kullanılan kemoterapötikler ve ayrıca çeşitli kalıtsal risk faktörlerinin rol oynadığı düşünülmektedir. Bu çalışmada; pediatrik ALL'li olgularda tanı anında ve indüksiyon tedavisi sırasında serbest trombin ölçümü (TGA) ile trombotik süreci öngörebilmek; hastanın, hastalığın ve tedavinin tromboza eğilime katkısını değerlendirmek; ALL risk gruplarına göre tromboza eğilimi karşılaştırmak amaçlandı.

Çalışmaya 24 ALL hastası ve 23 sağlıklı çocuk alındı. Tüm hastaların kemoterapi protokolü başlanmadan önce ve indüksiyon tedavisi başlandıktan sonra tedavinin 8., 15. ve 33. günlerinde TGA testleri yapıldı. Kontrol grubunu oluşturan sağlıklı çocuklara bir kez TGA ölçümü yapıldı. TGA Thrombinoscope (Calibrated Automated Thrombogram "CAT" / Maaastricht - Hollanda) cihazı ve aynı firmanın kitleri ile çalışıldı.

Tanı anında hasta grubunda lag time kontrol grubuna göre anlamlı uzun, pik trombin düzeyi ve ETP kontrol grubuna göre anlamlı düşüktü. Tedavinin 8. gününde hasta grubunda lag time ve pik trombin zamanı kontrol grubuna göre anlamlı uzun, pik trombin düzeyi ve ETP kontrol grubuna göre anlamlı düşüktü. Tedavinin 15. gününde hasta grubunda pik trombin zamanı ve kuyruk başlangıcı zamanı kontrol grubuna göre anlamlı uzun, pik trombin düzeyi ve ETP kontrol grubuna göre anlamlı düşüktü. Tedavinin 33. gününde hasta grubunda pik trombin zamanı kontrol grubuna göre anlamlı uzun, pik trombin düzeyi ve ETP kontrol grubuna göre anlamlı düşüktü. ETP'de tanı anı, 8., 15. ve 33. günlerde anlamlı olarak artış vardı, bu anlamlılık tanı anı ile 15. gün ve tanı anı ile 33. gün verilerinden kaynaklanmaktaydı.

Çalışmada hemostatik dengedeki değişimlerin trombin düzeyinde artışa neden olmadığı hatta sağlıklı kontrol grubuna göre trombin oluşum miktarlarının düşük kaldığı saptanmıştır. ALL hastalarında tromboza eğilimi gösteren çalışmalarla çelişkili gibi görünse de çalışmamız sadece hiperkoagülabiliteyi desteklemiyor.ALL hastalarında hiperkoagülabilite bulgularının saptanmaması nedeniyle bu hastalardaki tromboza eğilimin hastalığın ve sitotoksik tedavinin yarattığı endotel hasarına sekonder olabileceği düşünülmüştür. Bu konuda yapılacak geniş kapsamlı çalışmalar trombozun etiyolojisinin aydınlatılmasına ışık tutacaktır.

Anahtar Kelimeler: Akut lenfoblastik lösemi, tromboz, serbest trombin ölçümü

Deneysel Hematoloji / Gen Tedavisi / Rejeneratif Tıp / Hücresel Tedaviler

SS-37 Referans Numarası: 340

SİNUSOİDAL OBSTRUKSİYON SENDROMU TANI VE TAKİBİNDE FİBROSCAN KULLANIMI: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Gülkan Özkan[1], Hasan Atilla Özkan[1], Cengiz Pata[2]

[1]Yeditepe Üniversitesi, İç Hastalıkları-hematoloji Bilim Dalı
[2]Yeditepe Üniversitesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı

Giriş: Sinusoidal obstruksiyon sendromu (SOS) olarak da bilinen hepatik veno-okluziv hastalık (VOD) sıklıkla yüksek doz kemoterapi ve hematopoetik kök hücre nakli sonrası, daha az sıklıkta toksik alkaloid maruziyeti, yüksek doz radyoterapi veya karaciğer nakli sonrası görülen ağrılı

hepatomegali, asit ve sarılık ile bulgu veren ciddi organ yetmezliği gelişmesi halinde %80 mortal seyreden klinik tablodur. İnsidansı hasta ilişkili ve transplant ilişkili risk faktörlerine ve kullanılan tanı kriterlerine göre %2-60 arasında bildirilmiş olup pediatrik popülasyonda daha sık görülmektedir. Tanıda kilo artışı, ağrılı hepatomegali ve asit gibi klinik kriterler kullanılmaktadır. Ayırıcı tanıda sıvı yüklenmesi, ilaç ilişkili karaciğer hasarı(DILI), sepsis, infeksiyöz hepatit, parenteral nutrisyon, hepatik graft versus host hastalığı ve engraftman sendromu düşünülmelidir. Non invaziv, tekrarlanabilen bir yöntem olan transient elastografi (fibroscan) ile karaciğer elastikiyet ölçümü VOD erken tanısında kullanılabileceğini gösteren kısıtlı sayıda çalışma mevcuttur. Bu çalışmamızın amacı allogeneik kök hücre nakli yapılmış hastalarda fibroscan ile karaciğer elastikiyet ölçümünün VOD/SOS tanısındaki yerinin değerlendirilmesidir

Metot: Ocak 2019 ile Temmuz 2021 tarihleri arasında Yeditepe Üniversitesi erişkin kemik iliği nakli ünitesinde allogeneik kök hücre yapılmış 35 hastanın dosyaları retrospektif olarak incelendi. 22 hastanın pre-posttransplant veya sadece posttransplant fibroscan verilerine ulaşıldı ve bu hastalar çalışmaya dahil edildi. Fibroscan yatak başıM probe ile bir gecelik açlık sonrası değerlendirldi. Karaciğer elastikiyetinin normal aralığı 3.9-7.1 Kilopaskal kabul edildi. VOD /SOS tanısı için EBMT tanı kriterleri kullanıldı.

Bulgular: Yaş aralığı 22-69 arasında değişen toplam 22 hastanın (6 erkek, 16 kadın) 13'ünde AML tanısı, 4 hastada ALL tanısı, 1 hastada hodgkin lenfoma, 3 hastada NHL, 1 hastada primer myelofibroz ve 1 hastada MDS+Multipl myelom tanısı mevcuttu. 1 hastada haploidentik nakil, 8 hastada mismatch akraba veya akraba dışı donör, 8 hastada tam uyumlu akraba donör, 3 hastada ise tam uyumlu akraba dışı donör ile AKHN yapıldı. Hastaların %59'unda busulfan içeren hazırlık rejimi kullanıldı. Hastaların %82'sinde defibrotide proflaksisi kullanıldı. 1 hastaya EBMT tanı kriterlerine göre VOD tanısı koyuldu. 1 hastada anikterik VOD gelişti ve tanı fibroscan ile koyuldu. VOD tanısı alan hastaların tedaviye yanıtı fibroscan takibi ile yapıldı ve klinik ile korele fibroscan ölçümleri elde edildi.

Sonuç: Çalışmamızda VOD tanısında fibroscan ile karaciğer elastikiyetinin anlamlı olarak arttığı tespit edildi. İkterik hastalarda artmayan fibroscan ölçümleri ile ilaç veya sepsis ilişkili karaciğer hasarı düşünülerek VOD tanısından uzaklaşıldı. Daha önceki çalışmalar klinik bulgulardan 2-8 gün önce fibroscan ile VOD tanısı koyulabileceğini göstermiştir. Çalışmamız posttransplant aralıklı fibroscan takipleri yapılması ile VOD tanısının erken evrede koyulabileceğini düşündürmektedir. Çalışmamızın çok merkezli prospektif çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: sinusoidal obstruksiyon sendromu, fibroscan

Kaynaklar

1. Colecchia A, Ravaioli F, Sessa M, et al. Liver Stiffness Measurement Allows Early Diagnosis of Veno-Occlusive Disease/Sinusoidal Obstruction Syndrome in Adult Patients Who Undergo Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Results from a Monocentric Prospective Study. Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation 2019;25:995-1003.
2. Blau IW, Wree A, Ravaioli F. Role of imaging techniques in liver veno-occlusive disease diagnosis: recent advances and literature review. Diagnostics (Basel, Switzerland) 2019;13:463-84.
3. Zama D. Longitudinal evaluation of liver stiffness in three pediatric patients with veno-occlusive disease. Expert review of gastroenterology & hepatology 2019;23:e13456.

SÖZEL BİLDİRİLER

Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

SS-38 Referans Numarası: 397

TOKSİSİTE NEDENİYLE BLEOMİSİN TEDAVİSİ KESİLEN HODGKİN LENFOMA HASTALARINDA İNDÜKSİYON YANITLARININ İNCELENMESİ

Umut Yılmaz[1], Guldana Zulfaliyeva[2], Adnan Nuri Güzel[2], Damla Ortaboz[1], Selin Küçükyurt[1], Tuba Özkan Tekin[1], Abdulkadir Erçalışkan[1], Tuğrul Elverdi[1], Ayşe Salihoğlu[1], Ahmet Emre Eşkazan[1], Şeniz Öngören[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

Giriş ve Amaç: Hodgkin Lenfoma (HL) yüksek gradeli bir B hücre neoplazisi olup hematolojinin sık görülen hastalıklarından biridir. Diğer yüksek gradeli lenfomalar gibi, tedavisiz seyrinde hızla ilerleyen ölümcül bir hastalıktır. HL'nin sitotoksik kemoterapi ve radyoterapiye duyarlı olduğu bilinmektedir. Son yıllarda; brentuximab vedotin (BV), nivolumab, pembrolizumab ve lenalidomid gibi sitotoksik olmayan ilaçların HL'de etkin bulunmasıyla tedavi seçenekleri artmaktadır. BV'nin rehberlerde birinci sıra tedavi kombinasyonlarına girmiş olması yeni ilaçların HL tedavisinde giderek önem kazanacağını düşündürmektedir. HL'nin indüksiyon tedavisinde sıklıkla bleomisin içeren dörtlü sitotoksik tedavi kombinasyonu (ABVD) kullanılmaktadır. Bu tedavi sürecinde bleomisin ile ilişkili akciğer toksisitesi tedavi değişikliği gerektirebilmektedir. Bleomisin tedavisi kesilerek ABVD protokolündeki diğer üç ilacın aynı doz ve programıyla (AVD) tedavisi sürdürülen hastaların yanıtlarını incelemeyi ve bu hastalarda yeni ilaçlarla deneysel yaklaşımlara olan ihtiyacı tartışmayı amaçladık.

Yöntem: Çalışmanın birincil sonlanım noktası; 6 kurs ABVD tedavisini tamamlayan hastalarla (Grup 1), aynı tedaviye toksisite nedeniyle bleomisinsiz devam eden (Grup 2) hastaların yanıtlarını karşılaştırmaktı. Tek merkezde retrospektif olarak tasarlanan araştırmada 2012-2020 yılları arasında tanı alan ve indüksiyon tedavisinde ABVD uygulanan tüm hastaların incelenmesi planlandı. Klinik öykü ve takip verileri merkezin dosya arşivi ve dijital kayıtlarından toplandı. İndüksiyon boyunca ABVD ve glukokortikoid dışında anti-lenfoma tedavi veya radyoterapi uygulanan hastalarla, ABVD tedavisi 6 kursa tamamlanmadan sonlanan hastalar hariç tutularak Grup 1 ve 2'deki hastalara istatistiksel değerlendirme yapıldı. Ara değerlendirmede PET/BT Deauville skoru 1-3, tedavi sonunda 1-2 olan hastalar tam yanıtlı kabul edildi. Evrelemede, Lugano ve Alman Hodgkin Çalışma Grubu (GHSG) sınıflandırmaları kullanıldı. Toplanan veriler SPSS istatistik programında, tek yönlü varyans analizi ve ki-kare metodlarıyla incelendi. P<0.05 anlamlı kabul edildi.

Bulgular: İncelenen dönemde tanı alan 199 HL hastası saptandı. Pediatrik (n=6), tedaviye farklı merkezde devam etmiş (n=11), kayıp/eksik dosyası olan (n=4) hastalar çıkartıldıktan sonra 178 hastanın verilerini incelendi. Hastaların 98'i (%55) erkek, 56'sı (%31.5) 45 yaşından büyük ve 57'sinin (%32) en az bir komorbiditesi vardı. 87 (%48.9) hasta ileri evrede tanı almıştı ve histolojik olarak en sık noduler sklerozan (%46.7) alt tipi gözlenmişti. Hastaların 164'üne (%92.1) indüksiyon tedavisinde ABVD uygulandığı gözlendi ve 123 hastada istatistiksel değerlendirme yapıldı. 6 kurs ABVD'yi tamamlayan (grup 1) 98 hasta vardı. 25 hasta bleomisin toksisitesi nedeniyle tedavinin son kısmını AVD ile tamamlamıştı (Grup 2). Bleomisin toksisitesi kadınlarda daha sık gözlenmişti (p=0.009). Grup 1'de tedavi sonunda tam yanıt (TY) oranı %73.5 iki yıl progresyonsuz sağkalım (PFS-2) oranı %69.3'tü. Grup 2'de TY oranı %64, PFS-2 oranı %56'ydı ve iki grup arasındaki fark istatistik olarak anlamsızdı (TY için p=0.34, PFS-2 için p=0.20). Grup 2'de bleomisin tedavisi 5. kurstan önce kesilen 13 hastada TY oranı %53.8, diğerlerinde %73.6 olarak saptansa da aradaki fark anlamsızdı (p=0.13). TY ve PFS-2'yi öngörmede diğer HL çalışmalarında olduğu gibi en kuvvetli prognostik değişken interim görüntüleme yanıtlarıydı (sırasıyla p=0.001 ve p=0.003).

Sonuç: HL tanısıyla 6 kurs ABVD uygulanan hastalarla bleomisin toksisitesi nedeniyle tedavinin son kısmı AVD ile tamamlanan hastaların tam yanıt ve nüks oranları geriye dönük karşılaştırılmıştır. Bleomisin toksisitesi yaşayan hastaların TY ve PFS-2 oranları sayısal olarak daha düşük bulunsa da aradaki fark istatiksel anlamlılığa ulaşmamıştır. İndüksiyon tedavisinde bleomisin toksisitesi yaşayan hastalarda yeni ilaçlara olan ihtiyacın değerlendirilmesi için konunun daha fazla hasta sayısı ile araştırılması gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Hodgkin Lenfoma, Bleomisin toksisitesi, ABVD

Kaynaklar

1. Engert A, Plütschow A, Eich HT, et al. Reduced treatment intensity in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med. 2010;363(7):640-652. doi:10.1056/NEJMoa1000067
2. Connors JM, Jurczak W, Straus DJ, et al. Brentuximab Vedotin with Chemotherapy for Stage III or IV Hodgkin's Lymphoma [published correction appears in N Engl J Med. 2018 Mar 1;378(9):878]. N Engl J Med. 2018;378(4):331-344. doi:10.1056/NEJMoa1708984
3. Radford J, Illidge T, Counsell N, et al. Results of a trial of PET-directed therapy for early-stage Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med. 2015;372(17):1598-1607. doi:10.1056/NEJMoa1408648
4. Taparra K, Liu H, Polley MY, Ristow K, Habermann TM, Ansell SM. Bleomycin use in the treatment of Hodgkin lymphoma (HL): toxicity and outcomes in the modern era. Leuk Lymphoma. 2020;61(2):298-308. doi:10.1080/10428194.2019.1663419

Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları

SS-39 Referans Numarası: 8

COVİD-19 OLGULARINDA PULMONER İNTRAVASKÜLER KOAGÜLASYON PATOGENEZİNDE HEMOSTATİK PARAMETRELERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Fatma Burcu Belen Apak[1], Gülbahar Yüce[2], Deniz İlhan Topçu[3], Ayşe Gültekingil[4], Yunus Emre Felek[5], Tuğçe Şirinoğlu[6]

[1]Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Onkoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye
[2]Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
[3]Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
[4]Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Acil Tıp Bilim Dalı, Ankara, Türkiye
[5]Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
[6]Ankara Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Giriş ve Amaç: Covid-19'a bağlı hayatını kaybeden olgularda yaşayan olgulara göre artmış D-dimer, fibrin yıkım ürünleri ve hafifçe uzamış protrombin zamanı (PT) ve aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) saptanmıştır. Covid ilişkili koagulopati (CAC)'nin sepsis ilişkili klasik dissemine intravasküler koagülasyondan daha farklı seyrettiği bilinmektedir. Nisan 2020'de Covid-19 pulmoner patogenezinin virüsün sadece pulmoner epitele değil, aynı zamanda endotele bağlanması ile başladığını öngörmüş ve organ spesifik bu olayı 'pulmoner intravasküler koagülasyon-PİK' olarak tanımalayarak yayınlamıştık. Bu çalışmamızda Covid-19 olgularında başvuru sırasında alınan kan örneklerinde PİK patogenezinde yer alan hemostatik parametrelerin değerlendirilmesi hedeflenmiştir.

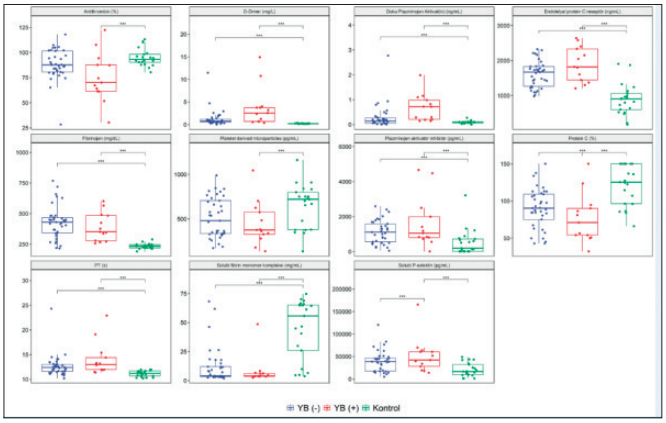
Yöntem: Prospektif vaka kontrol çalışamıza Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi'de Kasım 2020-Nisan 2021 tarihleri arasında Covid-19 tanısı alıp yatış yapılan 18 yaş üzeri hastalar (n=51) ve yaş ve cinsiyet uyumlu kontrol grubu (n=21) dahil edildi. Hasta klinik bulguları elektronik dosya kayıtlarından elde edildi. Başvuru sırasında tam kan sayımı, endotel aktivasyon belirteçleri (Endoteliyal protein C reseptörü-EPCR, solubl E-selektin, trombomodülin), tehlike sinyal molekülü (High mobility group box protein-1/HMGBP-1), fibrinolitik sistem belirteçleri ve fibrin yıkım ürünleri (plazminojen aktivatör inhibitörü (PAI-1), doku plazminojen aktivatörü (TPA), fibrinojen, D-dimer, solubl fibrin monomer kompleksi), platelet aktivasyon belirteçleri (sP-selektin, Platelet derived mikroparticules (PDMP) ve beta-tromboglobulin) ve endojen doğal antikoagülanlar (protein C, antitrombin-AT) değerlendirildi. Araştırma için etik onay alındı. Araştırma, Türk Kan Vakfı Araştırma Projeleri Destekleme Programı tarafından desteklenmiştir.

Bulgular:

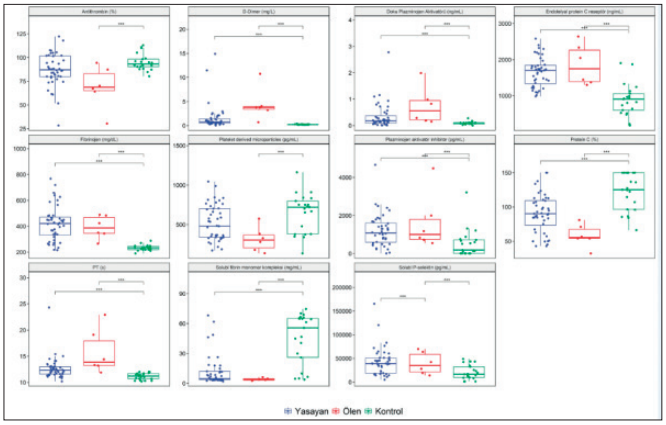
Klinik bulgular: Toplam 51 (K/E:24/27) (ort. yaş: 68.1 ±14.4 yaş) On üç olguda izlemde klinik ilerledi ve yoğun bakım ünitesine yatırıldı (YBÜ(+). Yoğun bakım yatışı olmayanlar YBÜ(-) grubu (n=38)idi. Altı hasta izlemde kaybedildi. Bu hasta grubu da Eksitus grubu ve geriye kalan yaşayan olgular da Yaşayan grubu (n=45) olarak gruplandırıldı. %88.2 olguda komorbid hastalık mevcuttu. %13.7'sinde tromboz öyküsü ve %35.3'ünde öncesinde antikoagülan-antiplatelet kullanımı mevcuttu. Tüm hastalara yatıştan itibaren kliniğe göre profilaktik veya terapötik dozda enoksaparin uygulandı. %7.8 olguda tromboz gelişti. Tablo 1'de YBÜ (+) ve YBÜ (-) hasta gruplarının klinik bulguları verilmiştir. Yaşayan grubu (n=45) ve eksitus grubu (n=6) klinik parametreler açısından karşılaştırıldığında oksijen ihtiyacı dışında anlamlı fark saptanmadı.

Laboratuvar bulguları: Hasta ve kontrol grubu değerlendirildiğinde; fibrinojen, EPCR,D-dimer, PT, sE-selektin, PAI-1,TPA, solubl fibrin monomer kompleks, sP-selektin, PDMP, antitrombin ve protein C düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı olarak farklı saptandı (p<0.05). (Tablo 2). Endotel aktivasyon belirteçleri (EPCR, sE-selektin) ve hem endotel hem de platelet aktivasyon belirteci olan sP-selektin hem tüm hasta kohortunda hem de özellikle YBÜ grubunda artmış saptandı (p<0.05). YBÜ (+), YBÜ (-) ve kontrol grupları karşılaştırıldığında anlamlı bulunan (p<0.05) parametreler Şekil 1'de verilmiştir (Şekil 1). Yaşayan, ölen ve kontrol grupları arasında anlamlı bulunan parametreler Şekil 2'de verilmiştir (p<0.05).
Sonuç:
Elde ettiğimiz veriler Covid-19 hastalığının başvuru evresinde dahi endotelin belirgin şekilde aktive olduğunu, endotel disfonksiyonunun patogenezi başlattığını ve tedavi için endotel koruyucu yöntemlerin değerlendirilmesinin etkili olabileceğini göstermiştir. Ayrıca yine başlangıçta artmış fibrinolizisin olduğu ancak izlemde yetersiz fibrinoliz ve doğal antikoagülanların azalması ile hastalığın ilerlediği düşünülmüştür. Endotel koruyucu veya endotel fonksiyonunu restore edici (defibrotid, DMAH gibi) tedavilerin erken dönemde başlanması ile prognozun iyileştirebileceği düşüncesindeyiz.

Anahtar Kelimeler: Covid-19, pulmoner intravasküler koagülasyon, Covid-19 ilişkili koagülopati, endotel



Şekil 1. YBÜ (+), YBÜ (-) ve kontrol gruplarının hemostatik parametreleri



Şekil 2. Yaşayan, ölen ve kontrol gruplarının hemostatik parametreleri

SÖZEL BİLDİRİLER

Tablo 1. Yoğun bakım yatışı olan (YBÜ +) ve olmayan (YBÜ-) hasta gruplarının klinik özellikleri

Klinik özellikler	*YBÜ (+)(n=13)*	*YBÜ (-)(n=38)*	*p*
Cinsiyet (K/E)	18/20 (%47.4/%52.6)	6/7 (%46.2/%53.8)	0.940
Komorbid hastalık	33 (%86.8)	12 (%92.3)	0.818
Diabetes mellitus	22 (%57.9)	8 (%61.5)	0.818
Kardiyak hastalık	16 (%42.1)	5 (%38.5)	0.730
Kronik akciğer hastalığı	8 (%21.1)	3 (%23.1)	>0.999
Kanser	6 (%15.8)	3 (%23.1)	0.676
Kronik böbrek hastalığı	3 (%7.9)	1 (%7.7))	>0.999
Kronik karaciğer hastalığı	1 (%2.6)	1 (%7.7)	0.449
İmmün yetmezlik	0 (%0)	1 (%7.7)	0.255
Başvuru şikayeti			
Halsizlik	18 (%47.4)	5 (%38.5)	0.577
Ateş	17 (%44.7)	4 (%30.8)	0.377
Solunum sıkıntısı	13 (%34.2)	5 (%.38.5)	>0.999
Miyalji	13 (%34.2)	4 (%30.8)	>0.999
Göğüs ağrısı	7 (%18.4)	3 (%23.1)	0.701
İshal	4 (%10.5)	1 (%7.7)	>0.999
Baş ağrısı	4 (%10.5)	0 (%0)	0.561
Bilinç kaybı	3 (%7.9)	0 (%0)	0.561
Tat ve koku kaybı	2 (%5.3)	1 (%7.7)	>0.999
Antikoagülan kullanım öyküsü	12 (%31.6)	6 (%46.2)	0.502
Pozitif BT bulgusu	38 (%100)	13 (%100)	Değerlendirilemedi
Oksijen ihtiyacı yok	23 (%60.5)	1 (%7.7)	<0.001
Maske ile O2	15 (%39.5)	7 (%53.8)	<0.001
Noninvazif mekanik ventilasyon	0 (%0)	2 (%15.4)	<0.001
İnvazif mekanik ventilasyon	0 (%0)	3 (%23.1)	<0.001
Antikoagülan tedavi-profilaktik doz	22 (%57.9)	3 (%23.1)	>0.999
Antikoagülan tedavi-terapötik doz	16 (%42.1)	10 (%76.9)	>0.999
Antiviral	38 (%100)	13 (%100)	Değerlendirilemedi
Steroid	23 (%60.5)	13 (%100)	0.006
İntravenöz immunoglobulin	0 (%0)	1 (%7.7)	0.255
Kolşisin	0 (%0)	1 (%7.7)	0.255
Plazmaferez	4 (%10.5)	1 (%7.7)	>0.999
Antibiyotik	33 (%86.8)	12 (%92.3)	>0.999
Yatış sırasında tromboz varlığı	2 (%5.3)	2 (%15.4)	0.266

Tablo 2. Hasta ve kontrol grupları arasında başvuru sırasında hemostatik parametrelerin karşılaştırılması

Laboratuvar parametresi	*Hasta grubu*	*Kontrol grubu*	*p*
Hb (gr/dl)	12.83±2.02	12.35 ±1.13	0.210
Platelet (/mm3)	192.78±76.36	196.52±45.20	0.798
Fibrinojen (mg/dl)	420.41±130.18	233.14±21.46	<0.001
Endoteliyal protein C reseptörü (EPCR)(ng(ml)	1680.32±423.10	894.19±447.56	<0.001
High mobility group box protein-1 ((HMGBP-1)(ng/ml)	351481.56±60912.71	377817.14±39530.08	0.072
Beyaz küre (/mm3)	7.04 (2.30-18.96)	6.50(3.12-8.62)	0.027
D-dimer (mg/L)	0.80(0.01-14.91)	0.19(0.19-0.39)	<0.001
PT (saniye)	12.6(10.2-24.3)	11.2(10.2-12.0)	<0.001
aPTT (saniye)	26.2(20.0-48.2)	24.7(22.4-30.6)	0.088
sE-selektin (ng/ml)	8129.0(689.3-79840.0)	2856.0(58.3-17150.0)	0.043
PAI-1 (pg/ml)	1053.0(8.0-4664.0)	187.3(8.0-3215.0)	<0.001
TPA (ng/ml)	0.193(0.005-2.774)	0.100(0.001-0.273)	<0.001
Solubl fibrin monomer kompleksi (mg/ml)	4.106(1.934-68.220)	55.700(3.761-74.610)	<0.001
β-tromboglobulin (ng/ml)	396800.00(17870.00-2156000.00)	799900.00(44750.00-8577000.00)	0.055
sP-selektin (pg/ml)	38690.00(5025.00-165400.00)	16455.00(1445.00-48945.00)	<0.001
Platelet kaynaklı mikropartiküller (PDMP) (pg/ml)	392.400(137.200-1044.600)	720.200(135.400-1161.600)	0.009
Trombomodulin (U/ml)	30.26(4.98-106.5)	32.71(8.92-118.6)	0.916
Antitrombin (AT)(%)	86.30(28.30-122.30)	93.100(80.30-113.10)	0.007
Protein C (%)	87.30(32.20-150.00)	125.20(66.20-150.00)	<0.001

Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

SS-40 Referans Numarası: 143

ERKEN EVRE HODGKİN LENFOMADA ERKEN POZİTRON EMİSYON TOMOGRAFİSİ DEĞERLENDİRMESİNİN PROGNOSTİK ÖNEMİ

Mehmet Umut Çapar[1], Tayfur Toptaş[3], Tuğçe Kübra Güneş[2], Asu Fergün Yılmaz[3], Işık Kaygusuz Atagündüz[3], Ayşe Tülin Tuğlular[3]

[1]Düziçi Devlet Hastanesi, Dahiliye Anabilim Dalı, Osmaniye
[2]Afşin Devlet Hastanesi, Dahiliye Anabilim Dalı, Kahramanmaraş
[3]Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul

Amaç: Erken evre Hodgkin lenfomada prognostik skorlama sistemleri kullanılarak hastalığın iyi gidişli ve kötü gidişli olarak 2'ye ayrılması tedaviyi ve prognozu etkilemektedir. İnterim-PET'inde hastalığın seyri ve prognozunu öngördürmedeki kullanımı gittikçe artmaktadır. Biz bu çalışmada, erken evre HL'de PET-CT'nin üstün olduğunu düşünerek, iyi veya kötü gidişi öngördüren klinik skorlama sistemleri ve PET-CT'yi hastalık sonlanımları açısından karşılaştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Erken evre 59 hasta NCCN, GHSG ve EORTC skorlama sistemleri kullanılarak tedavi öncesi iyi ve kötü gidişli olarak sınıflandı. Takibinde interim-PET ile Deauville skorları hesaplanarak PET + ve PET – olarak ikiye ayrıldı. 43 PET – ve 15 PET + hastanın sağkalım süreleri Kaplan-Meier yöntemiyle hesaplandı ve log-sıra testi ile karşılaştırıldı. Sağkalım verilerinde öngördürücü sistemlerin performansını değerlendirmek için cross-validation ve bootstrap yöntemi kullanıldı. Farklı evreleme sistemlerinin hastaları prognostik olarak farklı gruplara ayırma gücü, eğri altında kalan alan hesaplamalarına benzer bir değerlendirme olan C-indeks ile hesaplandı.

Bulgular: PET, erken evre HL'de iyi ve kötü gidişli hastaları istatistiksel olarak anlamlı derecede başarılı olarak ayırt etmiştir (p: 0,00031). Dört yıllık olaysız sağkalım PET – grupta %100 iken PET + grupta %70,9 saptanmıştır. PET-CT'nin progresyonu ayırt ettiriciliğinin genel olarak AUC değerleri esas alındığında 0,80'nin üstünde olduğunu, bu üstün performansın zaman içinde korunduğunu ve zaman ilerledikçe rakipsiz olduğunu gözlemledik. PET-CT ve prognostik skorlama sistemlerinin C-indeksleri arasındaki farkları da istatiksel açıdan anlamlı saptadık.

Sonuç: Biz bu çalışmamızla erken evre HL'de prognozu ve nüksü öngördürmede en önemli prognostik sistemin PET-CT olduğunu gösterdik. Erken evre HL tanılı hastalarda tedavi planlaması yapılırken, skorlama sistemlerinin kullanılmasının eksik veya fazla tedaviye neden olabileceği ve tedavi planlamasında en etkin prognostik öngördürücünün PET-CT olduğu sonucuna ulaştık.

Anahtar Kelimeler: Hodgkin lenfoma, interim PET-CT, erken evre, prognostik skorlama sistemleri, prognoz, lenfoma, PET, NCCN, GHSG, EORTC

Hematolojik Malignitelerde Sitogenetik ve Moleküler Biyoloji / İmmunofenotipleme

SS-41 Referans Numarası: 180

AKUT MİYELOYİD LÖSEMİ HÜCRELERİNDE ZEYTİNYAĞI BAZLI TÜRK PROPOLİSİ VE METİLPREDNİZOLON'UN İN VİTRO ANTİLÖSEMİK ETKİLERİ

Hamide Doğan[1], A. Ata Özçimen[1], Sibel Silici[2]

[1]Mersin Üniversitesi Fen-edebiyat Fakültesi Biyoloji Anabilim Dalı
[2]Erciyes Üniversitesi Seyrani Ziraat Fakültesi Tarımsal Biyoteknoloji Hayvansal Biyoteknoloji Anabilim Dalı

Lösemi, hematopoetik sistemden köken alan malign bir hastalıktır. Akut Miyeloyid Lösemi (AML), löseminin bir alt sınıfı olup tedavisinde kullanılan ajanlardan biri de Metilprednizolon (MP)'dur. Kemoterapötik ajanların hastalığı iyileştirmelerinin yanında normal doku ve organlarda ortaya çıkardığı yan etkileri oldukça fazladır. Doğal ürünlerin kemoterapötik ajanların yan etkilerinin azaltılması ya da elemine edilmesine yönelik çalışma sayısı oldukça fazladır. Tedaviyi desteklemesi amacıyla etkili bileşikleri içermesi açısından üzerinde en fazla durulması gereken doğal ürünlerden

biri Propolis'tir. Propolisin farklı çözücülerle yapılan ekstraksiyonlarının ve bileşiklerinin farklı hücre hatlarında antilösemik etkileri belirlenmiştir. Bu bilgiler ışığında bu çalışmada; AML hücre hattı olan HL-60 hücrelerinde Zeytinyağı Bazlı Türk Propolisi'nin kemoterapötik bir ilaç olan metilprednizolon (MP) ile birlikte antilösemik etki mekanizmasının *in vitro* olarak aydınlatılması amaçlanmıştır. Çalışmada kavak tipi propolis kullanılmış olup hücre kültürüne uygulama yapılmadan önce analizleri gerçekleştirilmiştir. Zeytinyağı Bazlı Türk Propolisi'nin HL-60 hücrelerinde sitotoksik ve proliferatif etkisi hassas kolorimetrik ölçümler sağlayan WST-8 kiti kullanılarak 24. 48. 72. ve 96. saatlerde spektrofotometrik olarak ölçülmüştür. Zeytinyağı Bazlı Türk Propolisi'nin HL-60 hücrelerinde IC_{50} dozu 0,5 µL/mL olarak belirlenmiştir. Metilprednizolon'un IC_{50} dozu daha önce yapmış olduğumuz çalışmada $5x10^{-4}$ M olarak belirlenmiştir. Deney grupları; Kontrol, tek başına MP, tek başına Zeytinyağı Bazlı Türk Propolisi ve MP+Zeytinyağı Bazlı Türk Propolisi olacak şekilde belirlenmiştir. Uygulama yapılan HL-60 hücrelerinde, 24. ve 48. saatlerde hücre döngüsü ve apoptotik durum belirlenmiştir. Hücre döngüsünün belirlenmesi amacıyla uygulama yapılan ve yapılmayan hücrelere PI boyama protokolü uygulanmış ve flow sitometrik okuma gerçekleştirilmiştir. Elde edilen veriler ModFit Analiz Programında analiz edilmiştir. MP, Zeytinyağı Bazlı Türk Propolisi ve MP ile kombinasyon, 24. saatte HL-60 hücrelerinin hücre döngüsünün G_2/M fazında tutuklanmasını sağlamıştır. İnkübasyonun 48. saatinde kombinasyonun uygulandığı HL-60 hücrelerinde hücre döngüsü G_0/G_1 fazında tutuklanmıştır. HL-60 hücrelerinde Apoptoz, Annexin V-APC kiti kullanılarak belirlenmiştir. Annexin V-APC boyama protokolü uygulanan hücrelerin apoptotik durumu flow sitometrik olarak ölçülmüştür. Zeytinyağı Bazlı Türk Propolisi ve kombinasyonun uygulandığı hücrelerde kontrol grubuna göre anlamlı bir şekilde daha fazla apoptoz gözlemlenmiştir.

Sonuç olarak Zeytinyağı Bazlı Türk Propolisi uygulanan HL-60 hücrelerinde apoptozun indüklendiği ve hücre döngüsünün G_0/G_1 ve G_2/M fazında durdurulduğu gözlenmiştir. Bu nedenle Zeytinyağı Bazlı Türk Propolisi'nin kemoterapinin etkisini arttırabileceği düşünülmektedir. Bu çalışma sonuçları ile doğal ürünlerin tedavi destek ürünü olabilme kapasitesi ve içerdikleri bileşiklerin ilaç olma kapasitesini amaçlayan çalışmalara yol gösterici olacaktır.

Anahtar Kelimeler: Zeytinyağı Bazlı Türk Propolisi, Akut Miyeloid Lösemi (AML), HL-60, Apoptoz, Hücre Döngüsü.

Deneysel Hematoloji / Gen Tedavisi / Rejeneratif Tıp / Hücresel Tedaviler

SS-42 Referans Numarası: 261

DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİNDE FARKLI ORAL DEMİR POZOLOJİSİNİN SERUM DEMİR PARAMETRELERİNE ETKİSİNİN PROSPEKTİF ANALİZİ

Merve Yüksel[1], Özlem Doğan[2], Meltem Kurt Yüksel[3]

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

Giriş ve Amaç: DEA günlük klinik pratikte sık rastlanan genel bir sağlık sorunudur. Vücutta demirin büyük miktarı Hb sentezi için kullanılır ve demir hücre proliferasyonu, enerji üretimi, DNA sentezi ve solunumsal birçok biyolojik fonksiyonlar için kritik bir öneme sahiptir. Son yıllarda demir metabolizmasının daha iyi anlaşılmasıyla birlikte; DEA tedavisinde tedavi rejimlerinin gözden geçirilmesi ihtiyacını doğurmuştur. Bu verilerden yola çıkarak bu çalışmada DEA tanısı alan premenapozal kadınlarda; farklı doz ve pozolojide oral ferröz sülfat tedavisinin ; etkinliğini, hepsidin ile ilişkisini, tedavi uyumu ve gastrointestinal yan etkileri değerlendirmeyi amaçladık.

Materyal ve Metod: Çalışmamız prospektif gözlemsel çalışma olup, DEA tanısı almış 18-50 yaş arasındaki premenapozal kadın hastalar alındı. Farklı pozoloji ve dozda oral ferröz sülfat tedavisi başlanan hastalar, birinci grupda 2*1günlük, ikinci grupda 1*1 günlük ve üçüncü grupda gün aşırı 1*1şeklinde 3 gruba ayrılmış ve tedavileri 3 aya tamamlanmıştır. Tedavi öncesi ve ikinci hafta arasında Hb ve Hepsidin; üçüncü ayda ise ferritin, %TS, TDBK, Hb değişimleri değerlendirilmiştir.

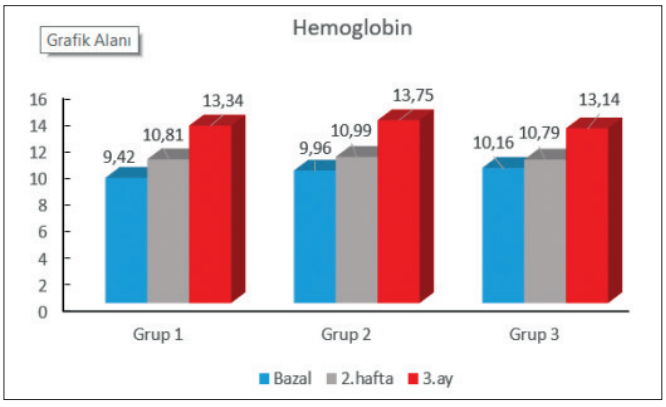
Bulgular: İkinci hafta sonunda anlamlı Hb artışı izlendi(p<0.01) ve ortalama Hb artışı ; birinci ve ikinci grupda sırasıyla 1.38±1.04 ve 1.03±0.48 artarak ≥ 1 g/dl iken, gün aşırı verilen grupda ise 0.69±0.36 artarak <1 g/dl kalmıştır (sırasıyla p= 0.020, p=0.019). Üçüncü ay sonunda ise her üç grupta Hb düzeyinde anlamlı yükselme olduğu tespit edildi (p<0.001) ve gruplar arasında Hb artışı benzerdi(p>0.05). Ferritindeki değişim incelendiğinde birinci grupda (2*1); ikinci ve üçüncü gruba göre ferritinin istatiksel olarak anlamlı şekilde daha fazla yükseldiği görüldü(p<0.05). Grup 2 ile grup 3 arasında ferritin değişim değerleri bakımından fark bulunmadı (p>0.05). %TS artışı ve TDBK'deki azalma tedavi sonunda her üç grupda benzer oranda saptandı(p>0.05). ikinci hafta ve başlangıç hepsidin arasında değişim en fazla ikinci grupda gözlendi(p:0.024) ve 3 grup arasında ise hepsidin değişimi benzerdi (p=0.708). Gastrointestinal yan etki 2*1 alan birinci grupda, ikinci ve üçüncü gruba göre daha fazla izlendi(p<0.05). Grup 1 ve 2'de hastalarda tedavi sonunda benzer oranda iştah ve kilo artışı görülürken(p>0.05), grup 3'de iştah ve kilo artışı görülmedi.

Sonuç: Çalışmamızda ikinci hafta sonunda birinci ve ikinci tedavi grubunda ≥1 g/dl üçüncü tedavi grubunda ise <1 g/dl Hb artışı izlenmiş olup; tedavi sonunda ise her üç grupda anemi anlamlı derecede düzeldi ve Hb artışı benzerdi. Ancak birinci grupda belirgin meydana gelen gastrointestinal yan etkilerden dolayı 2*1 yerine günlük 1*1 ya da gün aşırı 1*1 tedavi şeklinin daha uygun olacağını düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Demir Eksikliği Anemisi, Hepsidin, Ferröz Sülfat, Hemoglobin

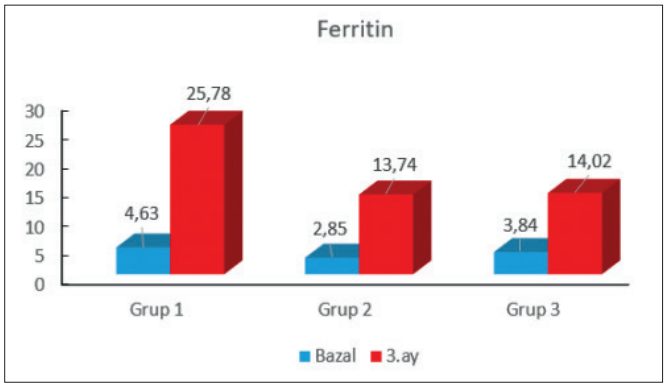
Kaynaklar

1. Camaschella C. Iron-deficiency anemia. N Engl J Med. 2015;372(19):1832-43.
2. Camaschella C. Iron deficiency. Blood. 2019;133(1):30-9.
3. Camaschella C. New insights into iron deficiency and iron deficiency anemia. Blood reviews. 2017;31(4):225-33.
4. Lopez A, Cacoub P, Macdougall IC, Peyrin-Biroulet L. Iron deficiency anaemia. The Lancet. 2016;387(10021):907-16.
5. Wang C-Y, Babitt JL. Liver iron sensing and body iron homeostasis. Blood. 2019;133(1):18-29.
6. Cappellini MD, Musallam KM, Taher AT. Iron deficiency anaemia revisited. J Intern Med. 2020;287(2):153-70.
7. Camaschella C, Nai A, Silvestri L. Iron metabolism and iron disorders revisited in the hepcidin era. Haematologica. 2020.
8. Moretti D, Goede JS, Zeder C, Jiskra M, Chatzinakou V, Tjalsma H, et al. Oral iron supplements increase hepcidin and decrease iron absorption from daily or twice-daily doses in iron-depleted young women. Blood, The Journal of the American Society of Hematology. 2015;126(17):1981-9.
9. Demircioglu S, Oflas ND, Yildirim Dogan N, Eker E, Kutlucan A, Dogan A, et al. Comparison of the Effects of Oral Iron Treatment Every Day and Every Other Day in Female Patients with Iron Deficiency Anemia. Intern Med J. 2020.
10. Kaundal R, Bhatia P, Jain A, Jain A, Nampoothiri RV, Mishra K, 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(1):57-63.

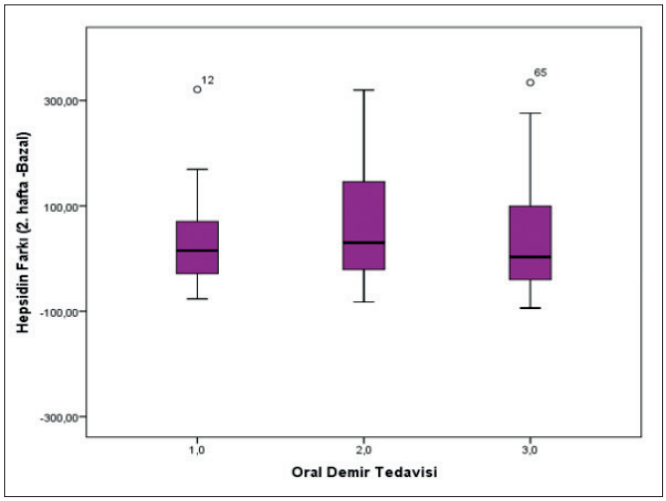


Şekil 1. Tedavi Gruplarında Hb Değişimi

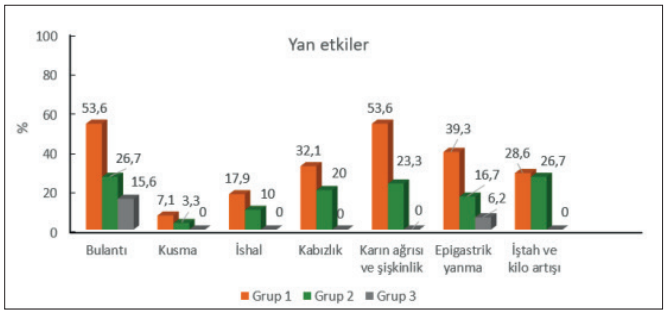
SÖZEL BİLDİRİLER



Şekil 2. Tedavi Gruplarında Ferritin Değişimi



Şekil 3. Tedavi gruplarında Hepsidinin Zamana Göre Değişimi



Şekil 4. Tedavi Gruplarında Yan Etki Görülme Oranları

Tablo 1. Tedavi gruplarında bazalden 2.haftaya ve bazalden 3.aya olan Hb değişimleri

	Grup 1 (n=13)	*Grup 2 (n=23)*	*Grup 3 (n=22)*		
Hemoglobin Değişimleri	Ort±SS Ortanca (Min-Max)	Ort±SS Ortanca (Min-Max)	Ort±SS Ortanca (Min-Max)	Test İstatistiği	p*
Bazale göre 2.hafta HB farkı	1.38±1.04 /1 (-0.10 – 3)	1.03±0.48 /0.9 (0.4 – 2.6)	0.69±0.36 /0.60 (0.2-1.7)	$\chi2$ =7.537	0.023
Bazale göre 3.ay HB farkı	3.92±1.95 /3.4 (0.1-7.3)	3.79±1.46 /3.5 (1.8-7.8)	2.98±1.36/ 2.9 (0.5-5.7)	$\chi2$ =4.041	0.133

Tablo 2. Tedavi gruplarında kilo artışı miktarları karşılaştırması

	Grup 1 (n=28)	*Grup 2 (n=30)*	*Grup 3 (n=32)*	*Test İstatistiği*	*p**
	Ort±SS Ortanca (Min-Max)	Ort±SS Ortanca (Min-Max)	Ort±SS Ortanca (Min-Max)		
Kilo artış Miktarı	1.29±2.11 /0 (0-6)	0.90±1.69 /0 (0-5)	- /0 (0-0)	$\chi2$ =0.475	0.491
* Kruskal Wallis Varyans Analizi					

Tablo 3. Kilo artışı olan hastalarla olmayan hastaların bazale göre Hb değişimleri

	Kilo artışı yok	*Kilo artışı var*	*Test İstatistiği*	*p**
Hb değişimleri	Ort±SS Ortanca (Min-Max)	Ort±SS Ortanca (Min-Max)		
Bazale göre 3.ay Hb farkı	3.22±1.54 /3.1 (0.1 – 7.8)	4.52±1.30 /5.1 (1.8 – 5.9)	U=139.5	0.004

Hematolojik Malignitelerde Sitogenetik ve Moleküler Biyoloji / İmmunofenotipleme

SS-43 Referans Numarası: 289

YENİ TANI AKUT MYELOBLASTİK LÖSEMİDE YENİ NESİL DİZİLEME VE AKIM SİTOMETRİ SONUÇLARININ İLİŞKİSİNİN BELİRLENMESİ

Ayşe Hilal Eroğlu Küçükdiler[1], İrfan Yavaşoğlu[1], Halil İbrahim Erdoğdu[2], Ali Zahit Bolaman[1]

[1]Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi, Erişkin Hematoloji Bilim Dalı

[2]Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi, Tıbbı Patoloji Anabilim Dalı

Giriş-Amaç: Akut myeloblastik lösemi(AML) heterojen bir hastalıktır. Genetik riskin belirlenmesi tedavi ve takip için önemlidir. Bu anlamda yeni nesil dizileme(YND) yönteminin kullanımı artmaktadır. Bilinenlerin yanında farklı risk faktörlerinin tespitine de olanak sağlamıştır. Akım sitometri ise, AML tanısında kullanılan klasik tanı araçlarından birisidir. Ayrıca bu iki yöntemin kullanımı minimal kalıntı hastalık için esastır. Bugünki bilgilerimize göre literatürde, YND ile akım sitometrik olarak tespit edilen yüzey belirteçlerinin ekspresyonunu birlikte değerlendiren tek bir çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmada NPM1, FLT3(TKD ve ITD), KRAS ve NRAS sinyal mutasyonları yüksek CD33 düzeyleri ile korele bulunmuştur[1]. Biz de bu çalışmamızda YND yöntemiyle genetik profilini belirlediğimiz yeni tanı AML hastalarında akım sitometrik olarak saptanan yüzey belirteçlerinin ilişkisini belirlemeyi amaçladık.

Materyal-Metod: Histokimyasal yöntemler ve akım sitometrik olarak AML tanısı koyulan 120 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. FAB ve WHO 2016 kullanılarak AML sınıflandırması yapıldı. Akım sitometrik inceleme Beckman Coulter Navious 3L10C cihazı (10 renk) kullanılarak yapıldı. AML paneli olarak CD45, 11b, 10, 19, 123, 13, 14, 34, 4, 38, HLADR, cTdT, cMPO, 15, 33, 2, 7, 56, 41, 36, 9, 16, 24, 117, 64 çalışıldı. %20 üzerindeki değerler pozitif olarak kabul edildi. YND çalışması, Moleküler Patoloji birimi tarafından tanı anında alınan kemik iliği aspirasyon örnekleriyle yapıldı. Illumina MiniSeq next-generation sequencing sistemi ve destekleyici otomatize platformlarda ve test için 141 gen, 5887 primer içeren QIAseq Targeted Myeloid Neoplasms DNA panel (DHS-003Z) kullanılarak dizi analizi yapıldı. Elde edilen ham data verileri aynı laboratuvarda biyoinformatik analiz için önce varyantların inceleneceği QCI-A yazılımına aktarıldı. QCI-Interprete aktarılan varyantlar fenotip ilişkili biyoinformatik yorumlama sonrası belirlenen moleküler hemato-patolojik bulgular raporlandı.

İstatistiksel analizler için SPSS 18(Statistical Package for Social Sciences) (Chicago IL, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodlar (ortalama, standart sapma, medyan, frekans, yüzde, minimum, maksimum) kullanıldı. Nicel verilerin normal dağılıma uygunlukları Shapiro-Wilk testi ve grafiksel incelemeler ile sınandı. Normal dağılım gösteren nicel değişkenlerin iki grup arası karşılaştırmalarında Bağımsız gruplar t testi, normal dağılım göstermeyen nicel değişkenlerin iki grup arası karşılaştırmalarında Mann-Whitney U test kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık p<0.05 olarak kabul edildi.

Sonuçlar: Çalışmaya dahil edilen 120 hastanın demografik verileri Tablo 1'de özetlendi. Kemik iliği aspirasyon örneklerinde YND ile anlamlı patolojik bulunan ASXL1, ANKRD26, ATRX, BCR, BLM, BRCA1, BRCA2, CEBPA, CTCF, DNMT1, FLT3, KMT2A, KRAS, MSH6, NSD1, PTEN, RUNX1, SRSF2, SUZ12, TET2, U2AF1 ve WRN ile akım sitometrik olarak saptanan yüzey belirteçlerinin yüksek değerleri arasında anlamlı bir ilişki saptandı. Sonuçlar Tablo 2'de gösterildi.

Tartışma: CD 36 ve 9'un trombosit fonksiyonları ve hücre sinyal etkileşimleri üzerine etkisi iyi bilinmektedir. Bu bağlamda, her iki yüzey belirtecinin pozitifliği ile ANKRD26, ATRX, KMT2A, MSH6, NSD1, RUNX1 ve SUZ12 mutasyonları arasındaki ilişki önemlidir. AML'de aberan olarak ekprese edilen yüzey belirteçlerinden CD 7'nin CEBPA ve KRAS ile korelasyonu da dikkat çekici olmuştur. Çalışmamızda, daha önce yayınlanmış olan çalışmada ifade edildiği gibi NPM1, FLT3, KRAS ve NRAS ile CD 33 arasında korelasyon saptanmamıştır. Ancak CD 33'ün yüksek değerleri ile BLM, TET2 ve WRN pozitifliği arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Bu sonuçların hedefe yönelik tedaviler ve prognostik değerlendirme açısından önemli olacağını düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Akut Myeloblastik Lösemi, Yeni Nesil Dizileme(YND), Akım sitometri

Kaynaklar

1. Fournier E, Duployez N, Ducourneau B, Raffoux E, Turlure P, Caillot D, Thomas X, Marceau-Renaut A, Chantepie S, Malfuson JV, Lemasle E, Cheok M, Celli-Lebras K, Guerin E, Terré C, Lambert J, Pautas C, Dombret H, Castaigne S, Preudhomme C, Boissel N. Mutational profile and benefit of gemtuzumab ozogamicin in acute myeloid leukemia. Blood. 2020 Feb 20;135(8):542-546.

Tablo 1. Demografik veriler

	n (%)
Cinsiyet	
Erkek	73 (60,8)
Kadın	47 (39,2)
Yaş (Ort±Ss)	57,76±18,03
WHO 2016 sınıflandırmasına göre alt tipler	
Myelodisplastik değişikliklerle birlikte olan AML	36 (30)
Rekürren genetik anomalilerle birlikte olan AML	12 (10)
Tedavi ilişkili AML	2 (1,7)
AML, başka türlü spesifiye edilemeyen	69 (57,5)
Miyeloid sarkom	1 (0,8)
FAB sınıflandırmasına göre alt tipler	
M0-1	25 (35,7)
M2	10 (14,3)
M3	4 (5,7)
M4	4 (5,7)
M5	21 (30)
M6	6 (8,6)
Hemoglobin (g/dL) (Ort±Ss)	8,72±2,13
Lökosit (mm3) (Ort±Ss)	37237,33±57937,72
Trombosit (mm3) (Ort±Ss)	89475±81396,01

Tablo 2. YND ile akım sitometrik olarak pozitif saptanan yüzey belirteçlerinin ilişkisi

YND pozitif	*Akım sitometri pozitifliği (CD)*
ASXL1	CD 10, 14
ANKRD26	CD 13, 36
ATRX	CD 14, 15, 36 ve 64
BCR	CD 14 ve 19
BLM	CD 13, 33 ve 34
BRCA1	CD 34
BRCA2	CD 13, 14, 15, 19, 64 ve 11b
CEBPA	CD 7
CTCF	CD 14, 64 ve 11b
DNMT1	CD 13, 15 ve 11b
FLT3	CD 43
KMT2A	CD 4, 13, 14, 15, 36 ve 64
KRAS	CD 7
MSH6	CD 13, 14, 36, 64 ve 11b
NSD1	CD 13, 36, 64 ve 11b
PTEN	CD 13 ve 34
RUNX1	CD 9, 14 ve 36
SRSF2	CD 58
SUZ12	CD 36 ve 64
TET2	CD 33
U2AF1	CD 24, 41 ve 11b
WRN	CD 13, 33, 58 ve 64

■ Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

SS-44 Referans Numarası: 329

KOVID-19 PANDEMİSİ SIRASINDA KÖK HÜCRE NAKLİ HASTALARININ ANKSİYETE VE DEPRESYON RİSK DÜZEYLERİNİN BELİRLENMESİ

Olga Meltem Akay[1], Sait Berk Barlas[1], Hayrunnisa Cengiz[2], Özgür Mehtap[2], Deniz Şahin[3], Osman Kara[4], Cafer Adıgüzel[4], Gülkan Özkan[5], Atilla Özkan[5], Ünal Ataş[6], Orhan Kemal Yücel[6], Ozan Salim[6], Melis Mutlu[7], Mehmet Yılmaz[7], Ümit Barbaros Üre[1], Elif Birtaş Ateşoğlu[1]

[1]Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı
[2]Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı
[3]Demiroğlu Bilim Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı
[4]Bahçeşehir Üniversitesi Medikal Park Göztepe Hastanesi
[5]Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı
[6]Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı
[7]Sanko Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı

Amaç: Kök hücre nakli uygulanmış lösemi, lenfoma ve multipl miyelom gibi hematolojik kanserli hastalarda mevcut hastalıkların ve uygulanan kök hücre naklinin immune sistemi etkilemesi nedeniyle COVID-19 enfeksiyonundan etkilenme konusunda artmış bir endişe hakimdir. Çalışmamızda kök hücre nakli uygulanmış hematolojik kanserli hastaların KOVID-19 pandemisi sırasında anksiyete ve depresyon risk düzeylerinin belirlenmesi amaçlandı.

Hastalar ve Yöntem: Çalışmaya, Mart 2019 tarihinden sonra hematolojik kanser, solid kanser, ciddi aplastik anemi, talasemi ve multipl skleroz nedeniyle otology veya allojeneik kök hücre nakli uygulanan≥ 18 yaş toplam 271 hasta dahil edildi.Kontrol grubunu standart kemoterapi uygulanan 40 hematolojik kanser tanılı hasta oluşturdu.

Hasta ve kontrol grubunun sosyo-demografik özellikleri ve Hastane Anksiyete Depresyon Ölçeği (HAD) kullanılarak anksiyete ve depresyon risk düzeyleri belirlendi. HAD Ölçeğinin Türkçe formunun kesme noktaları anksiyete alt ölçeği (HAD-A) için 10, depresyon alt ölçeği için 7 olarak saptanmıştır (Aydemir, 1997). Ayrıca hasta grubunun nakil ile ilişkili tıbbi bilgileri değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya 122 (%45) kadın, 149 (%55) erkek hasta dahil edildi. Yaş ortalaması medyan 55 (18-76)idi. Multipl miyelom (n=115, %43),

lenfoma (n=84, %31.6), AML (n=54, %20.3) ve diğer (n=13, %4.9) tanılar ile 194 (%72.9) hastaya otology ve 72 (%27.1) hastaya allojeneik kök hücre nakli uygulandı.

Hastaların anksiyete alt ölçeği (HAD-A)için ortalama puanı 5.74 ±3.8 olarak bulundu. Kesme noktası 10 olarak alındığında hasta grubunun %11.2'in, control grubunun ise %10'ın anksiyete yönünden risk altında olduğu saptandı. Hasta ile control grubu arasında HAD-A puanı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p=1).

Hastaların depresyon alt ölçeği (HAD-D) için ortalama puanı 5.24± 4.01 olarak bulundu. Kesme noktası 7 olarak alındığında hasta grubunun %25.3'ün, control grubunun ise %25'in depresyon yönünden risk altında olduğu saptandı. Hasta ile control grubu arasında HAD-D puanı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir saptanmadı (p=1).

HAD ölçek sonuçları nakil tipine gore değerlendirildiğinde, HAD-A için ortalama puan otolog nakil hastalarında 5.62 ± 3.85, allojeneik nakil hastalarında 5.96 ± 3.63 olup iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p=0.57). HAD-D için ise, ortalama puan otolog nakil hastalarında 5.27 ± 3.73, allojeneik nakil hastalarında 5.20 ± 4.81 olup iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı(p=0.33).

Anksiyete düzeyi genç (p=0.004) ve kadın (p=0.003) nakil hastalarında yüksek iken tanı, nakil öncesi uygulanan tedavi (sadece kemoterapi, kemoterapi ve radyoterapi), nakilde yatış süresi, nakilden sonar değerlendirmeye kadar geçen süre ve antidepresan kullanımı ile ilişkili değildi. Depresyon düzeyinin ise, kadın (p=0.01) nakil hastalarında yüksek olduğu saptanırken diğer klinik değişkenlerden etkilenmediği görüldü. Ayrıca, allojeneik nakil hastalarında TBI'a maruziyet ve akut GVHH gelişiminin anksiyete ve depresyon düzeylerini etkilemediği gözlendi.

Sonuç: KOVID-19 pandemisi sırasında;

1. Kök hücre nakli hastalarının depresyon düzeyinin, anksiyete düzeyinden yüksek olduğu,
2. Otolog ve allojeneik nakil hastalarının anksiyete ve depresyon risk düzeylerinin benzer olduğu,
3. Kök hücre nakli hastalarının anksiyete ve depresyon risk düzeylerinin konvansiyonel tedavi uygulanan hastalar ile benzer olduğu saptanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Kök Hücre Nakli, Covid-19 pandemisi, anksiyete, depresyon

SÖZEL BİLDİRİLER

■ Yaşam Kalitesi / Etik / Hukuk / Sosyal İçerikler

SS-45 Referans Numarası: 370

BİZ SADECE KENDİLERİYLE İLGİLENMEYE ODAKLANMIŞKEN, KANSERLİ ÇOCUKLARIN KARDEŞLERİNİN YAŞAM KALİTESİ NASIL ETKİLENİYOR?

Elif Bilge Kelebek[1], Özge Vural[2], Hilal Susam Şen[3], Nihan Çakaloğulları[4], İbrahim Eker[3]

[1]Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ad
[2]Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Onkoloji Bilim Dalı
[3]Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Bilim Dalı
[4]Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi

Giriş: Kanser hastalığı olan çocukların kardeşlerinde ilgi ve statü kaybı, alışkın oldukları rutinlerin kaybedilmesi, güvenlik kaybı, kendinde de kanser olma korkusu, belirsizlik ve hasta çocuğun arkadaşlığının kaybı gibi çeşitli problemler gözlenmektedir (1-3). Çalışmamızda bu problemlerin kanserli çocukların sağlıklı kardeşlerinin yaşam kalitesine etkisini değerlendirerek, konu ile ilgili hem aileler, hem de sağlık çalışanlarında farkındalık oluşmasına katkı sağlamayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışma etik kurul onayının ardından, Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi (AFSÜ) Çocuk Hematoloji Bilim Dalı'nda (BD), Mart 2019 - Eylül 2019 tarihleri arasında yapıldı. AFSÜ Çocuk Hematoloji BD'de takip edilen, kanser tanısı almış ve hayatta olup takip ve tedavisine devam edilen çocukların sağlıklı kardeşlerinden, psikolog eşliğinde yaşam kalitesi ölçeğinin uygulanabileceği mental kapasitedeki 8-18 yaş arasındakiler, vaka gurubu olarak dahil edildi. Vaka gurubunda kendisinde veya ailesinde yaşam kalitesini etkileyebilecek başka bir durum olan çocuklar çalışma dışı bırakıldı. Aynı tarih aralıklarında, AFSÜ Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı polikliniğine başvuran, vaka grubundaki çocuklar ile benzer yaş ve cinsiyetteki sağlıklı çocuklar kontrol gurubu olarak alındı. Onamlar alındıktan sonra, vaka ve kontrol grubundaki çocukların sosyodemografik özellikleri kaydedilerek, poliklinikde psikolog eşliğinde, ülkemizde de geçerlilik ve güvenilirlik yapılmış olan, Pediatrik Yaşam Kalitesi Ölçeğinin 4.0 versiyonu (PedsQL 4.0) uygulandı. Ölçekde fiziksel, duygusal, sosyal fonksiyonları ve okul fonksiyonlarını içeren sırasıyla 8, 5, 5 ve 5 adet soru ile toplam 23 soru bulunmaktaydı. 100 puanın en yüksek puan olduğu, skor düştükçe yaşam kalitesinin bozulduğu anlamına gelen PedsQL 4.0 uygulandıktan sonra, psikolog tarafından analiz edildi ve sonuçlar istatistiksel olarak değerlendirildi.

Sonuçlar: Dahil olma kriterlerini karşılayan 31 çocuk vaka grubunu, 37 çocuk kontrol gurubunu oluşturdu. Vaka grubundaki 21 çocuğun kardeşi lösemi, 10 çocuğun kardeşi ise solid tümörlüydü. Vaka gurubun yaş ortalaması 12,35 ± 3,3 yıl, kontrol gurubunun 12, 03 ± 2,9 yıl idi. Vaka ve kontrol gurubunun yaş ortalamaları ve cinsiyet dağılımları arasında fark saptanmadı. Vaka gurubunun psikososyal sağlık skoru ortalaması (67,2±13,3) kontrol grubundan (84,2±16,1) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktü (p<0.001). Vaka gurubunun fiziksel sağlık skoru ortalaması (70,2±16,9) da, kontrol grubundan (83,2±10,7) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktü (p<0.01). Toplam sağlık skoru ortalaması da aynı şekilde, vaka gurubunda (68,3±13,8), kontrol gurubundan (81,7 ± 9) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktü (p<0.001). Vaka gurubu kardeşi lösemi ve solid tümörlü olanlar şeklinde sınıflandırıldığında veya cinsiyetlerine göre sınıflandırıldığında, guruplar arasında PedsQL skorları açısından anlamlı fark saptanmadı. Kanserli çocukların tanısından geçen ortanca süre 16 aydı (2-48 ay). Kanserli çocukların kanser tanısından geçen süre artıkça, sağlıklı kardeşlerinin psikososyal sağlık skorları (r:-0.46, p=0.009) ve toplam sağlık skorları (r:-0.43, p=0.014,) istatiksel olarak anlamlı düzeyde azalmakta iken, fiziksel sağlık skorları da azalsa da anlamlı saptanmadı.

Tartışma: Çalışmamızda kanserli çocukların kardeşlerinin yaşam kalitesinin olumsuz etkilendiği, etkilenmenin hem psikososyal hem de fiziksel yaşam kalitesinde olduğu saptandı. Ayrıca kanser tanısından geçen süre arttıkça, sağlıklı kardeşlerinin psikososyal ve toplam sağlık kalitesinin giderek daha da azaldığı saptandı. Bu bulgular anne, babalar ve sağlık çalışanlarının, kanserli çocuklar ile ilgilenirken, onların sağlıklı kardeşlerinin de mümkün olduğunca normal yaşam kalitelerine devam etmeleri için, daha fazla çaba harcamaları gerektiğini; hatta bu çabaların kanser tanısından geçen süre arttıkça azalmak yerine daha da dikkatli bir şekilde yapılması gerektiğini ortaya koymaktadır.

Anahtar Kelimeler: Kanser, çocuk, kardeş, yaşam kalitesi

Kaynaklar

1. Rodrigues, N. and Patterson, J. M. (2007). Impact of severity of a child's chronic condition on the functioning of two-parent families. Journal of Pediatric Psychology, 32, 417– 426.
2. Abelson HT. Onkoloji. In: Behrman RM, Kliegmen RM (eds). Nelson Essentials of Pediatrics, 3th ed. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2001; 583-90.
3. Murray JS. The lived experience of childhood cancer: one sibling's perspective. Issues Compr. Pediatr Nurs. 1998; 21: 217-227.

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

SS-46 Referans Numarası: 396

HEMATOLOJİK HASTALIKLARDA RİTUKSİMAB KULLANIMININ UZUN DÖNEMDE KAN PARAMETRELERİ ÜZERİNE ETKİSİ

Buğse Güleç Zengin[1], Burak Alper Zengin[1], Görkem Turhan[1], Meltem Kurt Yüksel[2]

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

Giriş: Rituksimab, B hücreli non-Hodgkin lenfomaları tedavi etmedeki etkinliği ve göreceli olarak düşük toksisitesi nedeniyle çoğu standart tedavi protokolünde yer almaktadır. Ayrıca otoimmun hemolitik anemiler ve immun trombositopenik purpura gibi çeşitli B hücre ilişkili otoimmun hastalıklarda da yaygın olarak kullanılmaktadır. Çalışmamızın amacı Rituksimab'ın hematolojik malign ve benign hastalıklarda uzun dönemde

ve karşılaştırmalı olarak güvenlik profilinin özellikle tam kan üzerine etkisinin değerlendirilmesidir.

Gereç-Yöntem: 2014-2020 yılları arasında polikliniğimize başvuran, potansiyel Rituksimab tedavisi uygulanacak hematolojik hastalık tanıları ile kayıtlı hastalar retrospektif olarak incelendi. Çalışmaya malign hastalık tanılı Rituksimab monoterapisi ve kemoterapi ile kombine tedavisi sonrası remisyona giren hastalar ve benign hastalık tanısı ile takip edilen ilk basamak standart tedavide uygulanmaması sebebiyle refrakter olup Rituksimab tedavisi alan hastalar dahil edildi. Rituksimab tedavisinin ilk doz uygulamasından itibaren ilk 2 dönem 3 aylık, sonraki 3 dönem 6 aylık, sonraki dönemler yıllık periyotlar olarak belirlendi. Bu aralıklarda tam kan değerleri incelendi. Ayrıca Rituksimab ilişkili diğer yan etkiler de değerlendirildi. Tam kan parametrelerini etkileyen kemoterapi, immunsupresif tedavi, GCSF kullanımı gibi faktörler göz önünde bulundurularak karşılaştırma yapıldı. Veri toplamada üniversitenin elektronik sistemi olan Avicenna kullanıldı.

Bulgular: Toplam 208 hasta çalışmaya dahil edildi. 73 diffüz büyük B hücreli lenfoma, 5 mantle hücreli lenfoma, 2 Burkitt lenfoma ve 5 primer mediastinal B hücreli lenfoma olmak üzere 85 (%40,9) hasta agresif malign hastalık; 25 foliküler lenfoma, 45 kronik lenfositik lösemi ve 35 marjinal zon lenfoma olmak üzere 105 (%50,5) hasta indolent malign hastalık; 8 otoimmun hemolitik anemi ve 10 immun trombositopenik purpura olmak üzere 18 (%8,6) hasta benign hastalık alt gruplarına ayrıldı. Üç hastalık grubu arasında demografik özellikler açısından anlamlı fark saptanmadı.

2014-2020 yılları arasında 174 (%83,6) hasta yeni tanı almış olup tedavi sonrası takip süremiz min 3 ay max 10 yıl olup ortalama 3,4 ± 2 yıldır. Agresif grupta 10 (%11,9), indolent grupta ise 19 (%18,1) hasta nüks etmiş olup nüks oranları açısından 2 grup arasında anlamlı fark saptanmadı (p=0,241). Nükse kadar geçen süre min 6 ay max 10 yıl olup ortalama 3,9 ± 2,3 yıldır.

Tüm hasta gruplarında, özellikle ilk üç takip dönemi (ilk 1 yıl) lökosit değerleri, tedavi öncesi ile karşılaştırıldığında daha düşük saptandı (p<0,05). İlk 1 yıllık takipte, malign gruptaki hastaların ortalama lökosit sayısı lökopenik aralıkta izlendi. İlk 2 yıllık takip döneminde malign grupta ortalama nötrofil sayısının benign gruba göre daha düşük olduğu saptandı (p<0,05). Malign grupta ortalama nötrofil sayısı ilk takip döneminde (ilk 3 ay) nötropenik aralıkta, ortalama lenfosit sayısı ise ilk 3 dönem lenfopenik aralıkta izlendi.

Çalışmamızda Rituksimab ilişkili diğer yan etkiler de değerlendirildi. Yatış gerektiren enfeksiyonlar 40 (%19,2) hastada görüldü. Benign grupta yatış gerektiren enfeksiyon gözlenmedi. Çalışmamızda 7 (%3,3) hastada HBV reaktivasyonu geliştiği görüldü. 7 (%3,3) hastada Rituksimab ile alerjik reaksiyon görüldü. Rituksimab sonrası sadece 1 hastada 4,5 yıl sonra kolon kanseri, 1 hastada ise 1 yıl sonra mesane kanseri geliştiği görüldü. 1 hastada ise Rituksimab ilişkili multifokal lökoensefalopati geliştiği gözlendi.

Tartışma ve Sonuç: Rituksimab'ın bağışıklık yanıtı üzerindeki uzun dönem etkilerinin yetişkinlerde malign ve benign durumların karşılaştırılarak değerlendirildiği çalışmalar kısıtlıdır. Veriler ışığında nötropeni, lenfopeni ve yatış gerektiren ciddi enfeksiyonlar özellikle ilk 1 yıl ve Rituksimab'ın kemoterapi ile kombine olarak uygulandığı malign hastalık grubunda görüldü. Rituksimab'ın yan etki ve güvenlik profilinin tanımlanması açısından bu konuda daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Rituksimab, yan etki, uzun dönem, hemogram, nötropeni, lenfopeni

Kaynaklar

1. Pavanello F et al. Rituximab: 13 open questions after 20 years of clinical use. Cancer Treatment Reviews 2017; 53, 38–46.
2. Salles G et al. Rituximab in B-Cell Hematologic Malignancies: A Review of 20 Years of Clinical Experience. Advances in Therapy 2017; 34(10), 2232–2273.
3. Pierpont, Timothy M.; Limper, Candice B.; Richards, Kristy L. (2018). Past, Present, and Future of Rituximab—The World's First Oncology Monoclonal Antibody Therapy. Frontiers in Oncology, 8(), 163–.
4. Salmon JH, Cacoub P, Combe B, et al. Late-onset neutropenia after treatment with rituximab for rheumatoid arthritis and other autoimmune diseases: data from the AutoImmunity and Rituximab registry. RMD Open 2015;1:e000034. doi:10.1136/rmdopen-2014- 000034.
5. Lanini S, Molloy AC, Prentice AG, Ippolito G, Kibbler CC. 2013. Infections in patients taking rituximab for hematologic malignancies: two-year cohort study. BMC Infect Dis 13:317–317. doi:10.1186/1471-2334-13-317.

SS-47 Referans Numarası: 48

UCP-2 VE NR3C1 GENLERİNİN MULTİPL MİYELOMLU HASTALARDA TEDAVİ ETKİNLİĞİ VE SAĞKALIM ÜZERİNDEKİ ETKİSİ

İstemi Serin[1], İlknur Demir[2], Sacide Pehlivan[3], Handan Haydaroglu Sahin[2], Salih Sertaç Durusoy[2], Yasemin Oyacı[3], Mustafa Pehlivan[2]

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

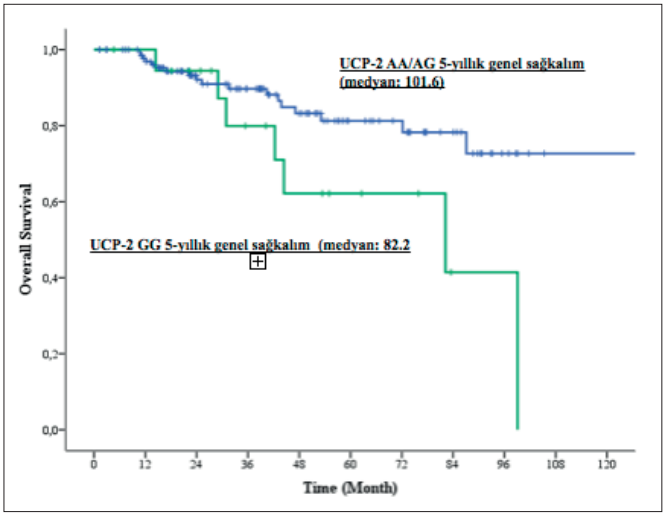
Amaç: Multipl miyelomlu (MM) hastaların genetik arka planına yönelik çalışmalar giderek artmaktadır; bu tür çalışmalarda dikkate alınan iki önemli faktör, ayrıştırıcı protein-2 (UCP-2) ve nükleer reseptör alt ailesi 3 grup C üye 1 (NR3C1)'dir. Çalışmamızda, MM'nin NR3C1 ve UCP-2 gen polimorfizmleri ile ilişkisini ortaya çıkarmayı amaçladık. Bu prospektif çalışmaya Ocak 2009-2018 yılları arasında tanı almış 200 hasta ve 200 sağlıklı birey dahil edildi. Otolog kök hücre transplantasyonu geçirmiş hastalar ve kontrol grubu için, NR3C1 geninin CC, GC ve GG genotiplerini ve C ve G alellerini, ayrıca UCP-2 geninin AA, AG ve GG genotiplerini ve A ve G alellerini istatistiksel olarak karşılaştırdık.

Bulgular: AA genotipi MM grubunda anlamlı olarak daha yaygın iken (p = 0.001), GG genotipi kontrol grubunda anlamlı olarak daha yaygındı (p = 0.016). UCP-2 GG genotipli hastalarda genel sağkalım anlamlı olarak daha kısa olduğu bulundu (p = 0.034). Ayrıca UCP-2 geninin GG genotipine sahip olmanın mortalite için 2.48 kat risk faktörü olduğu bulundu. UCP-2 GG genotipli MM hastalarında genel sağkalımın anlamlı olarak daha kısa olması ve mortalite için bir risk faktörü olarak tanımlanması literatürde ilk kez ortaya konmuştur.

Anahtar Kelimeler: Multipl miyelom, UCP-2, NR3C1, prognoz, otolog kemik iliği transplantasyonu, genel sağkalım

Kaynaklar

1. Morgan GJ, Davies FE, Linet M. Myeloma aetiology and epidemiology. Biomed Pharmacother. 2002 Jul;56(5):223-34. doi: 10.1016/s0753-3322(02)00194-4.
2. Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S et al. Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group. J Clin Oncol. 2015 Sep 10;33(26):2863-9. doi: 10.1200/JCO.2015.61.2267.
3. Fonseca R, Bergsagel PL, Drach J et al. International Myeloma Working Group. International Myeloma Working Group molecular classification of multiple myeloma: spotlight review. Leukemia. 2009 Dec;23(12):2210-21. doi: 10.1038/leu.2009.174.
4. Depil S, Leleu X, Micol JB et al. Abnormal cytogenetics and significant bone marrow plasmacytosis are predictive of early progression and short survival in patients with low tumor mass asymptomatic multiple myeloma. Leuk Lymphoma. 2004 Dec;45(12):2481-4. doi: 10.1080/10428190412331283224.
5. Baffy G. Uncoupling protein-2 and cancer. Mitochondrion. 2010 Apr;10(3):243-52. doi: 10.1016/j.mito.2009.12.143.



Şekil 1. Sağkalım

SÖZEL BİLDİRİLER

Tablo 1. Tüm MM hastaları ve sağlıklı kontrol grubu arasında UCP-2 gen varyantlarının karşılaştırılması

	Genotip	MM	Sağlıklı Kontrol	OR Exp(B)	95% CI	p&
		n (%)	n (%)			
UCP-2	AA	92 (46)	32 (16)	0.813	0.116-0.411	**0.001**
	AG	86 (43)	125 (62.5)	0.944	0.413-1.322	0.093
	GG	22 (11)	43 (21.5)	0.855	0.164-0.889	**0.036**
Allel						
	A	270 (67.5)	189 (47.25)			
	G	130 (32.5)	211 (52.75)	0.667	0.355-0.699	**0.001**

Tablo 2. OKİT yapılan MM hastaları ve sağlıklı kontrol grubu arasındaki UCP-2 gen varyantlarının karşılaştırılması

	Genotip	MM OKİT	Sağlıklı kontrol	OR Exp(B)	95% CI	p&
		n (%)	n (%)			
UCP-2	AA	71 (45.8)	32 (16)	0.201	0.101-0.401	**0.001**
	AG	66 (42.6)	125 (62.5)	0.812	0.433-1.522	0.515
	GG	18 (7.6)	43 (21.5)	0.480	0.264-0.871	**0.016**
Allel						
	A	208 (67.1)	189 (47.25)			
	G	102 (32.9)	211 (52.75)	0.439	0.323-0.597	**0.001**

OR: odds ratio (95% confidence interval (CI)); &Fisher's exact test, p < 0.05

Tablo 3. OKİt öncesi yanıt alt grupları arasında UCP-2 gen varyantlarının karşılaştırılması

	Genotype	En az PR	Yanıtsız	OR Exp(B)	95% CI	p&
		n (%)	n (%)			
UCP-2	AA	71 (45.8)	21 (46.7)	1.645	0.419-3.761	0.446
	AG	66 (42.6)	20 (44.4)	1.559	0.363-3.858	0.640
	GG	18 (7.6)	4 (9.9)	1.641	0.304-3.646	0.689
Allel						
	A	208 (67.1)	62 (68.9)			
	G	102 (32.9)	28 (31.1)	1.787	0.344-2.919&	0.531&

OR: odds ratio (95% confidence interval (CI)); &Fisher's exact test, p < 0.05

■ Erişkin Akut Lösemiler

SS-48 Referans Numarası: 277

TÜYLÜ HÜCRELİ LÖSEMİ TANILI HASTALARDA RETROPROSPEKTİF DEĞERLENDİRME :TEK MERKEZ GERÇEK YAŞAM VERİSİ

Tarık Ercan, Tayfur Toptaş, Sedef Şeyma Kavlak, Asu Fergün Yılmaz, Işık Atagündüz, Özen Oruç, Derya Demirtaş, Tülin Tuğlular

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı

Tüylü hücreli lösemi (THL), kemik iliği ve periferik kanda bulunan çevresel sitoplazmik uzantılı tipik hücrelerin varlığı ile karakterize, splenomegali ve sitopenilerin eşlik ettiği B hücreli lenfoproliferatif hastalıktır. Yetişkin lösemilerinin %2 sini oluşturmakla birlikte erkeklerde 4 kat daha fazla görülür. Hastalığın tedavisinde bir nükleozit anoloğu olan kladribin birinci basamak tedavide tercih edilen ilaçtır.

Gereç ve Yöntem: Temmuz 2006-Ocak 2021 tarihleri arasında Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim Araştırma Hastanesi Hematoloji Kliniğinde THL tanısıyla takip edilen hastalar tedavi, yanıt düzeyleri yan etki ve nüks açısından geriye dönük olarak taranmıştır.

Bulgular: THL lösemi tanısıyla takip edilen 54 hasta dosyası retroprospektif olarak tarandı. Bir hastanın varyant THL lösemi olması, 19 hastanın ise değerlendirme için eksik verileri olması üzerine çalışmadan çıkarıldı. Çalışmaya 34 hasta dahil edildi, bunların 26'sı kadın, 8'i ise erkekti. Hastaların tanı sırasındaki medyan yaşları 49 olup 29 ila 71 arasında değişmekteydi. Otuz üç hastanın ilk tedavi olarak kaldribin aldığı saptandı. Hastalarda en sık görülen yan etki olan nötropenik ateş 8 hastada (%23.5) gözlendi. Nötropenik ateş nedeniyle Grade 5 yan etki izlenmedi. 4-6. ay yanıt değerlendirme sonuçlarına göre 23 (%71,8) hastada tam yanıt (TY); 8(%25) hastada ise parsiyel yanıt (PY) elde edildi. Bir hasta birinci basamak tedavi olarak interferon aldı ve stabil hastalık olarak değerlendirildi (SH) (%3,2). İki hastada ise, 1 hasta erken dönem takipten çıktığı için, 1 hasta ise tedavi almadığı için yanıt değerlendirilmesi yapılamadı. 34 hastadan 11 hastada 2. basamak tedaviye geçildi. TY ve PY yanıt elde edilen grupta sırasıyla 5'er hasta nüks nedeni ile ikinci basmak tedavi aldı. İkinci basamak tedaviye kadar gecen süre median 25 ay (4-108) idi. PY yanıt elde edilen grupta, ikinci basamak tedavi olarak 2 hasta kladribin, 1 hasta kladribin +rituximab kombinasyonu, 1 hasta pentostatin, 1 hasta ise pentostatin+rituximab kombinasyonu aldı. TY yanıt elde edilen hastaların ikinci basmak tedavisine baktığımızda ise 4 hastanın tekli kladribin, bir hastanın ise kladribin + rituximab kombinasyonu aldığı görüldü. SH yanıt elde edilen bir hastamız ise ikinci basamak tedavide kladribin aldı ve TY elde edildi. İlk basamak tedavi ile remisyona giren 22 hastanın 18'inde TY düzeyinde yanıt elde edilmiş olup bu hastalardan 1 tanesinde hastalık dışı neden ile ex olduğu görüldü (96.ay). Diğer tüm hastalar ise en son kontrolde remisyonda idi. Hastaların medyan takip süresi 80 ay olup 34 ile 210 ay arasında değişmekteydi. PY düzeyinde yanıt elde edilen 3 hasta en son kontrollerinde remisyonda takip edilmekte olup takip süresi medyan 70 ay olup 31 ile 150 ay arasındaydı.

Tartışma: THL tedavisinde birinci basamak tedavide bir nükleozit anoloğu olan kladribin önerilmektedir. Kladribin ile tedavi edilen hastalarda literatüre bakıldığında yüzde 76-90 TY, yüzde 7-24 PY elde edildiği görülmektedir. Merkezimizde takip ettiğimiz hastalar retrospektif olarak incelendiğinde yanıt değerlendirilmesi yapılabilen ve kladribin alan hastalarda TY %74,1, PY ise %25,8 hastada elde edilmiş olup, bu bulgular literatürdeki verilere benzerdi. Febril nötropeni oranı çalışmamızda literatürde bildirilenden daha düşük bulundu (%47 vs %25,8). Birinci basamak tedavi sonrası TY ve PY elde edilen hastalardan sırasıyla %21,7 ve %62,5 oranında nüks görülmüş olup, literatürdeki oranlara benzerlik göstermektedir.Merkezimizdeki retrospektif olarak değerlendirdiğimiz hastaların gerçek yaşam verileri daha önce yayınlanmış olan geniş vaka serileri ile yakın benzerlik göstermektedir. Bulgularımız kladribin tedavisinin saçlı hücreli lösemi hastalarında etkin ve güvenilir bir tedavi seçeneği olduğunu desteklemektedir.

Anahtar Kelimeler: tüylü hücreli lösemi

■ Erişkin Akut Lösemiler

SS-49 Referans Numarası: 395

AKUT PROMİYELOSİTİK LÖSEMİ TANILI HASTALARIN KLİNİK ÖZELLİKLERİ VE TEDAVİ SONUÇLARI: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Gül Yavuz Ermiş[1], Hülya Yilmaz[1], Saliha Özütemiz[2], Nükhet Selvi[2], Cemaleddin Öztürk[1], Ekin Kırcalı[1], Bülent Karakaya[1], Derya Koyun[1], Güldane Cengiz Seval[1], Sinem Civriz Bozdağ[1], Selami Koçak Toprak[1], Pervin Topçuoğlu[1], Muhit Özcan[1], Önder Arslan Arslan[1], Taner Demirer[1], Meral Beksaç[1], Osman İlhan[1], Günhan Gürman[1], Meltem Kurt Yüksel[1]

[1]*Ankara Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı*
[2]*Ankara Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı*

Giriş: Akut promiyelositik lösemi (APL) miyeloid farklılaşmasının promiyelosit aşamasında durakladığı blast birikimi ile karakterize miyeloid malignitedir. Tüm akut miyelositer lösemilerin %10-15'ini oluşturmaktadır. Ortalama tanı yaşı 40'dır (1). Hastaların %95 inde t(15,17) PML RARA pozitiftir. Hastaların %80'i kanama, %20'si tromboz kliniği ile başvurur (2).

Amaç: APL de güncel tedavinin sağkalıma katkısını belirlemek.

Hastalar ve Yöntem: Kliniğimizde Ocak 2010 ile Haziran 2021 tarihleri arasında APL tanısıyla takip edilen 40 hastayı retrospektif olarak değerlendirdik. Verilerin analizi SPSS v.26 paketi ile, sağkalım analizi Kaplan Meier sağkalım analizi ile hesaplandı. Tanı RT-PCR analiz ile PML-RARA rearanjmanının tesbit edilmesi ile konuldu.

Bulgular: Hastaların özellikleri şekil 1 ve 2 de yer almaktadır.

Tartışma ve Sonuç: Nüks olan 6 hastanın %50'si yüksek riskli hastadır, %7'inde CD2 ve CD9 pozitif saptanmıştır. CD2 ve CD 9 pozitifliğinin, obezitenin kötü prognoz ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir (4,5). 7 hastada ATRA diferansiasyon sendromu gelişmiştir. beşi hafif ikisi ağır seyir etmiştir. Ağır seyirli 2 hasta yoğun bakım ünitesinde takip edilmiş, hastaların biri exitus olmuştur. Ciddi ATRA diferansisasyon sendromu kliniği gelişen hastaların biri hafif diğeri ise ciddi riskli gruptaydı.ATRA diferansiasyon kliniği gelişen 7 hastadan bir tanesi obezdi.Tanı ile mevsimsel ilişki saptanmadı.

APL için kombine kemoterapi %90 CR, %14.4 relaps oranı, %86 5 yıllık OS ve %75 5 yıllık PFS ile ilişkilidir. (5).%91 CR, %15 nüks oranı, %81.6 +/- 0.7 5 yıllık OS ve PFS 86.5%+/-0.6. Hasta kohortumuzun median OS henüz ulaşılamadı. İndüksiyon veya konsolidasyonda (1. Basamak tedavide) ATO alan ile almayan hastalar arasındaki sağkalım farkı 6 yıllık OS sırasıyla %75+/-2,1 vs 82,4 +/-0,7 (p=0,7); 5 yıllık PFS sırasıyla %75+/-%2,1 vs %88,3+/-0,6 (p=0,8) saptanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Akut promiyelositik lösemi, PML-RARA, ATRA, ATO

Kaynaklar

1. Douer D. The epidemiology of acute promyelocytic leukaemia. Best Pract Res Clin Haematol. 2003 Sep;16(3):357-67. doi: 10.1016/s1521-6926(03)00065-3.
2. Degos L. The history of acute promyelocytic leukaemia. Br J Haematol. 2003 Aug;122(4):539-53. doi: 310.1046/j.1365-2141.2003.04460.x.
3. Xu F, Yin CX, Wang CL, Jiang XJ, Jiang L, Wang ZX, Yi ZS, Huang KK, Meng FY. Immunophenotypes and immune markers associated with acute promyelocytic leukemia prognosis. Dis Markers. 2014;2014:421906. doi: 10.1155/2014/421906. Epub 2014 Jun 19.
4. Breccia M, Mazzarella L, Bagnardi V, Disalvatore D, Loglisci G, Cimino G, Testi AM, Avvisati G, Petti MC, Minotti C, Latagliata R, Foà R, Pelicci PG, Lo-Coco F. Increased BMI correlates with higher risk of disease relapse and differentiation syndrome in patients with acute promyelocytic leukemia treated with the AIDA protocols. Blood. 2012 Jan 5;119(1):49-54. doi: 10.1182/blood-2011-07-369595. Epub 2011 Nov 2.
5. Li X, Wang C, Chen G, Ji B, Xu Y. Combined chemotherapy for acute promyelocytic leukemia: a meta-analysis. Hematology. 2017 Sep;22(8):450-459. doi: 10.1080/10245332.2017.1318239. Epub 2017 May 7.

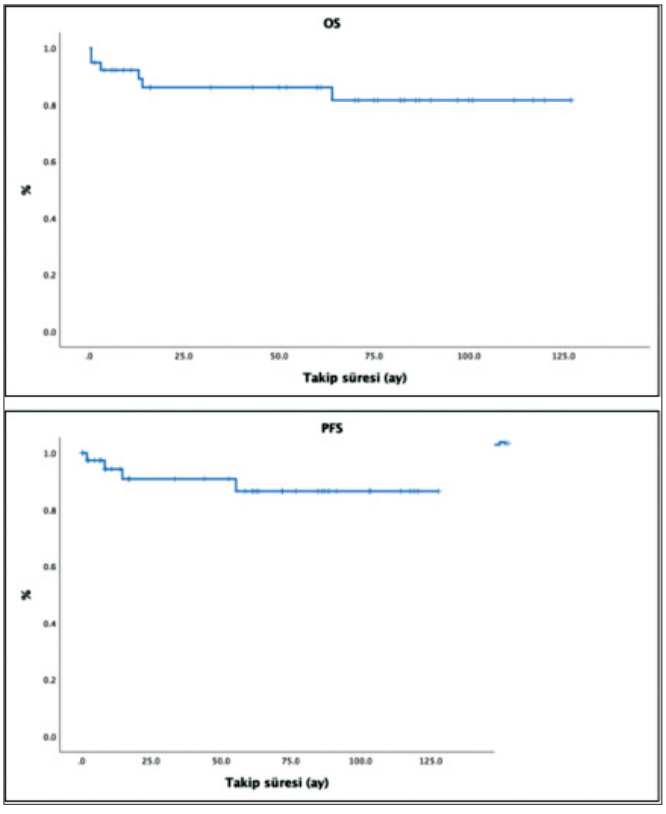
Tablo 1. Hastaların özellikleri

Özellikler	Değer
Yaş (yıl) median, aralık	42 (20-81)
Cinsiyet (kadın/erkek) n (%)	27/13 (% 67 / 32)
Obezite n (%)	7 (%17,5)
Başvuru şikayeti n (%) Kanama Tromboz Diğer	 21 (%52,5) 1 (% 2,5) 17 (%42,5)
Beyaz küre (x10⁹/L) Trombosit (x10⁹/L) Hemoglobin(g/dl) Fibrinojen (g/l) D-dimer (ng/ml)	1,94 (0,46-40,1) 53 (8-238) 9,25 (6-14,4) 1,46 (0,72-4,57) 2501 (10-61400)
Risk sınıflaması * n(%) Düşük Orta Yüksek	 19 (%47,5) 10 (%25) 8 (%20)
Ekstramedüller hastalık varlığı n(%)	2 (%5)
Akım sitometride anormal pozitiflik(CD2,CD9) n(%)	21 (%52,5)

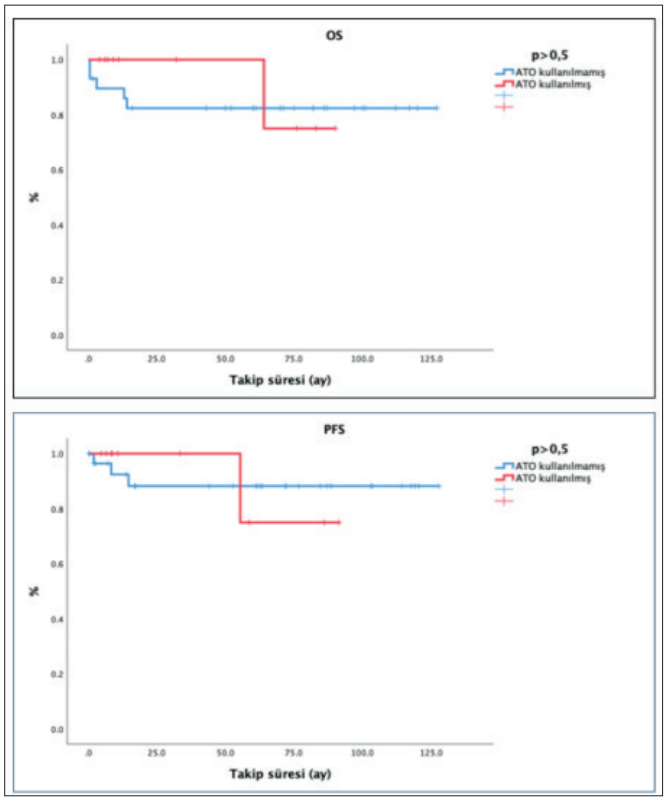
*Sanz risk skorlamasına göre sınıflandırılmıştır.

Tablo 2. Hastaların özellikleri

Özellikler	Değer n(%)
Erken ölüm oranları	2 (%5)
İndüksiyon tedavisi sırasında gelişen Yan etkiler Diferansiasyon sendromu Hafif Ciddi KC toksisitesi Hafif Ciddi Nörotoksisite Hafif Ciddi Kardiyotoksisite Hafif Ciddi	 7 (%17.5) 2 (%5) 4 (%10) 0 2 (%5) 1 (%2.5) 0 1 (%2.5)
Yoğun bakım ünitesi yatış ATRA sendromu Nörolojik Kardiyak Diğer	 2 (%5) 1 (%2,5) 1 (%2,5) 1 (%2,5)
İndüksiyon tedavi rejimi ATRA+İDA ATRA+ATO ATRA+ATO+İDA ATRA+ATO+GO	 33 (%80) 8 (%20) 4 (%10) 1 (%5)
İndüksiyon tedavisini tamamlayan hematolojik yanıtı olan hastaların moleküler yanıtı	36 (%91)
Reindüksiyon tedavisi	2 %5
Konsolidasyon tedavi rejimi ATRA+KT ATRA+ATO Diğer	31 (%77,5) 26 (%65) 5 (%12,5)
Konsolidasyon sonrası yanıt	31 (%87)
idame tedavi rejimi KT (MTX-MP) ATRA ATRA+MP+MTX	 4 %10 12 %30 8 %20
Nüks n (%) Hematolojik Moleküler Erken nüks	 4 (%10) 6 (%15) 1 (%2)
Kurtarma tedavisi ATRA+Arsenik ATRA+KT	4 (%10) 1 (%2,5) 3 (%7,5)



Şekil 1. 5 yıllık OS ve PFS



Şekil 2. ATO ve ATRA alan ve almayan hastaların 5 yıllık OS ve PFS

SÖZEL BİLDİRİLER

Yaşam Kalitesi / Etik / Hukuk / Sosyal İçerikler

SS-50 Referans Numarası: 35

HEMATOLOJİ UZMANLARININ ÖĞRENME STİLLERİNİN BELİRLENMESİ VE EĞİTİM BAŞARISI ÜZERİNE ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Funda Tayfun Küpesiz[1], Erol Gürpınar[2]

[1]Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Onkoloji Bilim Dalı
[2]Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıp Eğitimi Anabilim Dalı

Amaç: Öğrenme stili, genel olarak bilgiyi algılama, bilgiyi zihne işleme ve yerleştirme süreçlerindeki bireysel farklılıklar olarak tanımlanabilir. Bireylerin öğrenme stili özelliklerine uygun eğitim modelleri ve öğrenme ortamlarının oluşturulması istenilen öğrenme çıktılarının elde edilmesini sağlayacaktır. Kolb Ögrenme Stilleri Ölçegi, öğrenme stillerinin belirlenmesinde sıklıkla kullanılır. Ülkemizde ve literatürde üst ihtisaslara ilişkin hekimlerin öğrenme stillerinin değerlendirildiği bir çalışma yoktur. Bu araştırma ile hematoloji uzmanlarının öğrenme stillerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Türk Hematoloji Derneği tarafından 2016 - 2019 yılları arasında düzenlenen "Ustalık Eğitim Sınıfları" programına katılan hematoloji uzmanlarına internet ortamında survey monkey yöntemi ile kolb öğrenme stilleri ölçeği ve anket uygulanmıştır.

Bulgular: Araştırmaya beş ayrı ustalık sınıfı programından 70 hematoloji uzmanı katıldı. Bu uzmanların %61,4`ü (n= 43) kadın, %38,6`sı (n= 27) erkek idi. Katılımcıların yaş ortalaması 40 ± 3,16 yıl [ortanca=39,96 yıl (35-54)], ortalama uzmanlık süreleri 4,81 ± 11,39 yıl [ortanca= 5 (1-10 yıl)] olarak hesaplandı. Hematoloji uzmanlarının öğrenme stilleri; 38 kişiyle (%54,3) ayrıştıran, 16 kişiyle (%22,9) özümseyen, 10 kişiyle (%14,3) yerleştiren ve 6 kişi (%8,6) ile değiştiren öğrenme stili olarak bulundu. Katılımcıların cinsiyeti, ana dal uzmanlık alanı, ünvanları, çalıştıkları kurumlar ile öğrenme stilleri açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı (P > .05). Hematoloji uzmanlarının bitirme sınav puanları ortalama 63,96 ± 10,99 puan [ortanca= 62 (40- 91 puan)] olarak hesaplandı. Cinsiyetin, yaşın, uzmanlık süresinin, ana dal uzmanlık alanının, akademik ünvanın ve öğrenme stilinin bitirme sınav skoru üzerine etkisinin olmadığı görüldü (P >.05).

Sonuç: Hematoloji uzmanları ağırlıklı olarak ayrıştıran ve özümseyen öğrenme stiline sahip olarak bulundu. Hematoloji eğitim programları ve öğrenme ortamları oluşturulurken bu öğrenme stillerinin özelliklerinin dikkate alınması eğitim programının başarıya ulaşmasına olumlu katkı sağlayabilir.

Anahtar Kelimeler: hematoloji uzmanı, kolb öğrenme stili, ustalık eğitim programı, mezuniyet sonrası tıp eğitimi

Kaynaklar

1. Kolb DA. Facilitator's Guide to Learning: Hay Group Transforming Learning; 2000.
2. Alice Y. Kolb DAK. The Kolb Learning Style Inventory—Version 3.1. 2005.
3. Gurpinar E, Bati H, Tetik C. Learning styles of medical students change in relation to time. Advances in physiology education. 2011;35(3):307-11.
4. Shaikh AA. Learning styles and satisfaction with educational activities among pediatric physicians at King Abdulaziz Medical City Jeddah. Journal of Taibah University Medical Sciences. 2015;10(1):102-8.
4. Engels PT, de Gara C. Learning styles of medical students, general surgery residents, and general surgeons: implications for surgical education. BMC medical education. 2010;10:51.

Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları

SS-51 Referans Numarası: 121

TALASEMİ MAJORDA SERUM FERRİTİN EĞİLİMLERİ VE MR İLE DOKU DEMİR DİNAMİKLERİ İLİŞKİSİNİN UZUN SÜRELİ İZLEMİ

Yeşim Aydınok[1], Nihal Karadaş[1], Şebnem Önen[1], Dilek Ece[1], Deniz Karapınar[1], Can Balkan[1], Selen Bayraktaroğlu[2]

[1]Ege Üniversitesi Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi Bilim Dalı
[2]Ege Üniversitesi Radyoloji Anabilim Dalı

Talasemi majorda (TM) kronik transfüzyon tedavisi, etkin bir demir şelasyonu uygulanmazsa, hızla gelişen doku demir birikimi ve organ hasarlarının nedenidir. Serum ferritin (SF), vücut demir birikimini değerlendirme ve demir şelasyonu izleminde yaygın olarak kullanılan bir göstergedir. Magnetik rezonans (MR) ile karaciğer (R2 veya T2*) ve kalpte (T2*) organ özgül demir ölçümü, organ hasarı riskini tahmin ve etkin demir şelasyon yönetimi olanağı sağlamıştır. MR ile karaciğer (kc) ve kalp (k) demir izlemi TM hastaları için izlem standardı olmuştur. Bu çalışmanın amacı, merkezimizde izlenen TM olgularında, kc.R2 ve kT2* MR izlemi ile demir şelasyon yönetiminin, demir kontrolünü iyileştirmeye katkısını ve SF eğilimleri ile doku demir dinamikleri arasındaki ilişkiyi incelemektir.

Bu gözlemsel çalışmada, merkezimizde kc.R2 ve kT2* MR'ın izlem standardı olduğu 2006 yılından itibaren 14 yıl süresince izlenen ve ardışık en az iki MR ölçümü bulunan TM hastalarının verileri, Araştırma Etik Kurul onayı alınarak değerlendirildi. Hastaların kc.R2 ve kT2* MR ölçümlerine karşılık gelen yıllık ortalama SF değerleri hesaplandı. Ardışık her ölçüm 'segment' olarak tanımlandı. İki yıldan uzun sürede yinelenen ölçümler dışlandı. Demir şelasyon yönetimi, SF eğilimleri, kc.R2 ve kT2* demir ölçümleri rehberliğinde sürdürüldü. MR incelemeleri 1.5 Tesla (T) Siemens (Erlangen, Germany) Symphony (2006-2018) ve Amira (2019) model MR cihazı ile aynı teknisyen tarafından gerçekleştirildi ve aynı radyolog tarafından özelleşmiş yazılımlar ile analiz edildi. Kc.R2, mg Fe/g kuru ağırlık (ka.) ve kT2*, ms olarak ifade edildi. İstatistiksel analiz V21 IBM SPSS ile gerçekleştirildi. SF, kc.R2 ve kT2* segment değişimi % olarak ifade edildi. Değişim aynı yönde ve <2 kat ise uyumlu, farklı yönde ya da değişim >2 kat ise uyumsuz olarak yorumlandı. P<0.05 istatistiksel anlamlı kabul edildi.

Analize 30.64±7.1 yaşlarında (13-46 yaş) 99 TM alındı. Hastalarda, ilk kc.R2 ve k.T2* ölçümünü 20,7 ± 6,9 yaşlarında gerçekleşti. Hastalar kc.R2 ile 7,6 ± 3,6 ve kT2* ile 8,6 ± 3,2 yıl izlendi. Hastaların %58'de bazal kc.R2 <7 mg/g ka. ve %70'de kT2* <20 ms ile güvenli aralıktaydı (Tablo 1,2). İzlemde kc.R2 ve k.T2* kategorilerinde, bazal değerden iyileşme gözlendi (Şekil 1). Orta şiddette kc. demiri, 10.0±1.8 mg/g ka.'dan 8.5 yılda 4.7±5.4 mg/g ka. (p=0.000) ve şiddetli kc. demiri, 30.9±7.7 mg/g ka.'dan 10.3 yılda 19.1±19.1 mg/g ka. (p=0.006) değerine geriledi. Şiddetli ve orta şiddette k. siderozisli hastalarda kT2* 7,0 ± 1,7 ms'den 10.8 yılda 18,4 ± 10,0 ms'e (p=0.001) ve kT2* 15 ± 2,7 ms'den 10.0 yılda 31 ± 10,8 ms'e (p=0.000) iyileşti.

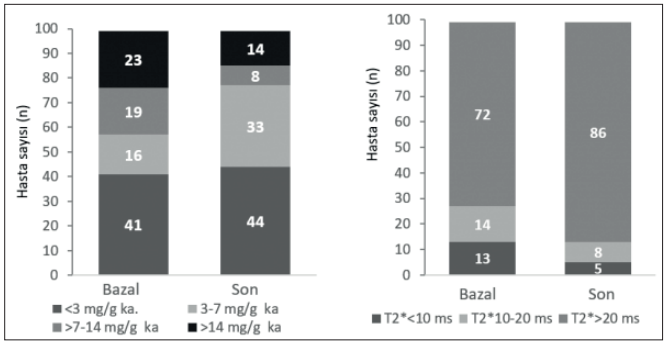
TM'lu 99 hastanın 415 kc.R2 ve ilgili SF arasında güçlü bir korelasyona (r=0.833, p=<0.0001), 315 segmentte kc.R2 ve SF % değişimi arasında da daha zayıf anlamlı korelasyon (r=0.464, p<0.001) izlendi (Şekil 2 ve 3). TM'lu hastaların 470 kT2* ve SF arasında zayıf ancak anlamlı negatif korelasyon (r=-0.259, p<0.0001), 325 segmentin % değişiminde (r=-0.012, p<0.9) kayboldu (Şekil 4 ve 5). Segmentlerdeki SF eğilimlerinin karaciğer demirindeki değişim ile uyumu %42, kalp demiri uyumu %27 saptandı. Ayrıca, %24 karaciğer ve %27 kardiyak demir değişimi SF ile aynı yönde ancak >2 kat farklı bulundu.

TM hastalarının demir birikiminin kontrolü ve demir şelasyonu yönetiminde SF eğilimlerinin, uygun aralıklarla karaciğer ve kalp MR izlemiyle doğrulanmasına gereksinim olduğu değerlendirildi.

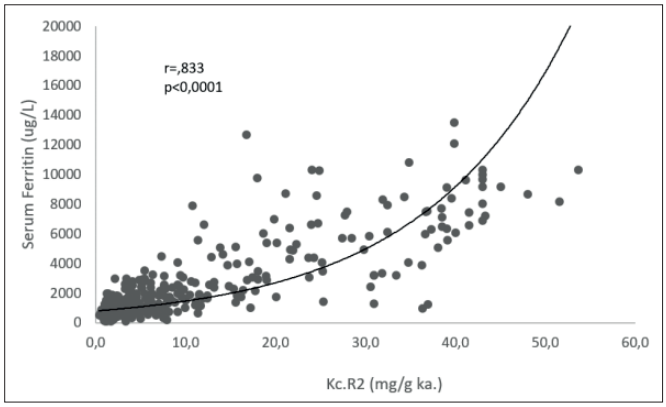
Anahtar Kelimeler: Talasemi major, karaciğer demir, kalp demir, serum ferritin, magnetik rezonans

Kaynaklar

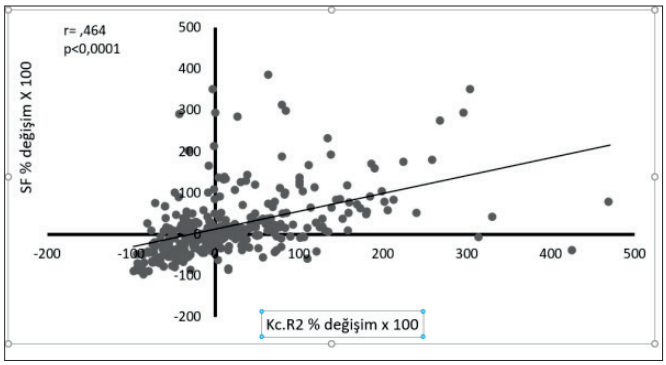
1. Aydinok Y, Kattamis A, Viprakasit V. Current approach to iron chelation in children. Br J Haematol. 2014;165(6):745-55.
2. Aydinok Y. Iron Chelation Therapy as a Modality of Management. Hematol Oncol Clin North Am. 2018;32(2):261-275.
3. Cappellini MD, Farmakis D, Porter J, Taher A, et al. Guidelines for the management of transfusion-dependent thalassemia (TDT). 4th ed. Nicosia, Cyprus: Thalassaemia International Federation, 2021.



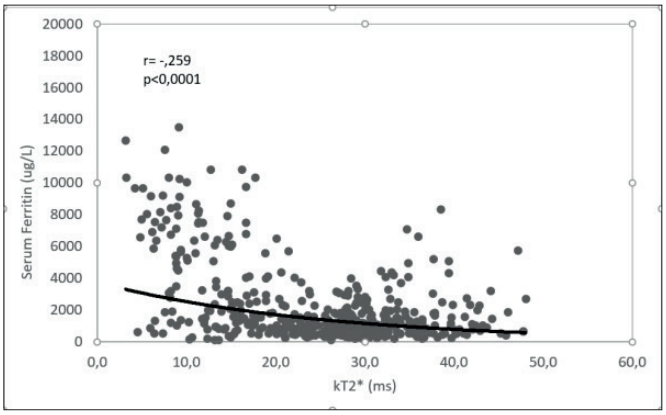
Şekil 1. TM olgularında izlem süresi sonunda bazale göre kT2*(ms) ve kc.R2 (mg/g ka.) kategorilerindeki değişim



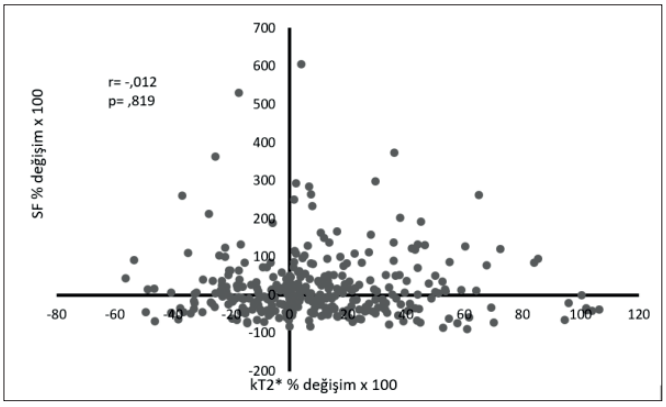
Şekil 2. TM (n=99) olgularında, izlemde 415 kc.R2 (mg/g ka.) ve ilgili SF düzeyleri arasındaki ilişki



Şekil 3. TM olgularının (n=99) izleminde ardışık 315 segmentte, SF ve Kc.R2 değişimi arasındaki ilişki



Şekil 4. TM olgularında (n=99) izlemde 470 kT2* (ms) ölçümü ve ilgili SF düzeyleri arasındaki ilişki



Şekil 5. TM olgularında (n=99), ardışık 342 segmentte SF ve kT2* değişimi arasındaki ilişki

Tablo 1. Çalışma grubunda bazal kc.R2 ve yıllık SF özellikleri

Kc.R2 (mg/g ka.)	*<3*	*3-7*	*>7-14*	*>14*	*Tüm Grup*
n	41	16	19	23	99
İlk kc.R2 yaş (yıl)	21,8 ± 10,4	22,9 ± 7,0	21,5 ± 6,0	21,3 ± 3,9	20,7 ± 6,9
Kc.R2 (mg/g ka.)	1,5 ± 0,6	5,0 ± 1,2	10,0 ± 1,8	30,9 ± 7,7	10,5 ± 12,2
SF, ug/L	705 ± 356	1053 ± 451	2052 ± 1412	6204 ± 3005	2297 ± 2703
SF (median), ug/L	601	993	1665	6310	1221

Tablo 2. Çalışma grubunda bazal kT2* ve yıllık SF özellikleri

kT2 (ms)*	*<10*	*10-20*	*>20*	*Tüm Grup*
n	13	14	72	99
İlk kT2* yaş, yıl	22,2 ± 4,5	21 ± 5,2	20,5 ± 7,6	20,7 ± 6,9
kT2, ms*	7,0 ± 1,7	15 ± 2,7	31,3 ± 6,4	25,8 ± 10,8
SF, ug/l	6049 ± 4149	3294 ± 2517	1571 ± 1630	2434 ± 2728
SF (median), ug/L	7142	1962	1003	1228

SÖZEL BİLDİRİLER

SS-52 Referans Numarası: 124

DİFFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMA HASTALARINDA İMMÜNOHİSTOKİMYASAL OLARAK CD5 POZİTİFLİK VARLIĞI ÖNEMİ – TÜRKİYE VERİLERİ

Ufuk Demirci[1], Hakkı Onur Kırkızlar[1], Elif Gülsüm Ümit[1], Vildan Gürsoy[2], İbrahim Ethem Pınar[2], Fahir Özkalemkaş[2], Zeynep Tuğba Güven[3], Leylagür Kaynar[3], Fatma Keklik Karadağ[4], Güray Saydam[4], Ömer Ekinci[5], Mustafa Merter[5], Merih Reis Aras[6], Mustafa Albayrak[6], Sedanur Karaman Gülsaran[1], Volkan Baş[1], Berrin Balık Aydın[7], Hüseyin Saffet Beköz[7], Ferda Can[8], İmdat Dilek[8], Özgür Mehtap[9], Erman Öztürk[10], Bengü Çobanoğlu Şimşek[10], Murat Yıldırım[11], Meltem Aylı[11], Ünal Ataş[12], Ozan Salim[12], Mesut Ayer[13], Elif Birtaş Ateşoğlu[14], Olga Meltem Akay[14], Meltem Kurt Yüksel[15], Semra Paydaş[16], Selçuk Korkmaz[1], Fulya Öz Puyan[1], Ahmet Muzaffer Demir[1]

[1]Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bölümü
[2]Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bölümü
[3]Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bölümü
[4]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bölümü
[5]Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bölümü
[6]Dış Kapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bölümü
[7]Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bölümü
[8]Ankara Şehir Hastanesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bölümü
[9]Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bölümü
[10]Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bölümü
[11]Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bölümü
[12]Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bölümü
[13]Çam Sakura Eğitim Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bölümü
[14]Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bölümü
[15]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bölümü
[16]Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bölümü

Giriş: Diffüz büyük B hücreli lenfoma (DBBHL), Hodgkin Dışı lenfomaların (NHL) en sık görülen alt tipidir ve oldukça heterojen bir grubu oluşturmaktadır. Kür şansı %60 olarak nitelenen bu hastalık grubunda, tedavi yanıtını etkileyen birçok farklı paremetre gösterilmiştir. LDH yüksekliği, ekstra nodal tutulum, kemik iliği tutulumu, ECOG performans skorlaması gibi etkenlerin yanı sıra son yıllarda immunohistokimyasal özelliklere bağlı olarak double/triple ekspresör varlığı da prognostik olarak yerini almaktadır. CD5 immunohistokimyasal boyama varlığı da bu belirteçler içerisinde tartışılan bir noktadır (1,2). 1 yıl önce Ulusal Hematoloji Kongresinde sunduğumuz tek merkez verilerimiz bunu desteklemekteydi. Türk Hematoloji Derneği, Lenfoma Bilimsel Alt Komitesi ile yaptığımız çok merkez çalışmaları bulgularını da sunmak istedik.

Method: Çalışma Türk Hematoloji Derneği Lenfoma Bilimsel Alt Komitesi ile birlikte yürütülmüştür. Bu çalışmaya 16 merkez katılmıştır. Her merkez, Ocak 2015-2021 tarihleri arasında DBBHL hastalarının tanısal patoloji raporlarını geriye dönük olarak taradı. CD5 immünohistokimyasal boyaması olmayan patoloji sonuçları CD5 negatif olarak kabul edildi. Ayrıca merkezler, toplam oranı hesaplayabilmek için bu dönemde teşhis edilen DLBCL hastalarının toplam sayısını belirtti.

Sonuç: İki bin dört yüz altmış dokuz (2.469) DBBHLhastası geriye dönük olarak tarandı. Yüz altmış dokuz hastada (%6.84) immünhistokimyasal olarak CD5 pozitifliği saptandı ve 131 hastanın verileri mevcuttu. Bulgular ayrıntılı olarak tablo ve figürlerde verildi.

Tartışma: Ülkemizde CD5 pozitifliği oranı literatür ile uyumulu ancak uzakdoğuya kıyas ile daha azdır. Hasta sağkalımına etkisi ve sıklığı açısından göz önünde tutulması gerekmektedir (3,4,5,6). Prognostik etkisinden dolayı tüm DBBHL hastalarının patolojik örneklerinde CD5 immünhistokimyasal olarak uygulanmalıdır ve bu farkındalık artırılmalıdır. Ülkemizde daha sık olarak, FISH ile DHL/THL açısından hastalar değerlendirilmelidir. Santral sinir sistemi tutulumu açısından farklı veriler olsa da profilaksi için önemli bir grup olabilir.

Sağkalım ve literatür bilgileri ile sağkalım beklentisi düşük olan bu hasta alt grubuna tedavide karşılanmamış bir ihtiyacın olduğunu düşünüyoruz. Klinik çalışmalarda değerlendirilmesi gereken önemli bir alt grup olabilir.

Anahtar Kelimeler: Diffuse Büyük B Hücreli Lenfoma, CD 5, Double/Triple Ekspressor

Kaynaklar

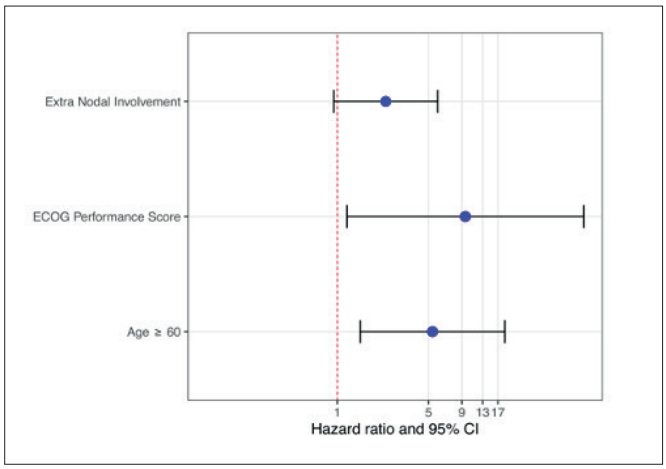
1. Jaffe E.S, Campo E, Harris N.L, and et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Introduction and overwiev of the classification of lymphoid neoplasm. 2017, 190-198
2. Huang S, Nong L, Wang W, and et al. Prognostic impact of diffuse large B-cell lymphoma with extra copies of MYC, BCL2 and/or BCL6: comparison with double/triple hit lymphoma and double expressor lymphoma. Diagnostic Pathology (2019) 14:81
3. Tang H, Zhou H, Wei J, and et al. Clinicopathologic significance and therapeutic implication of de novo CD5+ diffuse large B-cell lymphoma. Hematology. 2019 Dec;24(1):446-454.
4. Xu-Monette ZY, Tu M, Jabbar KJ, et al. Clinical and biological significance of de novo CD5+ diffuse large B-cell lymphoma in Western countries. Oncotarget. 2015 Mar 20;6(8):5615-33.
5. Thakral B, Medeiros L. J, Desai P, et al. Prognostic impact of CD5 expression in diffuse large B-cell lymphoma in patients treated with rituximab-EPOCH. Eur J Haematol. 2017 Apr;98(4):415-421.
6. Chuang WY, Chang H, Shih LY, and et al. CD5 positivity is an independent adverse prognostic factor in elderly patients with diffuse large B cell lymphoma. Virchows Arch. 2015 Nov;467(5):571-82.

Tablo 1. Hastaların özellikleri

Tablo -1: Hastaların özellikleri	
Sayı	131
Yaş (Ortalama, Aralık)	59 (18-88)
Yaş <60 / ≥ 60 (%)	59 / 72 (45 % / 55 %)
Cinsiyet (E/K)	73 / 58 55.7 % / 44.3 %
GM / GM olmayan / Nos (%)	43 / 76 / 4 34.9 % / 61.7 % / 3.4 %
Ki67 % (Ortalama)	78.15 %
ECOG ≥2 / <2	40 / 88 (31.25 % / 68,75)
B Semptomu (V/Y)	73 / 55 (57 % / 43 %)
LDH (Normal / Yüksek / ≥3 kat) (127 hastada LDH verisine ulaşılabildi)	Normal: 45 (35.4%) Yüksek - <3 Kat: 65 (51.2%) >3 Kat: 17 (13.4%)
Kemik iliği tutulumu (%)	26 hasta (23 %)
Extra nodal tutulum (%)	91 hasta (70 %)
Ann-Arbor (126 hastada Ann-Arbor verisine ulaşılabildi) Stage I Stage II Stage III Stage IV	 20 (15,9 %) 22 (17,5 %) 26 (20,6 %) 58 (46 %)
Double / Triple Expressor (77 hastada Bcl-2, Bcl6 ve or C-myc verileri vardı)	33 patients (42.8 %)
R – IPI <3, ≥3	66 / 61 (52 % / 48 %)
NCCN – IPI ≥4 ve <6	34 / 127 (26.7 %)
NCCN – IPI ≥6	22 / 127 (17.3 %)

Tablo 2. İmmunohistokimyasal olarak CD5+ hastalarda prognostic belirtilerin karşılaştırılması

Table -2	Ortalama Sağkalım (ay)	95% Güven aralığı	P
Yaş			
< 60	63,40	57.05 – 69.76	**< 0.001**
≥ 60	42.98	34.74 – 50.87	
B Semptomu			
Yes	44.34	36.55 – 52.12	**0.002**
No	62.44	55.56 – 69.32	
LDH			
Normal	61.58	53.85 – 69.31	
Yüksek - < 3 kat	51.61	43.87 – 59.36	**< 0.001**
≥ 3 kat	25.94	9.49 – 42.39	
ECOG			
0-1	62.31	57.05 – 67.57	**< 0.001**
≥ 2	29.36	18.71 – 40.02	
R-IPI			
1-2	63.60	57.81 – 69.39	**< 0.001**
≥ 3	38.27	29.33 – 47.22	
NCCN-IPI			
< 4	62.30	56.39 – 68.20	**< 0.001**
≥ 4	42.33	31.66 – 52.99	
≥ 6	24.24	11.01 – 37.48	
GM / GM dışı			
GBC	57.27	48.42 – 66.11	**0.348**
Non-GCB	53.93	44.41 – 59.60	
Double/Triple expressor			
Var	43.82	32.28 – 55.37	**0.095**
Yok	56.18	47.58 – 64.77	
Kemik iliği tutulumu			
Var	32.03	19.12 – 44.94	**< 0.001**
Yok	58.27	52.30 – 64.23	
Extra nodal tutulum			
Var	46.90	39.87 – 53.93	**0.002**
Yok	66.23	60.16 – 72.30	
Tedavi			
R-CHOP	54.69	48.94 – 60.44	0.997
Intensive Tedavi	40.39	28.34 – 52.44	



Şekil 1.

Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

SS-53 Referans Numarası: 23

OTOLOG VE ALLOJENİK KÖK HÜCRE NAKLİ YAPILAN HASTALARDA GÖRÜLEN İLAÇ-İLAÇ ETKİLEŞİMLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Ayşe Günay[1], Ali Ünal[2], Eren Demirpolat[1]

[1]Erciyes Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Klinik Eczacılık Anabilim Dalı
[2]Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı

Giriş: İlaç-ilaç etkileşimleri advers ilaç olaylarının önemli bir sebebidir. İlaç-ilaç etkileşimlerinin önlenebilir veya yönetilebilir doğası, onları müdahalelerin odağına alır. Hematopoietik kök hücre nakli zorlu ve çok sayıda ilaç içeren bir süreç olduğu için ilaç-ilaç etkileşimleri sıklıkla karşımıza çıkar.

Metot: Çalışmamızda allojenik kök hücre nakli yapılan 50 hastanın ve otolog kök hücre nakli yapılan 50 hastanın nakil öncesi, nakil günü ve nakil sonrası süreçte kullandığı ilaçlar etkileşim yönünden retrospektif olarak incelenmiştir. Etkileşimleri incelemek için iki ücretli yazılım ve iki ücretsiz yazılım kullanılmıştır. Elde edilen veriler Microsoft Excel programı ile analiz edildi.

Sonuçlar: Allojenik nakil olan hastalarda birbirinden farklı 1017 etkileşim saptanırken, bu sayı otolog nakil olan hastalarda 725 olarak tespit edildi. Bu etkileşimlerden 342'si her iki nakil türünde de görülmüştür ve 100 hastada toplam 1400 farklı etkileşim saptanmıştır. Allojenik nakil olan hastalarda toplam 3805 etkileşim görülürken, otolog nakil olan hastalarda 2906 etkileşim görülmüştür. En çok etkileşime giren ilaçların siklosporin, flukonazol, deksametazon ve levofloksasin gibi nakil protokollerinde bulunan ilaçlar olduğu görülmüştür. Allojenik kök hücre nakli yapılan hastalarda görülen etkileşimler incelendiğinde, siklosporinin 685 etkileşimde, flukonazolün 500 etkileşimde ve deksametazonun 419 etkileşimde yer aldığı görülmüştür. Otolog kök hücre nakli yapılan hastalarda görülen etkileşimlerde ise deksametazon 367 etkileşimde, flukonazol 337 etkileşimde ve levofloksasin 275 etkileşimde yer almıştır. Nakil türüne göre etkileşimler değişmiştir ve aynı zamanda nakil sürecinin içinde bulunulan kısmına göre de etkileşimler farklılık göstermiştir. Örneğin metotreksat ve siklosporin etkileşimi yalnızca allojenik nakil sonrası görülürken asetazolamid ve deksametazon etkileşimi yalnızca nakil öncesinde görülmüştür.

Yorum: İlaç-ilaç etkileşimleri hematopoietik kök hücre nakli yapılan hastalarda önemli bir problem olarak karşımıza çıkmaktadır ve etkileşimleri tespit etmek kadar klinik olarak anlamlılıklarının belirlenmesine katkı sağlamak da önemlidir. Nakil türüne ve nakil sürecine göre sık görülen ve önem arz eden etkileşimler çalışmamızda belirlenmiştir. Bu riskli hasta grubunda protokol ilaçlarının ve hastaların komorbiditeleri nedeniyle kullandıkları ilaçların etkileşimlerinin nakil sürecine başlanırken belirlenmesi ve doktor-klinik eczacı iş birliğiyle sürecin yürütülmesi elzemdir.

Anahtar Kelimeler: HKHN, kemik iliği nakli, ilaç etkileşimleri

Kaynaklar

1. FDA. 2018. Preventable adverse drug reactions: a focus on drug interactions. [Online]. Available: https://www.fda.gov/drugs/drug-interactions-labeling/preventable-adverse-drug-reactions-focus-drug-interactions#Types%20of%20Drug%20Interactions [Accessed 25 MAY 2021].
2. Bucşa, C., Farcaş, A., Cazacu, I., Leucuta, D., Achimas-Cadariu, A., Mogosan, C., & Bojita, M. (2013). How many potential drug–drug interactions cause adverse drug reactions in hospitalized patients?. European journal of internal medicine, 24(1), 27-33.
3. Trevisan, D. D., Silva, J. B., Oliveira, H. C., Secoli, S. R., & Lima, M. H. M. (2015). Prevalence and clinical significance of potential drug–drug interaction in hematopoietic stem cell transplantation. Cancer chemotherapy and pharmacology, 75(2), 393-400.

Tablo 1. AKİT ve OKİT hastalarının genelinde en sık görülen etkileşimler

Satır Etiketleri	Say Nakil Öncesi	Satır Etiketleri	Say Nakil Günü	Satır Etiketleri	Say Nakil Sonrası
Asetazolamid+ Deksametazon	95	Flukonazol+ Granisetron	56	Flukonazol+ Granisetron	74
Asetazolamid+ Lansoprazol	67	Deksametazon+ Flukonazol	55	Flukonazol+ Levofloksasin	62
Asetazolamid+ Valasiklovir	60	Deksametazon+ Furosemid	51	Flukonazol+ Lansoprazol	61
Flukonazol+ Granisetron	58	Flukonazol+ Lansoprazol	42	Flukonazol+ Metronidazol	58
Deksametazon+ Flukonazol	57	Siklosporin+ Ursodeoksikolik asit	41	Amikasin+ Piperasilin	57
Granisetron+ Sulfametoksazol	48	Siklosporin+ Valasiklovir	41	Amikasin+ Valasiklovir	54
Deksametazon+ Melfalan	48	Deksametazon+ Siklosporin	39	Granisetron+ Levofloksasin	53
Flukonazol+ Lansoprazol	45	Furosemid+ Lansoprazol	37	Granisetron+ Metronidazol	53
Flukonazol+ Sulfametoksazol	38	Flukonazol+ Siklosporin	33	Siklosporin+ Ursodeoksikolik asit	47
Siklosporin+ Valasiklovir	37	Lansoprazol+ Siklosporin	30	Siklosporin+ Valasiklovir	44
Siklosporin+ Ursodeoksikolik asit	36	Granisetron+ Metronidazol	25	Flukonazol+ Pantoprazol	43
Flukonazol+ Trimetoprim	35	Granisetron+ İzoniyazit	22	Levofloksasin+ Metronidazol	42
Deksametazon+ Siklofosfamid	34	Furosemid+ Valasiklovir	21	Metotreksat+ Siklosporin	42
Deksametazon+ Furosemid	33	Flukonazol+ Metronidazol	21	Metotreksat+ Valasiklovir	40
Flukonazol+ Siklosporin	31	Deksametazon+ İzoniyazit	20	Flukonazol+ Siklosporin	37

SÖZEL BİLDİRİLER

SS-54 Referans Numarası: 385

İLERİ YAŞ HODGKİN LENFOMA HASTALARININ ÖZELLİKLERİ VE TEDAVİ SONUÇLARININ RETROSPEKTİF ANALİZİ: TEK MERKEZ DENEYİMİ

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

Dokuz Eylül Üniversitesi, Hematoloji Bilim Dalı

Amaç: Çalışmamızın amacı 60 yaş ve üstü Hodgkin lenfoma tanısı alan hastalarda, klinik ve laboratuvar verilerinin, aldıkları tedavilerin sağ kalıma etkisini analiz etmektir.

Yöntem: Kliniğimizde Ocak 2010 ve Temmuz 2021 yılları arasında 60 yaş ve üstü Hodgkin Lenfoma tanısı alan 49 hastanın verileri retrospektif olarak analiz edildi. Patolojik tanısı merkezimizde doğrulanan 41 hasta çalışmaya alındı. Hastaların prognostik özellikleri, aldıkları tedaviler, tedavi yanıtları ve sağ kalımları analiz edildi.

Sonuçlar: Çalışmaya alınan 41 hastanın (24 erkek; 17 kadın) ortalama yaşı 65 (60-86) idi. Hastaların tanı anında demografik verileri Tablo 1'de özetlendi.

41 hastadan 1 hasta ECOG 4 olması ve komorbiditeleri nedeniyle tedavi almadı. 40 hastadan 13 hastaya (%32) kemoterapi ardından radyoterapi verildi (Tablo 2).

Tedavi ilişkili ölüm 4 hastada görülmüş olup (%10), bu hastaların 3'ü evre IV, 1'i evre III Hodgkin lenfoma hastasıydı. 2 hasta ABVD alırken, 2 hasta AVD kemoterapisi almıştı.

Tedavi alan 40 hastanın 34'ünde yanıt değerlendirmesi yapılabilmiş olup 30 hasta tedaviye yanıtlı idi (%73).

Ortalama sağ kalım 60-64 yaş hastalar için 120,3 ay; 65-74 yaş hastalar için 71,5 ay; 75 yaş üzeri hastalar için 16,9 ay olup Şekil 1'de gösterildi.

Radyoterapi alan hastalarda ortalama sağ kalımda artış saptandı (p=0.17) (Şekil 2).

Kemoterapi alan hastaların sağ kalımları karşılaştırıldığında ABVD alan hastalarda sağ kalımda anlamlı artış saptandı (p=0.01). ABVD alan hastalarda sağ kalım ortalama 103,8 ay; AVD alan hastalarda 40,4 ay saptandı (Şekil 3).

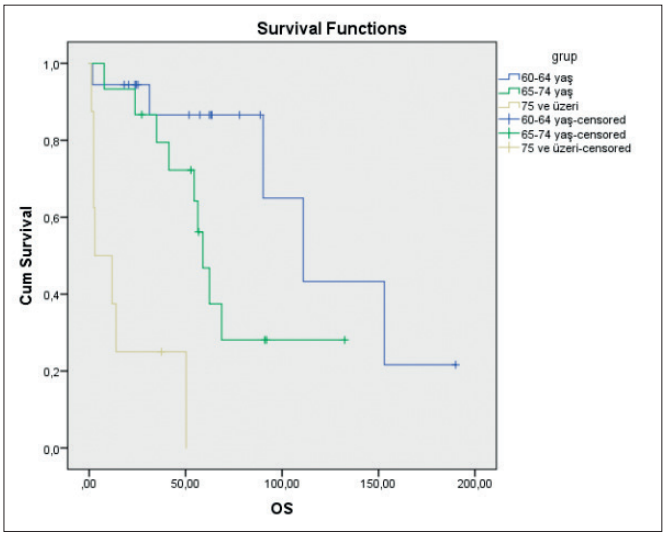
Ortalama sağ kalım ile histolojik tip, hastaların eşlik eden komorbiditeleri (Diyabetes Mellitus, hipertansiyon, iskemik kalp hastalığı, böbrek ve karaciğer yetmezliği vb.), B semptom varlığı, IPS (Uluslararası prognostik skorlama) arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Genel sağkalım ile ekstranodal tutulum (p=0.013), hastalık evresi (p=0.01) arasında anlamlı ilişki saptandı.

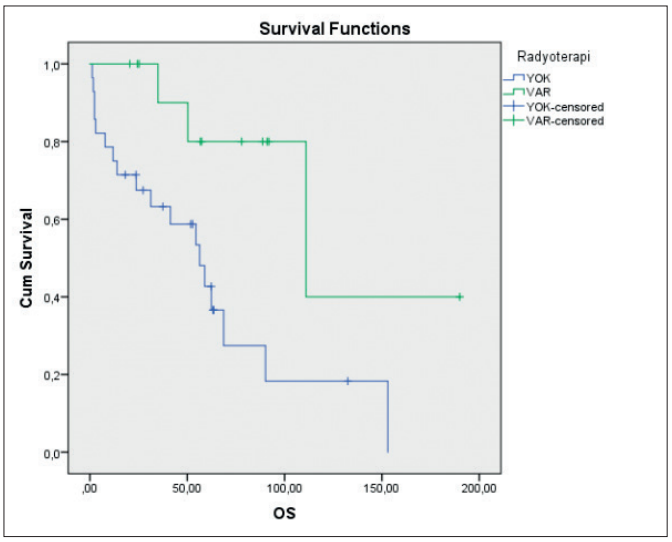
Radyoterapi ve kemoterapinin 60 yaş üstü hastalarda da sağ kalımı arttırdığı saptadık.

Hodgkin lenfomanın tanı anındaki evresi, ekstranodal tutulum varlığı ve ileri yaş genel sağ kalımda bağımsız risk faktörleri olup, çalışmamız literatür ile uyumludur.

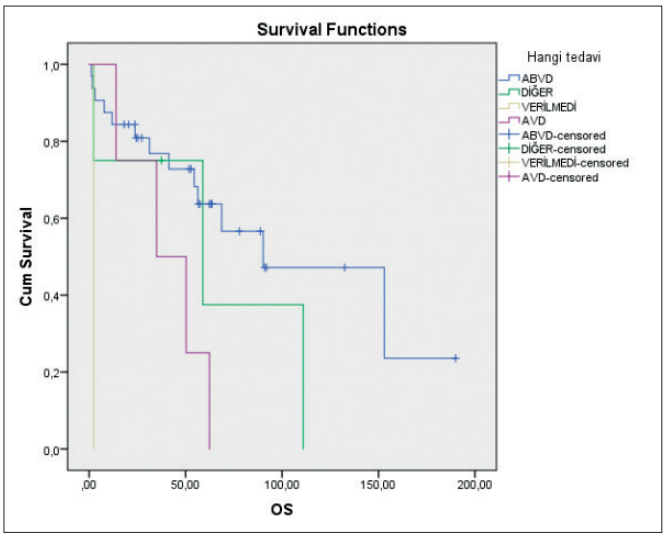
Anahtar Kelimeler: Hodgkin Lenfoma, ileri yaş, tedavi



Şekil 1.



Şekil 2.



Şekil 3.

Tablo 1. Hasta Özellikleri

Ortalama yaş	24/17
Histolojik alt grup (n) (%)	
Mikst Selüler	15(37)
Noduler Sklerozan	11 (27)
Lenfositten zengin	4 (10)
Lenfositten Fakir	1 (2)
Değerlendirilemeyen	10 (24)
Evre (n) (%)	
İleri Evre (evre3-4)	27 (66)
Erken Evre	
İyi Risk Grubu	3 (7)
Kötü Risk Grubu	11 (27)
B semptom varlığı (n) (%)	29 (71)
Ekstranodal tutulum (n) (%)	15 (37)
IPS-7 (n) (%)	
Düşük Risk (0-2)	7 (26)
Orta Risk (3-4)	13 (48)
Yüksek Risk (5-7)	7 (26)

Tablo 2. İlk sıra tedavide kemotepi ve radyoterapi

Tedavi	*N=40*
Kemoterapi	40
ABVD	29
AVD	6
Diğer	5
Kemoterapi+ Radyoterapi	13 (%32,5)

ABVD: Doksorubisin, bleomisin, vinblastin,dakarbazin; AVD: doksorubisin,vinblastin, dakarbazin,; diğer: brentuksimab, BEACOPP

Bulgular: Hastaların 78'i kadın (%46) ve 90'ı erkek (%54)'idi. Medyan yaş 64 (22-84) saptandı. Ankete katılanların 76'sı (%45.2) 65 yaşın altında, 92'si (%54.8) 65 yaş üzerindeydi. Anketlerin 142'si hastanın kendisi (%84) ve 26'sı (%16) hasta yakınları tarafından yanıtlandı. Bulgular genel olarak değerlendirildiğinde özellikle semptomatik skalada, fonksiyonel skalaya göre daha fazla etkilenme olduğu saptandı.

Sonuç: Multipl Miyelom tanılı hastaların hayat kalitesi açısından, tedaviye bağlı yan etki yönetiminin ve uygun semptomatik tedavinin yeterli düzeyde verilmesinin, bütüncül tedavi yönetimi içerisinde ne kadar önemli olduğu vurgulanmış oldu.

Anahtar Kelimeler: Multiple Myeloma, Quality of Life,

Kaynaklar

1. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. CA Cancer J Clin. 2014;64(1):9-29. doi:10.3322/caac.21208
2. The impact of disease-related symptoms and palliative care concerns on health-related quality of life in multiple myeloma: a multi-centre study - PubMed. Accessed August 9, 2020. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27387201/
3. Quality of life outcomes in multiple myeloma patients: a summary of recent clinical trials - PubMed. Accessed August 9, 2020. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31251688/
4. Seitzler S, Finley-Oliver E, Simonelli C, Baz R. Quality of life in multiple myeloma: considerations and recommendations. Expert Rev Hematol. 2019;12(6):419-424. doi:10.1080/17474086.2019.1613886
5. Kyle R, Rajkumar S. Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma. Leukemia. 2009;23(1):3-9. doi:10.1038/leu.2008.291
6. Andrykowski MA, Greiner CB, Altmaier EM, et al. Quality of life following bone marrow transplantation: findings from a multicentre study. Br J Cancer. 1995;71(6):1322-1329.
7. Yong K, Delforge M, Driessen C, et al. Multiple myeloma: patient outcomes in real-world practice. Br J Haematol. 2016;175(2):252-264. doi:10.1111/bjh.14213
8. Ficko SL, Pejsa V, Zadnik V. Health-related Quality of Life in Croatian General Population and Multiple Myeloma Patients Assessed by the EORTC QLQ-C30 and EORTC QLQ-MY20 Questionnaires. Radiol Oncol. 2019;53(3):337-347. doi:10.2478/raon-2019-0047

■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

SS-55 Referans Numarası: 83

MULTIPL MİYELOM TANILI HASTALARDA EORTC QLQ İLE HAYAT KALİTESİ DEĞERLENDİRMESİ: ÇOK MERKEZLİ ÇALIŞMA

Ali İhsan Gemici[1], Vedat Buğra Erol[2], İstemi Serin[3], Mehmet Hilmi Doğu[4], İdris İnce[5], Rafet Eren[6], Atakan Tekinalp[7], Volkan Karakuş[8], İklil Nur Koç[9], Zeynep Ece Arslan[9], Zekiye Nur Tay[9], Elif Nur Tüncer[9], Ömür Gökmen Sevindik[1]

[1]İstanbul Medipol Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye
[2]İstanbul Medipol Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
[3]İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul, Türkiye
[4]İstinye Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye
[5]Dr. Ersin Arslan Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Bölümü, Gaziantep, Türkiye
[6]Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Bölümü, İzmir, Türkiye
[7]Necmettin Erbakan Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı, Konya, Türkiye
[8]Alaattin Keykubat Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı, Alanya, Türkiye
[9]İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, İstanbul, Türkiye

Amaç: Günümüzde Multipl Miyelom uzun süreli ve etkin tedavilerin kullanıldığı ancak inkürabl bir hastalık olarak kabul edilmektedir. Hem tedavi süresinin uzunluğu hem de tedavide kullanılan ajanların çeşitliliği hastalardaki hayat kalitesini anlamlı şekilde etkilemektedir. EORTC QLQ-C30 ve QLQ-MY20 anketlerinin yardımıyla Türkiye genel popülasyonunun temsili bir örnekleminde MM hastalarında yaşam kalitesine ilişkin verileri elde etmeyi amaçladık.

Materyal ve Metod: Çalışmamıza 2018-2020 yılları arasında takip edilen 6 farklı merkezden 168 hasta dahil edilmiştir. Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Organizasyonu'nun çekirdek hayat kalitesi anketi olan QLQ-C30 ve MM hastalarına özel Myelom modülü QLQ-MY20 anketleri kullanıldı ve sonuçlar istatistiki olarak raporlandı.

■ Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

SS-56 Referans Numarası: 316

SİSTEMİK MASTOSİTOZ ULUSAL KAYIT ÇALIŞMASI

Osman Can Öztürk[1], Yahya Büyükaşık[2], Ayşegül Üner[3], Zeynep Güven[4], Gülsüm Akgün Çağlıyan[5], Ömer Candar[6], Hilal Eroğlu[7], Selin Küçükyurt Kaya[8], Ömer Ekinci[9], Ayşe Nilgün Kul[10], Aydan Akdeniz[11], Şule Mine Bakanay Öztürk[12], Eren Gündüz[13], Gül Nihal Özdemir[14], Sema Karakuş[15]

[1]İzmir Foça Devlet Hastanesi, İç Hastalıkları, İzmir
[2]Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara
[3]Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Ankara
[4]Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Kayseri
[5]Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Denizli
[6]Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Bursa
[7]Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Aydın
[8]Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul
[9]Elazığ Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Elazığ
[10]Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi, Hematoloji, İstanbul
[11]Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Mersin
[12]Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara
[13]Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi,hematoloji Bilim Dalı, Eskişehir
[14]İstinye Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul
[15]Ankara Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara

Giriş: Sistemik mastositoz (SM) hematopoetik progenitör hücreden köken alan morfolojik ve immünofenotipik olarak anormal mast hücrelerinin (MH) bir veya birkaç organda anormal çoğalması ve birikimi ile karakterize klonal nadir görülen bir hematolojik hastalıktır. Bu çalışmada ülkemizde SM tanısı alan hastaların hastalık özellikleri, alt tipleri, tedavi önerileri ve sonuçları ile ilgili durumun belirlenebilmesi amaçlanmıştır.

Metod: Türk Hematoloji Derneği desteğiyle oluşturulan veri tabanına kullanıcıya özel şifre ile hematologların erişimi sağlanmış, 2020-2021'de 1 yıl süre ile girişi yapılan hastaların retrospektif analizi yapılmıştır.

Sonuçlar: Toplam 10 merkezden SM tanısıyla 42 olgu kaydı yapılmıştır. Bu hastaların K/E 18/24; ortanca tanı yaşı 50(23-73) idi. Hastaların yaşadıkları şehirlere göre dağılımları en sık Ankara(%29), Amasya (%19) ve Aksaray(%14) idi. En sık gözlenen başlangıç semptomları halsizlik(%74), cilt döküntüsü(%62) ve kaşıntı(%45) olup 10(%24) hastada allerji öyküsü ve bunların 9'unda anaflaksi öyküsü vardı. Hastaların tanı sırasında kemik iliği biyopsisinde sıklıkla triptaz(%91) ve CD117(%95) çalışması yapıldığı, ancak sadece 5 hastanın kemik iliği aspirasyonunda CD2 ve CD25 değerlendirildiği gözlendi. 9 hastada ise PCR ile D816V mutasyonu tarandığı anlaşıldı. Tanı sırasında cilt tutulumu saptanan toplam 25(%60) hastanın 13'ünde ürtiker olduğu ve bunların 10'unda ürtikerya pigmentosa teşhisi konduğu öğrenildi. İkinci sıklıkla tutulmuş olan organ kemikler(19 hasta, %45) idi ve en sık sklerotik±litik lezyonlar olmak üzere osteoporoz, osteopeni ve patolojik kırık saptandı. SM alt tiplerine göre; indolent(17 hasta; %40), agresif(14 hasta;%33), hematolojik neoplaziye eşlik eden(HNE)(6 hasta; %14), smoldering (3 hasta; %7) SM ve 1 hasta (%2) MH lösemi olarak sınıflandırılmıştı. Başlangıç hematolojik bozukluklar 5(%12) hastada izole anemi, 8 (%19) hastada ise sitopeniler şeklinde olup 13(%31)'ünde splenomegali, 11(%26)'inde hepatomegali, 7(%17)'sinde lenfadenopati olduğu görüldü. Tanı sonrası takipte toplam 20(%48) hastada komplikasyonların bulunduğu, bunların kemik(13), organomegali(7), sitopeni(7) ve cilt(3) olarak dağıldığı görüldü. 24(%57) hastanın MH mediatör salınımına yönelik tedavi, 19(%45) hastanın ise hastalığa yönelik 1. basamak tedavi (İnterferon(10), imatinib(5), midostaurin(3) ve kladribin(1)) aldığı saptandı. Hastalığa yönelik tedavi verilen hastaların 11'i agresif, 4'ü indolent, 2'si HNE, 1'i smoldering SM ve 1'i MH lösemi idi. 12 hastanın takipten çıktığı, 5 hastanın hastalık ilişkili nedenlerle kaybedildiği görüldü. Kaybedilen hastaların agresif(2), HNE(2) SM ve MH lösemi(1) tanıları olduğu dikkati çekti.

Yorum: Hastalığın tanımı ve alt tiplerinin belirlenmesinde yol gösterici netleşmiş kriterler bulunduğu halde tanı için gerekli olan incelemelerin bir kısmı (akım sitometri, moleküler analizler ve triptaz düzeyi) tüm hematologların kolaylıkla ulaşabilecekleri testler değildir. Ayrıca, yeni tedavi yaklaşımlarının kullanılabilmesi için de moleküler incelemelere gereksinim bulunmaktadır.

Anahtar Kelimeler: sistemik mastositoz, triptaz, ürtikerya pigmentoza, D816V, anaflaksi

SÖZEL BİLDİRİLER

Erişkin Akut Lösemiler

SS-57 Referans Numarası: 325

AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİDE PD-L1 NEGATİFLİĞİ

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

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Uygulama Hastanesi

Ligandı (PD-L1) ile programlanmış ölüm (PD-1) proteini, hücresel bağışıklık yanıtındaki önemli kontrol noktalarından biridir. PD-L1'in antikorlar (nivolumab ve pembrolizumab) ile inhibisyonu, T hücre aktivasyonu yoluyla önemli anti-tümör etkisine neden olur ve son yıllarda birçok malignite için bu tedavil ile dikkate değer sonuçlar elde edilmiştir[1]. Bu tedavilerin rutin kullanıma girdiği neoplazilerden biri de hodgkin lenfomadır ve anti PD-L1 antikor tedavileri artık relaps refrakter hodgkin lenfoma tanılı hastaların tedavi algoritmasında yer almaktadır [2] Bunun dışında lenfoid maligniteler ile ilgili olarak PD-1 ve PD-L1, daha önce T hücreli lenfomada doku düzeyinde araştırılmış ve hastalık prognozu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [3, 4]. Bu sonuca göre, yanıt oranlarındaki farklılığın nedenlerinden biri, PD-L1'in değişen ekspresyon seviyeleri olabilir. Başka bir çalışmada ise nüks eden ve blinatumomab dirençli B-ALL hastalarında PD-1 ve PD-L1 düzeylerinin de yüksek olduğu gösterilmiştir [5, 6]. Ayrıca, blinatumomab tedavisine dirençli bir B-ALL hastasını içeren bir pediatrik vaka raporunda, PD-L1 antagonisti nivolumab ile tedavinin, blinatumomab direncini kırdığı gösterilmiştir [7]. Bütün bu çalışmaların sonucu ile PD-L1'in ALL hastalarında tanı anında prognostik faktörlerden biri olabileceğini ve düzeyinin tedavi protokollerini değiştirebileceğini varsaydık. Bu nedenle tanı anında PD-L1 düzeylerini ölçmeyi ve prognoz ile ilişkisini araştırmayı amaçladık.

PD-L1 ekspresyonu, yeni teşhis edilen 19 ALL hastasında periferik kandan elde edilen ürünlerde flow sitometrisi ile blast hücreleri üzerinde analiz edildi. Hastaların epidemiyolojik, klinik ve genetik özellikleri özetlenmiş ve Tablo-1'de gösterilmiştir. PD-L1 boyaması, PE Mouse anti-insan CD274 (Becton Dickinson) ile yapılmıştır ve veriler Cell Quest yazılımı (BD Biosciences) ile analiz edildi. Blastlar üzerinde bakılan PD-L1 ekspresyon düzeyi ortalama %1,57 bulundu ve %0 ile %38,21 arasında değişen seviyelerde izlendi (Hastaların 14'ünde <%10, 5'inde ise >%10 olacak şekilde). PD-L1 ekspresyonu açısından B-ALL (medyan %2,37) ve T-ALL (medyan %0.84, p=0,323) arasında ise fark bulunmadı. Tedavi sonrası remisyonda olan (medyan %1,57) ile olmayanlar (medyan %1,95, p=0,443) arasında PD-L1 düzeylerinde fark izlenmedi. PD-L1 ekspresyonu ile beyaz küre sayısı (r= 0,470, p= 0,042), lenfosit sayısı (r= 0,463, p= 0,046) ve LDH düzeyi (r= -0,608, p= 0,006) arasında negatif korelasyon saptandı.

Hasta sayısı az olsa da bu sonuçlar ile ALL tanılı hastalarda ALL tipinden bağımsız olarak tanı anındaki PD-L1 ligand düzeyinin blast yüzeyinde düşük olduğu görüldü. Daha önceki çalışmalardaki nüks eden veya blinatumomab dirençli hastalardaki sonuçların aksine, PD-L1 düzeyinin hastaların prognozu ile ilişkili olmadığı gözlendi. Yine de daha önce gösterilen PD-L1 yüksek düzeylerin ve tedavi ile ilişkisinin aydınlatılması için hastaların tanı anında ve direnç anında değerlendirecek geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Akut lenfoblastik lösemi, PD-L1, PD, Kontrol noktası inhibitörleri, Nivolumab, Pembrolizumab

Kaynaklar

1. Carbognin, L., et al., Differential Activity of Nivolumab, Pembrolizumab and MPDL3280A according to the Tumor Expression of Programmed Death-Ligand-1 (PD-L1): Sensitivity Analysis of Trials in Melanoma, Lung and Genitourinary Cancers. PLoS One, 2015. 10(6): p. e0130142.
2. Vassilakopoulos, T.P., et al., Immunotherapy in Hodgkin Lymphoma: Present Status and Future Strategies. Cancers (Basel), 2019. 11(8).
3. Yang, K., et al., Expression and significance of CD47, PD1 and PDL1 in T-cell acute lymphoblastic lymphoma/leukemia. Pathol Res Pract, 2019. 215(2): p. 265-271.
4. Kobayashi, T., et al., Correlation between increased immune checkpoint molecule expression and refractoriness to blinatumomab evaluated by longitudinal T cell analysis. Int J Hematol, 2021.
5. Köhnke, T., et al., Increase of PD-L1 expressing B-precursor ALL cells in a patient resistant to the CD19/CD3-bispecific T cell engager antibody blinatumomab. J Hematol Oncol, 2015. 8: p. 111.
6. Ribera, J.M., E. Genescà, and J. Ribera, Bispecific T-cell engaging antibodies in B-cell precursor acute lymphoblastic leukemias: focus on blinatumomab. Ther Adv Hematol, 2020. 11: p. 2040620720919632.
7. Feucht, J., et al., T-cell responses against CD19+ pediatric acute lymphoblastic leukemia mediated by bispecific T-cell engager (BiTE) are regulated contrarily by PD-L1 and CD80/CD86 on leukemic blasts. Oncotarget, 2016. 7(47): p. 76902-76919.

Tablo 1. Hastamım özellikleri

	n (%)
Yaş (Ortalama, Min ve Max)	43 (19-66)
Cinsiyet (K/E)	9 (47.4) / 10 (52.6)
B-ALL	13 (68.4)
T-ALL	6 (31.6)
T (9,22) (pozitif/negatif)	1/16
KMT2A re-aranjmanı	1/0
T (12,21)	0/5
T (1,19)	0/3
T (4,11)	0/8
T (8,14)	0/14
p16	0/9
Hipodiploidi	0/13
Hiperdiploidi	1/12
Komorbidite (+/-)	5/14
Sekonder malignite	1 (5.3)
HT	1(5.3)
DM+HT	2 10.5)
Sedef	1 (5.3)
Lenfadenopati	6 (31.6)
Splenomegali	8 (42.1)
Extramedullar tutulum	1 (5.3)

Kısaltmalar: HT: Hipertansiyon, DM: Tip 2 Diyabetis Mellitus

SS-58 Referans Numarası: 9

PERİFERİK T HÜCRELİ LENFOMADA OTOLOG KÖK HÜCRE NAKLİNİN SAĞKALIM ÜZERİNE ETKİSİ

Ceren Uzunoğlu Güren[1], Tayfur Toptaş[2], Özgür Mehtap[3], Güven Yılmaz[4], Gökçen Polat[3], Asu Fergün Yılmaz[2], Işık Atagündüz[2], Tülin Tuğlular[2]

[1]Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı
[2]Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı
[3]Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı
[4]Kartal Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı

Amaç: Periferik T Hücreli lenfoma (PTCL), Hodgkin dışı lenfomaların %15'inden azını oluşturan, agresif seyirli, düşük sağkalım oranlarına sahip bir lenfoma alt tipidir. Yüksek doz kombinasyon rejimlerini içeren indüksiyon tedavilerine rağmen sonuçların yüz güldürücü olmaması, otolog kök hücre naklinin (OKİT) pekiştirme tedavisi olarak kullanılmasını gündeme getirmiştir. Literatürde PTCL vakalarında OKİT uygulamasının faydalı olduğunu gösteren çalışmalar olduğu gibi, fark yaratmadığını belirten çalışmalar da mevcuttur. Daha önce ülkemizde bu konuda yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmada birincil sonlanım noktası, PTCL'de OKİT'in progresyonsuz (PFS) ve genel sağkalım (OS) üzerine etkisinin araştırılmasıdır. İkincil sonlanım noktaları, nakil zamanlaması ve birinci basamak indüksiyon tedavisinin hastalık sonlanımları üzerine etkisinin incelenmesidir.

Yöntem: Çalışmamız retrospektif olarak tasarlanmıştır. On sekiz yaşından büyük, 81 PTCL tanılı hasta dahil edilmiştir. Hastaların yirmi sekizi OKİT yapılmış, elli üçü nakil yapılmamış olan hastalardan oluşmaktadır.

Bulgular: Çalışmamızda ortanca yaş 55 (aralık 19-81) olup, kadın:erkek oranı 2:5'tir. En sık görülen alt tip %54.3'lük pay ile PTCL-NOS olmuştur. Tanı anında hastaların %81.5'i ileri evre hastalığa sahiptir. Nakil yapılan hastaların %21.4'ü yüksek riskli grupta iken nakil yapılmayan hastaların %50.9'u yüksek riskli gruptadır (p=0.02). Nakilli hastalara bakıldığında, %60.7'si CHOP-21 tedavisi almış, %39.3'ü ise CHOEP-14 tedavisi almıştır. Birinci basamak tedavi sonunda hastaların %44.4'ü tam remisyon, %19.7'si primer dirençli olarak kabul edilmiştir. Tüm kohortun ortanca takip süresi 15 (%95 güven aralığı (GA): 20.3-32.9) aydır. Hastaların 9 aylık PFS oranı nakil olan hastalarda %88.7 (%95 GA: 68.9-96.2) ve nakil yapılmayan hastalarda %50.8 (%95 GA: 35.8-64.0) olarak görülmüştür (p=0.0001). Dokuz aylık OS sırasıyla %92.6 (%95 GA: 73.4-98.1) ve %61.0 (%95 GA: 45.7-73.3) olarak hesaplanmıştır (p= 0.0004). PFS üzerine etkili faktörleri değerlendirmeye yönelik yapılan çok değişkenli analizde yalnızca kurtarma kemoterapisini takiben pekiştirme amaçlı OKİT'in etkili olduğu görülmüştür (HR: 0.17, %95 GA: 0.06-0.48, p=0.001). Bunun yanı sıra her bir yaş artışının ve primer dirençli hastalığın PFS üzerine olumsuz etkisi olduğu saptanmıştır. OS üzerine etkili faktörleri değerlendirmeye yönelik yapılan çok değişkenli analizde yalnızca kurtarma kemoterapisini takiben pekiştirme amaçlı OKİT'in etkili olduğu görülmüştür (HR: 0.20, %95 GA: 0.06-0.62, p=0.005). Ek olarak, her bir yaş artışının, primer dirençli hastalığın, LDH yüksekliğinin ve ECOG-PS skorunun ≥2 üzerinde olmasının OS üzerine olumsuz etkisi olduğu saptanmıştır. OKİT ile pekiştirme yapılan hastalarda birinci sıra tedavide CHOP-21 veya CHOEP-14 indüksiyon tedavileri arasında PFS ve OS açısından istatistiksel anlamlılığa ulaşan fark saptanmamıştır.

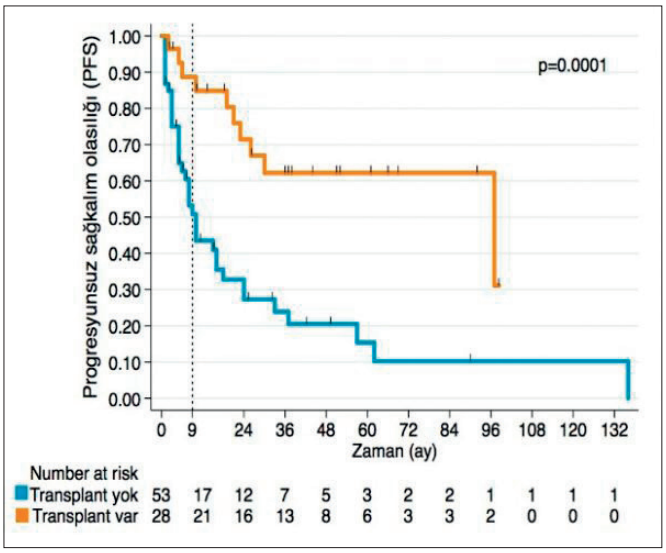
Sonuçlar: PTCL'de kurtarma tedavisi sonrasında pekiştirme tedavisi olarak yapılan OKİT'in sağkalım üzerindeki olumlu etkisi, birinci basamak pekiştirme tedavisi olarak uygulanandan üstündür.

Anahtar Kelimeler: Lymphoma, T-Cell, Peripheral, Transplantation, Peripheral Stem Cell

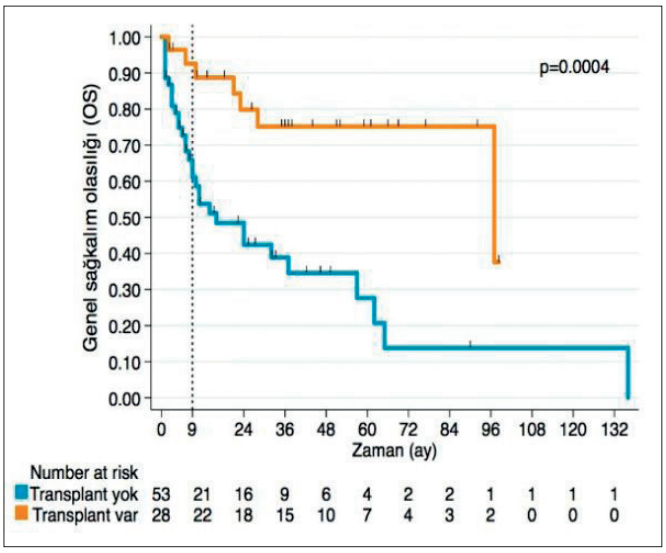
Tablo 1. Progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım üzerine etkili faktörlerin çok değişkenli analizi

	Tek değişkenli analiz			Çok değişkenli analiz*		
	HR	%95 GA	p	HR	%95 GA	p
PFS						
OKİT zamanlaması						
Birinci basamak pekiştirme	0.23	0.09-0.60	0.003	0.71	0.22-2.21	0.556
Kurtarma sonrası pekiştirme	0.35	0.13-0.90	0.03	0.17	0.06-0.48	0.001
Yaş	1.03	1.00-1.05	0.015	1.02	1.00-1.05	0.036
ECOG-PS 2 ve üzeri	1.91	1.07-3.41	0.028	1.93	0.99-3.74	0.052
LDH > Normal	1.84	1.02-3.32	0.042	1.53	0.75-3.15	0.239
1.basamakta CR yanıt	0.29	0.15-0.55	0.0001	0.31	0.15-0.65	0.002
Ann-Arbor (ileri evre)	2.76	1.09-6.99	0.032	1.82	0.66-5.04	0.245
OS						
OKİT zamanlaması						
Birinci basamak pekiştirme	0.16	0.50-0.55	0.003	0.69	0.17-2.76	0.602
Kurtarma sonrası pekiştirme	0.39	0.13-1.12	0.081	0.20	0.06-0.62	0.005
Yaş	1.02	1.00-1.05	0.043	1.03	1.00-1.06	0.015
ECOG-PS 2 ve üzeri	2.27	1.19-4.31	0.012	2.19	1.04-4.57	0.037
LDH > Normal	2.67	1.34-5.31	0.005	2.60	1.17-5.79	0.019
1.basamakta CR yanıt	0.32	0.15-0.64	0.002	0.40	0.17-0.92	0.031
Ann-Arbor (ileri evre)	3.74	1.14-12.2	0.028	1.97	0.54-7.21	0.303

PFS: progresyonsuz sağkalım, OS: genel sağkalım, OKİT: otolog kök hücre nakli, ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performans skoru, CR: tam remisyon
* Çok değişkenli analize sadece tek değişkenli analizde p-değeri 0.10 ve altında olan faktörler dahil edilmiştir.

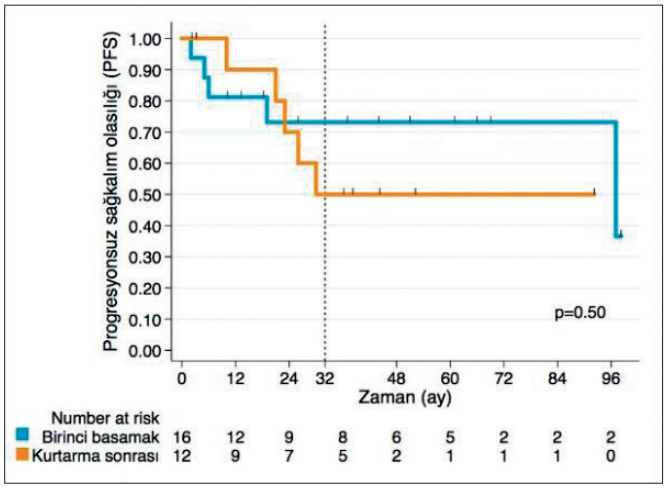


Şekil 1. A: OKİT olmuş ve olmamış hastalardaki aya göre PFS grafiği

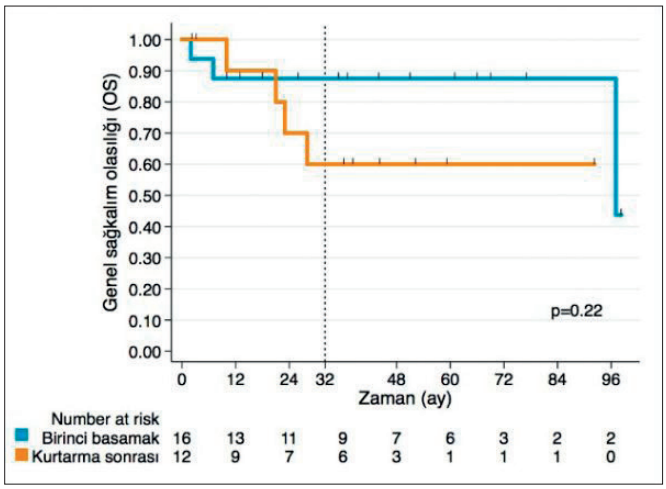


Şekil 1. B: OKİT olmuş ve olmamış hastalardaki aya göre OS grafikleri

SÖZEL BİLDİRİLER



Şekil 2. A: Birinci basamakta OKİT yapılanlar ve kurtarma tedavisi olarak nakil yapılanlarda aya göre PFS oranları



Şekil 2. B: Birinci basamakta OKİT yapılanlar ve kurtarma tedavisi olarak nakil yapılanlarda aya göre OS oranları

Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar

SS-59 Referans Numarası: 102

SPLENİK MARGİNAL ZON LENFOMA HASTALARINDA PERFORMANS DURUMU, PROGNOSTİK SKORLAMA, SAĞKALIM İLİŞKİSİ: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Esra Turan Erkek, Güven Yılmaz, Ayşe Nilgün Kul, Yıldız İpek

Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi, Hematoloji Kliniği

Giriş: Splenik Marginal Zon Lenfoma (SMZL) tüm lenfoid malignitelerin %2'sini oluşturan, indolen seyirli B lenfoid malignitedir(1). Median tanı yaşı 69, yıllık insidansı 0.13/10000 olup, >70 yaş, erkek cinsiyet ve beyaz ırkta sıklığı artma eğilimindedir (2). Nadir ve yavaş seyirli bir lenfoma alt tipi oluşu nedeniyle spesifik bir tanı veya prognostik belirteci bulunmamaktadır. The Intergruppo Italiano Linfomi (IIL) prognostik indeks (3) ve Splenic Marginal Zone Lymphoma Study Group (SMZLG) prognostik indeks(4) gibi prognostik skorlamalar farklı lenfoma çalışma grupları tarafından düzenlendiyse de, klinik pratikte yaygın kullanılmamaktadır.

Ülkemizde çok merkezli güncel SMZL epidemiyolojik çalışması bulunmadığından, SMZL hastalarımızın demografik özellikler, komorbidite, performans, prognostik skorlama ve sağ kalım ilişkisini sunuma değer bulduk.

Metod: Bu retrospektif çalışmada 2013-2021 yılları arasında Dr.L.Kırdar Kartal Şehir Hastanesi hematoloji bölümüne başvuran 22 SMZL hastasının verileri incelendi. Performans değerlendirmeye yönelik olarak ECOG, prognoza yönelik IIL ve SMZLG prognostik belirteçleri, hastalık parametreleri ve komorbid hastalıklar ile birlikte sağ kalıma etkinlik açısından değerlendirlmiştir. Genel sağkalım Kaplan-Meier yöntemi kullanılarak tahmin edildi, sağkalımdaki fark log-rank testi kullanılarak hesaplandı. Değişkenlerin genel sağkalım üzerinde etkileri tek değişkenli Cox regresyon metodu ile incelendi. Sürekli değişkenler (medyan ve çeyrekler arası aralık) olarak ifade edildi. Genel sağkalım iki yönlü %95 güven aralığı (GA) ile medyan değer olarak sunuldu. P <0,05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Klinik veriler IBM SPSS sürüm 23.0 kullanılarak analiz edildi.

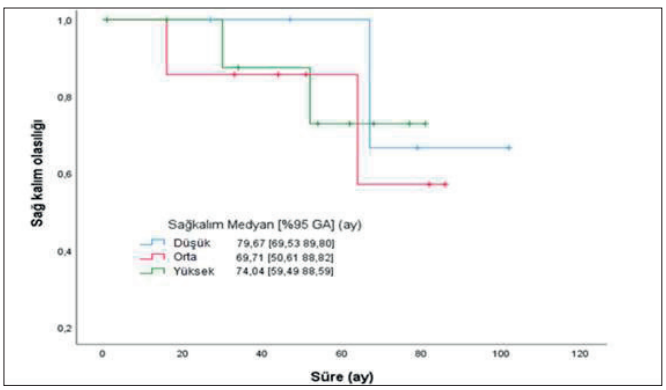
Bulgular: Hastaların demografik, laboratuar, performans, prognostik ve komorbidite özellikleri tablo -1'de sunuldu. Olgularda yaş, cinsiyet, evre, klinik değerleri, ECOG, IIL, SMZLG Prognostik index parametreleri ve eşlik eden hastalıklara sahip olmaları genel sağkalım süresi üzerinde istatistiksel olarak anlamlı etkilerinin olmadığı gözlendi (p>0,05).Hastaların genel sağ kalım medyan süresi 84,91 ay (95% GA 71,27 – 98,56 ay) olduğu gözlendi. IIL prognostik skorlaması uygulandığında, genel sağkalım süresi düşük riskli bireylerde medyan 79,67 ay, orta risklilerde 69.71 ay, yüksek risklilerde 74.04 ay saptandı; risk grupları arasında istatistiksel anlamlı fark gözlenmedi(logrank p=0.862) (Şekil 1) SMZLG prognostik skorlaması ile düşük riskli grup median sağkalım süresi 83,75 ay, orta risklilerde 73,4 ay, yüksek riskli grupta 64,0 ay saptandı. Sağkalım süreleri riske göre azalmış olsa da istatistiksel anlamlı fark gözlenmedi (log rank p=0.960) (Şekil-2).

Tartışma ve Sonuç: Çalışmamızda hastaların medyan tanı yaşının 63 olup, SMZL beklenen tanı yaşından daha genç hasta popülasyonuna dikkati çekmektedir. Gerek hastaların çoğunluğunun kadın oluşu, gerek HCV(+) hastaların grubun sadece %4.5'unu oluşturması diğer dikkate değer farklılıklardır. Hastalarımızın IIL ve SMZLG risk skorlamalarına göre gruplanarak sağkalım değerlendirmesinde anlamlı farklılık saptanmamasında; az sayıda hasta verisinin değerlendirilmesi yanında, ECOG performans skoru 0-1 olan, iyi performanslı hastalar arasında karşılaştırma yapılmasının da rol oynadığını düşünmekteyiz.Ek olarak SMZL prognozunu daha iyi öngördürebilecek, daha detaylı ve yaygın kullanılabilecek skorlamalara ihtiyaç bulunmaktadır.

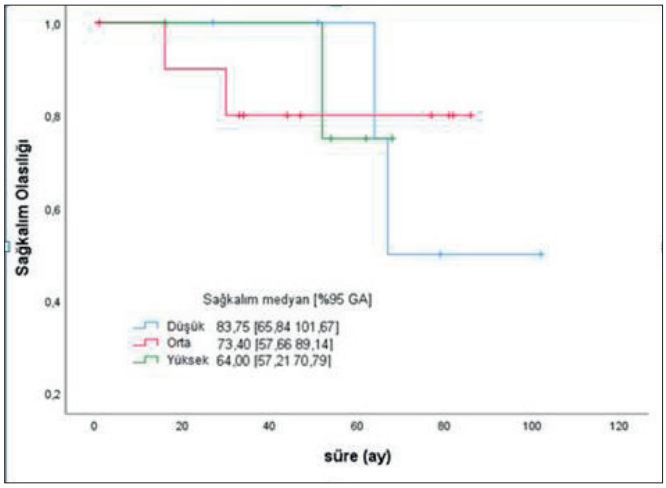
Anahtar Kelimeler: Splenik Marginal Zon Lenfoma, IIL Prognostik Skorlama, SMZLG prognostik indeks

Kaynaklar

1. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, France: IARC Press; 2008.
2. Liu L, Wang H, Chen Y, Rustveld L, Liu G, Du XL. Splenic marginal zone lymphoma: a population-based study on the 2001-2008 incidence and survival in the United States. Leuk Lymphoma. 2013 Jul;54(7):1380-6. doi: 10.3109/10428194.2012.743655. Epub 2012 Nov 26. PMID: 23101590
3. Arcaini L, Lazzarino M, Colombo N,et al; Integruppo Italiano Linfomi. Splenic marginal zone lymphoma: a prognostic model for clinical use. Blood. 2006 Jun 15;107(12):4643-9. doi: 10.1182/blood-2005-11-4659. Epub 2006 Feb 21. PMID: 16493005.
4. Montalbán C, Abraira V, Arcaini L, et al; Splenic Marginal Zone Lymphoma Study Group. Risk stratification for Splenic Marginal Zone Lymphoma based on haemoglobin concentration, platelet count, high lactate dehydrogenase level and extrahilar lymphadenopathy: development and validation on 593 cases. Br J Haematol. 2012 Oct;159(2):164-71. doi: 10.1111/bjh.12011. Epub 2012 Aug 24. Erratum in: Br J Haematol. 2013 Sep;162(6):864. Iannito, Emilio [corrected to Iannitto, Emilio]. PMID: 22924582.



Şekil 1. The Intergruppo Italiano Linfomi (IIL) prognostic index grupları için genel sağkalım grafiği



Şekil-2 SMZLG prognostik indeks grupları için genel sağkalım grafiği

Tablo 1. Hastaların Tanı Sırasında Genel Özellikleri

Tanı yaşı		63 (47-69)
Cinsiyet (K/E) (%)		13/9 (%59.1/ 40.9)
Ekstrahiler LAP (%)		18 (%81.8)
WBC (10^3/µL) (median)		10.7 (5.6-23.2)
Lenfosit (10^3/µL)		6.2 [1.9- 13.4]
Hb (g/dl)		11 (8,7 -12,1)
PLT (10^3/µL)		161.5(128-229)
LDH (U/L)		248.5 (198- 308)
Albumin (g/dL)		4,05 (3.8- 4.3)
ECOG performans skoru	0-1	20 (%90.9)
	2-3-4	2 (%9.1)
The Intergruppo Italiano Linfomi (IIL) n(%)	Low risk	5 (%22,7)
	İntermediate risk	7 (%31,8)
	High risk	10 (%45,5)
SMZLG prognostik index	Low risk	6 (%27,3)
	İntermediate risk	11 (%50)
	High risk	5 (%22,7)
Komorbid Hastalıklar	HT	10 (%45.5)
	DM	7 (%31.8)
	Hipotiroidi	6 (%27.3)
	Solid organ malignite	5 (%22.7)
	HCV	1 (%4.5)
Mortalite n (%)		5 (%22.7)

Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

SS-60 Referans Numarası: 138

50 YAŞ VE ÜZERİ KLASİK HODGKİN LENFOMA HASTALARINDA TEDAVİ YANITLARI, TOKSİSİTELER VE SAĞKALIM

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

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

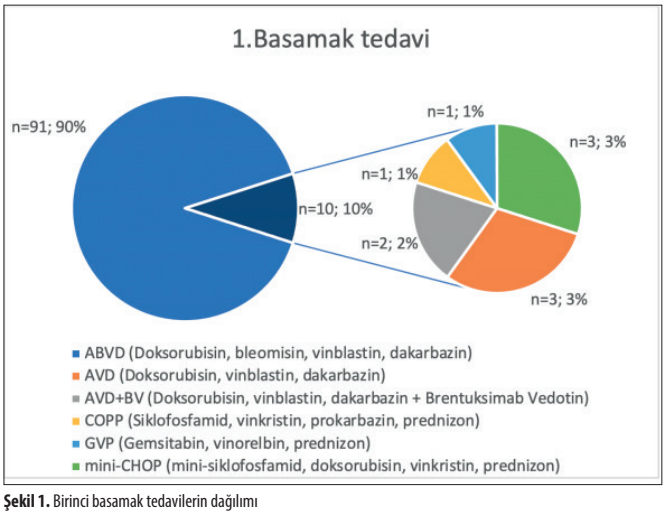
Giriş: Klasik Hodgkin lenfomanın (kHL) prognozu yaşlı hastalarda gençlere göre daha kötüdür. Yaşlı hastalarda geleneksel tedavinin toleransı azalır, tedaviye bağlı toksisite ve ölüm daha sık görülür. kHL hastalarının 5 yıllık genel sağkalımı %86,6 iken, yaşlı hastalarda bu oran %57,5'tir.

Amaç ve Yöntem: 1999-2020 yılları arasında tanı almış, >50 yaş kHL hastalarının, demografik, histopatolojik, klinik, laboratuvar özellikleri, erken evrede German Hodgkin Study Group (GHSG), ileri evrede Uluslararası Prognostik Skor (IPS)-3 ve IPS-7'ye göre prognoz belirlenmesi, ECOG (Doğu Kooperatif Onkoloji Grubu) performans skalası (PS), Kümülatif Hastalık Derecelendirme Skoru (CIRS), Charlson Comorbidity Index (CCI), Adult Comorbidity Evaluation-27 (ACE-27) değerleri, tedavi yanıt ile toksisiteleri, sağkalım ve sağkalıma etki eden faktörlerin geriye dönük incelenmesini ve yaş grupları arasında karşılaştırma yapmayı amaçladık.

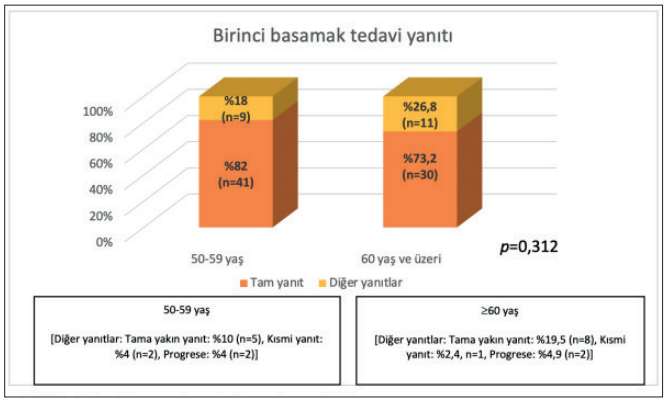
Bulgular: Toplam 101 hasta çalışmaya dahil edildi. 52 hasta 50-59 yaş arasında, 49 hasta ise >60 yaş idi. 62 hasta (%61,4) erkek ve en yaygın histolojik alt tip mikst sellülerdi (%58,4). Hastaların 54'ü (%53,5) ileri evre, 16'sı (%15,8) erken evre favorable, 31'i (%30,7) erken evre unfavorable hastalığa sahipti. 61 hastada (%60,4) B semptomu mevcuttu (Tablo 1). ECOG PS, CIRS, CCI ve ACE-27 skorları >60 yaş grubunda, 50-59 yaşa göre anlamlı olarak daha yüksekti (Tablo 2). 50-59 yaş arası hastaların tamamı birinci basamakta ABVD alırken, >60 yaş hastaların %79'u ABVD almıştı (Şekil 1). Birinci basamakta ABVD alan, 50-59 yaş arası hastaların %82'si, >60 yaş hastaların %73,2'si tedaviye tam yanıtlıydı (p=0,312) (Şekil 2). IPS-7 değeri 0-3 olanlarda 1.basamak ara değerlendirme tam yanıt oranları (%71,8), IPS-7 değeri 4-7 olanlardan (%42,9) daha yüksekti (p=0,028). 71 hastaya (%70,3) tam doz tedavi uygulanabilmişken, 30 hastada (%29,7) doz azaltma ihtiyacı olmuştu, doz azaltımına ihtiyaç duyulan hasta yüzdesi >60 yaş hastalarda %38,8 iken, bu oran 50-59 yaş grubunda %21,2 idi (p=0,053) (Tablo 3). 50 hastada (%49,5) 3.-4. derece hematolojik toksisite, 15 hastada (%14,9) 3.-4. derece hematolojik olmayan toksisite saptandı, yaş grupları arasında hematolojik ve hematolojik olmayan toksisiteler açısından fark yoktu (sırasıyla, p=0,369, p=0,127) (Tablo 3). >60 yaş grubunda hiçbir hastaya otolog kök hücre destekli yüksek doz kemoterapi (OKHD-YDK)/allojenik hematopoetik kök hücre transplantasyonu (AHKHT) yapılmamışken, 50-59 yaş grubunun %15,4'üne (n=8) OKHD-YDK, %1,9'una (n=1) AHKHT, %1,9'una (n=1) OKHD-YDK+AHKHT uygulanmıştı (p=0,004). Transplantasyon yapılan ve yapılmayan hastalar arasında genel sağkalım açısından anlamlı fark yoktu (p=0,069). Çok değişkenli analizde, lenfositi ≤600/mm3 olan hastalarda progresyon riski, B semptomu olanlarda mortalite riski daha fazla saptandı (sırasıyla p=0,002, p=0,012). Birinci basamak tedaviye yanıtsız olanlarda progresyon riskinin daha yüksek olduğu, yaşı >60, CIRS >3 olanlarda genel sağkalımın daha düşük olduğu görüldü (sırasıyla p<0,001 p=0,001, p=0,038) (Şekil 3). Takipte 26 hastanın (%25,7) öldüğü, en sık ölüm nedenin ise tedavi komplikasyonları (n=7) olduğu görüldü. İkincil malignite saptanan 5 hastanın 3'ünün bu malignitelerden öldüğü tespit edildi.

Sonuç: Çalışmamızda yaş, komorbidite ve performans durumlarına göre bireysel tedavi seçimi ve doz azaltımı sayesinde >60 yaş hastalarda tedavi yanıtları ve toksisiteleri 50-59 yaş grubundaki hastalarla benzer olmasının yanında, istatistiksel olarak anlamlı olmasa da, >60 yaş hastalarda doz azaltımına ihtiyaç duyan hastaların yüzdesi daha yüksek bulundu. Birinci basamak tedaviye yanıt daha uzun progresyonsuz sağkalım ile ilişkiliydi. Ayrıca nakil olan hastalar olmayan hastalara göre daha uzun sağkalıma sahipti, ancak iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Yaşlı ve yüksek CIRS'lı hastalarda ise daha düşük sağkalım oranı saptandı.

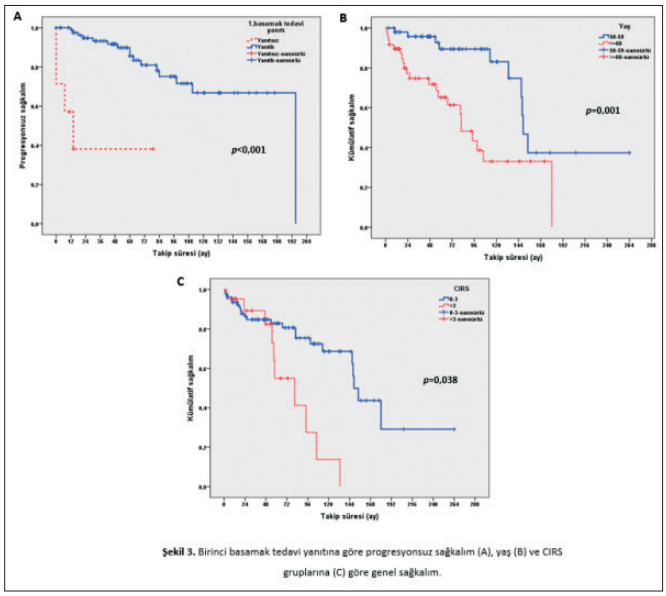
Anahtar Kelimeler: Hodgkin Lenfoma (HL), Yaşlı popülasyon, Sağkalım, Toksisite



Şekil 1. Birinci basamak tedavilerin dağılımı



Şekil 2. Birinci basamak tedavi yanıtların dağılımı



Şekil 3. Birinci basamak tedavi yanıtına göre progresyonsuz sağkalım (A), yaş (B) ve CIRS gruplarına (C) göre genel sağkalım

Tablo 1. Tüm hastaların ve hasta gruplarının demografik ve klinik özellikleri

	Toplam		50-59 yaş		≥ 60 yaş		*p* değeri
	%	n	%	n	%	n	
Tüm hastalar	100	101	51,5	52	48,5	49	
Yaş							
Ortanca (aralık)	59 (50-85)		53 (50-59)		66 (60-85)		[a]**<0,001***
Takip süresi							
Ortanca (aralık)	57 (1-264)		71,5 (3-264)		47 (1-180)		[a]**0,017***
Cinsiyet							
Kadın	38,6	39	26,9	14	51	25	[b]**0,013***
Erkek	61,4	62	73,1	38	49	24	
Histoloji							
Nodüler sklerozan	20,8	21	17,3	9	24,5	12	[c]0,634
Mikst selüler	58,4	59	61,5	32	55,1	27	
Lenfositten zengin	5	5	5,8	3	4,1	2	
Lenfositten fakir	2	2	0	0	4,1	2	
Alt tipi yapılamayan	13,9	14	15,4	8	12,2	6	
Evre							
Erken evre *favorable*	15,8	16	19,2	10	12,2	6	[b]0,367
Erken evre *unfavorable*	30,7	31	25,0	13	36,7	18	
İleri evre	53,5	54	55,8	29	51	25	
B semptomu varlığı	60,4	61	65,4	34	55,1	27	[b]0,291
Komorbidite varlığı	65,3	66	48,1	25	83,7	41	[b]**<0,001***

[a]Bağımsız gruplar t testi [b]Pearson ki-kare test [c]Fisher-Freeman-Halton exact test *p<0,05

Tablo 2. Tüm hasta kohortunda ve hasta gruplarında skorlama sistemleri

	Toplam		50-59 yaş		≥ 60 yaş		*p* değeri
	%	n	%	n	%	n	
ACE-27							
2	82,2	83	92,3	48	71,4	35	[b]**0,006***
3	17,8	18	7,7	4	28,6	14	
CCI grup							
1	42,6	43	82,6	43	0	0	[b]**<0,001***
2+	57,4	58	17,4	9	100	49	
CIRS grup							
0-3	78,2	79	86,5	45	69,4	34	[b]**0,037***
>3	21,8	22	13,5	7	30,6	15	
ECOG PS grup							
0-1-2	95,9	94	100	51	91,5	43	[d]**0,049***
3-4	4,1	4	0	0	8,5	4	

[b]Pearson ki-kare test [d]Fisher's exact test [e]Mann-Whitney U test *p<0,05

Tablo 3. Tüm hasta kohortunda ve hasta gruplarında doz modifikasyonları ve toksisite oranları

	Toplam		50-59 yaş		≥ 60 yaş		*p* değeri
	%	n	%	n	%	n	
Doz modifikasyonu							[b]0,053
Tam doz	70,3	71	78,8	41	61,2	30	
Azaltılmış doz	29,7	30	21,2	11	38,8	19	
3.-4. derece hematolojik toksisite	49,5	50	53,8	28	44,9	22	[b]0,369
3.-4. Derece hematolojik olmayan toksisite	14,9	15	9,6	5	20,4	10	[b]0,127

[b]Pearson ki-kare test

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

SS-61 Referans Numarası: 279

RELAPS/REFRAKTER MARJİNAL ZON LENFOMA'DA İBRUTİNİB TEDAVİSİ: TEK MERKEZ DENEYİMİ

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

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

Marjinal zon lenfomalar (MZL) post-germinal merkez marjinal zon B hücrelerinden köken aldıkları için bu ismi almış bir non-Hodgkin lenfoma grubudur. Dünya Sağlık Örgütü lenfoid neoplazi sınıflamasında üç ana başlıkta değerlendirilmektedir [1]. Bunlar; ekstranodal MZL (MALT lenfoma), splenik MZL, nodal MZL'lerdir. İbrutinib Amerikan İlaç ve Gıda Dairesi (FDA) tarafından anti-CD20 tedavi sonrası nüks etmiş MZL'lerde tedavi için onay almış olmakla birlikte halihazırda ülkemizde bu endikasyonda geri ödeme kapsamında olmadığından kullanım deneyimi kısıtlıdır. Biz bu çalışmada endikasyon dışı onam yolu ile ibrutinib kullanan 6 hastamızın verilerini paylaşmak istedik. Çalışmaya alınan 6 hastamızın ortanca yaşı 68 (min: 46 – maks: 84) idi. Hastaların biri nodal, kalan beşi ekstranodal MZL tanısı ile izlenmiştir. Hastaların ikisi ibrutinibi 5. sıra tedavi olarak, kalan dördü rituksimab içeren kemoimmunoterapi sonrası 2. sıra tedavide kullandı. Hastaların 3'ü tedaviye kısmi, 1'i tam yanıt verirken 2'si progresif hastalık ile izlendi. 3 hasta takipte eksitus olurken kalan 3'ünün takipleri devam etmektedir. Bir hastaya santral sinir sisteminde MZL nüksü nedeniyle ibrutinib başlanmış olup 1. ayda hastalık progresyonu nedeniyle, bir hasta agresif lenfomaya transformasyon nedeniyle, bir hasta da ince barsakta hastalık progresyonuna bağlı subileus ve aspirasyon pnömonisi nedeniyle kaybedildi (bkz. Tablo 1). İki hastamızda diyare şeklinde advers reaksiyon görüldü. Relaps/refrakter MZL hastalarında Foy ve ark. tarafından yapılan Faz 2 çalışmasında toplam yanıt oranı %48 izlenmiştir [2]. Bizim 6 hastamızdan 4'ü (%66) ibrutinib tedavisine yanıt vermiştir. Hastalarımızın yalnız

ikisinde diyare izlenmiş olup bu semptom kendiliğinden gerilemiştir. En az bir sıra kemoimmunoterapi almış relaps/refraker marjinal zon lenfoma hastalarında özellikle daha erken sıralarda ibrutinib tedavisi verilmesinin etkili ve güvenli bir tedavi seçeneği olabileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Non-Hodgkin Lenfoma, İbritinib

Kaynaklar

1. Swerdlow S, C.E., Lee Harris N, et al., WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, 4th ed. 2008, Lyon, France: IARC Press.
2. Noy, A., et al., Targeting Bruton tyrosine kinase with ibrutinib in relapsed/refractory marginal zone lymphoma. Blood, 2017. 129(16): p. 2224-2232.

Tablo 1. Hastaların Genel Özellikleri

	Hasta 1	*Hasta 2*	*Hasta 3*	*Hasta 4*	*Hasta 5*	*Hasta 6*
Yaş	64	84	75	46	71	65
Tip	NMZL	ENMZL	ENMZL	ENMZL	ENMZL	ENMZL
Evre	3B	4A	4A	4B	1AE	2A
OKİT	YOK	YOK	YOK	VAR	YOK	YOK
RT	YOK	VAR	YOK	YOK	VAR	VAR
İbrutinib Sıra	5	2	2	5	2	2
En İyi Yanıt	PR	PR	PD	CR	PR	PD
Toksisite	Diyare	Yok	Diyare	Yok	Yok	Yok
İzlem Süre(Ay)	4	10	3	9	8	2
Sağkalım	Exitus (Agresif lenfoma transformasyonu	Sağ	Exitus(Hastalık progresyonu, subileus)	Sağ	Sağ	Exitus (SSS'nde progrese hastalık)

■ Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

SS-62 Referans Numarası: 10

OTOLOG PERİFERİK KÖK HÜCRELERİ TOPLAMAK İÇİN UYGUN ZAMANI BELİRLEMEDE YENİ TAM SAYIMI PARAMETRELERİ KULLANILABİLİR Mİ?

Evin Kocatürk[1], Eren Gündüz[2], Hüseyin Kayadibi[1], Hava Üsküdar Teke[2], Özkan Alataş[1]

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

Giriş: Hematopoietik kök hücre nakli hematolojik malignitelerin tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktaadır. Nakledilecek hematopoietik kök hücreler çoğunlukla periferik kandan aferez yöntemiyle toplanmaktadır. Başarılı bir otolog periferik kan kök hücre nakli için en az 2x106/kg CD34+ hücreye ihtiyaç vardır. Bu miktarda kök hücreyi toplamak için periferik kandaki CD34+ kök hücre miktarı mikrolitrede en az 20 olmalıdır. Mobilizasyon sonrası kök hücre toplamaya başlamak için uygun zaman hastadan hastaya değişir. Bu nedenle kök hücre toplamaya başlamak için uygun zamanının hastanın periferik kanındaki kök hücre sayısına göre belirlenmesi zorunludur. Periferik kandaki kök hücre sayısının belirlenmesinde altın standart akım sitometri ile CD34+ hücre konsantrasyonunun ölçülmesidir. Ancak bu yöntem hem maliyetli hem de zaman alıcı bir işlemdir. Sysmex XN 1000 (Sysmex Corporation, Kobe, Japan) otomatik tam kan sayımı analizörlerinde floresan akım sitometrisi yöntemi ile, WDF (WBC differential) kanalında nötrofillerden ayrı olarak immatür granülositler (IG), WNR (white cell nucleated) kanalında ise çekirdekli eritrositler (NRBC) sayılır. IG metamiyelositlerin, miyelositlerin ve promiyelositlerin toplamı olarak ifade edilir, NRBC ise eritropoietik aktivitedeki artışı yansıtır. Bu çalışmada rutin tam kan sayımı parametreleri içinde yer alan IG ve NRBC sayısı ve oranları ile periferik CD34+ hücre sayısını karşılaştırarak, bu parametrelerin kök hücre toplama zamanını belirlemede kullanılabilirliğini değerlendirmeyi amaçladık.

Materyal ve Metod: Çalışmaya Ekim 2018-Mart 2020 arasında mobilizasyon yapılan ve mobilizasyon başarısızlığı gözlenmeyen 86 hasta dahil edildi. Hasta verileri geriye dönük olarak değerlendirildi. Periferik kan CD34+ hücre sayıları akım sitometri (Becton Dickinson Biosciences FACS Calibur, California,US) ile tespit edilen hastaların aynı gün alınan numunelerinde Sysmex XN 1000 (Sysmex Corporation, Kobe, Japan) analizörü ile tam kan sayımı analizleri yapıldı. Periferik CD34+ hücre sayımı için kabul edilen 20/μL cut-off değerine göre periferik CD34+ hücre sayısı ≤ 20/μL hastalar grup 1, diğerler hastalar ise grup 2 olarak ayrıldı. IG oranı, IG sayısı x 100 / Lökosit sayısı, NRBC oranı da NRBC sayısı x 100 / Eritrosit sayısı formülü kullanılarak hesaplandı.

Sonuçlar: Çalışmamıza dahil edilen 86 hastanın yaş ortanca değeri 56 yıl idi. Hastaların %48,8'i kadındı. Tanılar MM (n=56), NHL (n=18), HL (n= 8), plazma hücreli lösemi (n= 2), amilodioz (n= 1) ve multipl plazmositom (n=1) idi. Mobilizasyon rejimleri siklofosfamid+ G-CSF (n=55), DHAP + G-CSF (n=7), ICE + G-CSF (n=12), hyperCVAD + G-CSF (n=5), plerixafor + G-CSF (n=2), G-CSF (n= 4) ve etoposid + G-CSF (n=1) olarak dağılım gösterdi. Grupların tanımlayıcı özellikleri ve tam kan sayımı sonuçları karşılaştırmalı şekilde Tablo 1'de gösterildi. Tam kan sayımı parametrelerinden sadece IG oranı, NRBC oranı ve NRBC sayısında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark bulundu (sırasıyla P< 0,001, P= 0,011 ve P= 0,012). IG oranı, NRBC oranı ve NRBC sayısı ile periferik CD34+ hücre sayısı arasında istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı pozitif yönlü korelasyon saptandı (Tablo 2). Çok değişkenli logistic regresyon analizi ile oluşturulan indeksin formülü -1.7 + (IG%x 0.12) + (NRBC%x 2) iken cut-off değeri sıfır idi. Oluşturulan indeks ve tam kan sayımı parametrelerinin tanısal doğruluğunu belirlemek amacıyla yapılan ROC analizinde elde edilen EAA'lar Tablo 3'te gösterildi. Buna göre tanısal doğruluğu en yüksek olan parametre 0.766 (0.665 – 0.867) EAA ile yeni geliştirilen indeksti (Şekil 1). Bu indeksin sıfır cut-off değeri ile sensitivitesi %76 ve spesifitesi %72 idi.

Tartışma: Sonuç olarak tam kan sayımı parametrelerinden geliştirilen bu yeni indeks kök hücre toplama zamanını belirlemede kullanılabilir. Daha fazla hasta verisi kullanılarak yapılacak çok merkezli çalışmalar ile bu sonuçların doğrulanması gerekir.

Anahtar Kelimeler: Hematopoietik kök hücre nakli, CD34, mobilizasyon, tam kan sayımı

Tablo 1. Grupların tanımlayıcı özellikleri ve tam kan sayımı sonuçları

	Grup 1 (n=32)	Grup 2 (n=54)	P
Periferik CD34+ (/μL)	13 (10-15)	49 (29-101)	<0,001
Yaş (yıl)	58 (48-65)	56 (48-63)	0,734
Cinsiyet (K/E)	15/17	27/27	0,779
Kilo (kg)	71 ± 14	81 ± 17	0,007
Hemoglobin (g/dL)	10 ± 1,2	10 ± 1,6	0,731
Hematokrit (%)	31 ± 4,2	31 ± 5,0	0,996
MCV (fL)	89 ± 7,1	88 ± 6,4	0,347
MCH (pg)	30 ± 2,9	30 ± 2,3	0,669
MCHC (%)	33 ± 1,4	34 ± 1,4	0,372
Lökosit (10^3/μL)	9,29 (4,55-12,71)	7,95 (3,81-14,11)	0,456
Nötrofil (10^3/μL)	7,98 (3,34-10,59)	5,68 (2,40-11,2)	0,286
Lenfosit (10^3/μL)	0,47 (0,27-1,12)	0,53 (0,32-0,85)	0,943
Monosit (10^3/μL)	0,95 (0,53-1,46)	1,02 (0,68-1,77)	0,655
Eozinofil (10^3/μL)	0,04 (0,02-0,11)	0,05 (0,02-0,12)	0,710
Bazofil (10^3/μL)	0,03 (0,01-0,06)	0,01 (0,02-0,04)	0,682
Platelet (10^3/μL)	37 (26-78,5)	58 (30-87,75)	0,218
IG oranı (%)	8,4 (6,75-10,63)	12,75 (9,95-16,23)	<0,001
IG (10^3/μL)	0,62 (0,49-1,26)	0,97 (0,4-1,7)	0,472
NRBC oranı (%)	0,1 (0-0,28)	0,25 (0,01-0,73)	0,011
NRBC (10^3/μL)	0,01 (0-0,02)	0,02 (0,01-0,05)	0,012
İndeks	-0,39 (-0,66-0,09)	0,41(-0,04-1,35)	<0,001

Mann-Whitney U testi veya Student's *t*-testi kullanıldı.

SÖZEL BİLDİRİLER

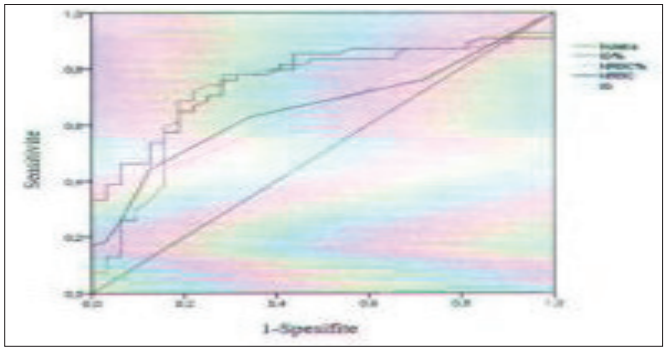
Tablo 2. Tam kan sayımı parametreleri ile periferik CD34+ hücre sayısı arasındaki korelasyon

		IG%	IG	NRBC%	NRBC
Periferik CD34+	r	0,418	0,245	0,383	0,438
	P	<0,001	0,023	<0,001	<0,001

pearman korelasyon testi kullanıldı.

Tablo 3: ROC analizi

Parametre	EAA (95% CI)	P
İndeks	0,766 (0,665-0,867)	<0,001
IG%	0,732 (0,619-0,845)	<0,001
NRBC%	0,663 (0,550-0,775)	0,005
NRBC	0,660 (0,546-0,774)	0,006
IG	0,547 (0,419-0,674)	0,473



Şekil 1. Parametrelere ait ROC eğrileri

SÖZEL BİLDİRİLER

■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

SS-63 Referans Numarası: 104

MULTİPL MYELOMLU HASTADA OKHN KARARINDA KAPSAMLI GERİATRİK TESTLERİN ROLÜ VE ZAMANLAMASI NE OLMALIDIR? PROSPEKTİF ANALİZ

Kübra Durmuş Demirel[1], Zübeyde Nur Özkurt[2], Rana Tuna Doğrul[3], Lale Aydın Kaynar[2], Zeynep Arzu Yeğin[2], Berna Göker[3], Münci Yağcı[2]

[1]Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı
[2]Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı
[3]Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Geriatri Bilim Dalı

Amaç: Multipl Myelom (MM)'da yüksek doz tedavi ve otolog kök hücre nakli (OKHN) ciddi komorbiditesi olmayan, yüksek performans skoruna sahip, 65 yaş altı hastalara standart olarak önerilmektedir (1, 2). İndüksiyon tedavisi öncesi OKHN adayı hastanın belirlenmesi gerekliliği yanısıra tedavi sonrasında iyi ya da kötü yönde performans değişebilmektedir (3) İndüksiyon tedavisi sonrası performans durum değişikliğine yol açabilecek durumların tespiti, hastaların yeni tanı aşamasında nakle uygunluğunun ve biyolojik yaşın belirlenebilmesinde yol gösterici olabilir. Bu çalışmada yeni tanı MM hastalarında indüksiyon tedavisi öncesi ve sonrası yapılan performans, komorbidite skorları ve kapsamlı geriatrik değerlendirmeler arası farklılık ve indüksiyon tedavisi ile düzelen performans durumuna etkili olabilecek faktörlerin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışma Eylül 2018- Eylül 2020 tarihleri arasında tek merkezli ve prospektif olarak yapıldı. Yeni MM tanısı almış ve henüz indüksiyon tedavisi başlanmamış, 50 yaş ve üzeri, 37 hasta çalışmaya ardışık olarak alındı. Hastalara yeni tanı aşamasında ve 4 kür indüksiyon kemoterapisi sonrası performans durum değerlendirmesi ve kapsamlı geriatrik değerlendirme yapıldı. Performans durumunda düzelmeye etkili olan faktörlerin belirlenmesi için hastalar KPS'ye göre performansta düzelme olan ve olmayanlar olmak üzere iki gruba ayrıldı: İlk grup performansı düzelen veya iyi performansını koruyan hastalar, ikincisi ise performansı kötüleşen veya düzelme gösteremeyen hastalardan oluştu.

Bulgular: Kapsamlı geriatrik değerlendirme sonuçları yaş kategorisi ve test zamanlamasına göre Tablo 1 ve 2'de; performans değişikliğine etkili olabilecek faktörlerin analizi Tablo3'te verilmiştir. 65 yaş ve üzerinde kırılganlık daha sık olup 50-64 yaş arası hastalarda da İMWG'ye göre %10.5, Fried'e göre %27.8'i kırılgan saptandı. 50-80 yaş aralığında hastalarda indüksiyon sonu değerlendirmelerde toplamda 11 hastanın (%40.7) performans durumu bazale göre değişiklik gösterdi. Performans durumunda düzelme olmayan grupta CIRS-G≥5 olması ve malnütrisyon anlamlılık düzeyine yakın olacak şekilde daha sıktı. Tedavi öncesi de kırılgan olan hastaların performans durumunda düzelme ihtimali daha düşük bulundu. Komorbidite nedeniyle 2'den fazla ilaç kullanan ve renal tutulumu olanlarda performans durumunda iyileşme beklentisi anlamlı olarak düşüktü. Tedavi sonunda performans durumu iyileşen hastalar arasında ise kemik tutulumu olanlara daha sık rastlandı.

Sonuç: Yeni tanı konmuş 50 yaş ve üzeri MM hastalarında indüksiyon tedavisi sonrası hastaların geriatrik değerlendirme ve performans durumlarının iyi veya kötü yönde değişebildiğini gösterdik. Bu nedenle de OKHN adayı olup olmadığının kararında, indüksiyon tedavi sonrası performans ve geriatrik testlerin tekrar değerlendirmesi yararlı olabilir. Bunun yanı sıra tedavi öncesi yapılan kapsamlı geriatrik değerlendirmeler ile kırılgan saptanan hastalar, özellikle de renal yetmezliği olan veya komorbiditeleri nedeniyle ikiden fazla ilaç kullanan hastalarda indüksiyon sonunda performans düzelme beklentisi daha düşüktür. Bu sonuçlar hastaların tanı anında nakil adayı olup olamayacağının ön görülebilmesi veya kimi hastalarda indüksiyon sonu tekrar değerlendirme gerekliliği açısından önem taşımaktadır.

Anahtar Kelimeler: Multipl Myelom, kapsamlı geriatrik değerlendirme, yaşlı hasta, otolog kök hücre nakli

Kaynaklar

1. Cohen YC, Zuckerman T, Yeshurun M, Perez G, Magen H, Henig I, et al. Efficacy and safety of autologous hematopoietic cell transplantation in elderly patients with multiple myeloma: a retrospective national multi-site cohort study. Annals of hematology. 2017;96(2):271-8.
2. Rosko A, Giralt S, Mateos MV, Dispenzieri A. Myeloma in Elderly Patients: When Less Is More and More Is More. American Society of Clinical Oncology educational book American Society of Clinical Oncology Annual Meeting. 2017;37:575-85.
3. Mian H, Pond GR, Tuchman SA, Fiala MA, Wildes TM. Geriatric assessment and quality of life changes in older adults with newly diagnosed multiple myeloma undergoing treatment. Journal of geriatric oncology. 2020.

Tablo 1. 65 yaş altı ve 65 yaş ve üzeri hastalarda kırılganlık

Değerlendirmeler ve grupları		50-64 yaş n (%)	65 yaş ve üzeri n (%)
Fried kırılganlık ölçeği	Dinç	3 (16.7)	1 (5.6)
	Hafif kırılgan	10 (55.6)	4 (22.2)
	Kırılgan	5 (27.8)	13 (72.2)
IMWG skoru	Dinç	4 (21)	2 (11.1)
	Hafif kırılgan	13 (68.4)	5 (27.8)
	Kırılgan	2 (10.5)	11 (61.1)

Tablo 2. Hastaların tamamında indüksiyon tedavisi öncesi ve sonrası performans, komorbidite skorlamaları ve kapsamlı geriatrik test skorlarının karşılaştırılması

	Tedavi öncesi ortanca (en az-en çok)	Tedavi sonrası ortanca (en az-en çok)	p korelasyon	p fark
ECOG	1 (0-3)	1 (0-2)	0.02	A.D.
KPS	80 (50-100)	80 (50-90)	0.324	A.D.
HCT-CI	3 (0-6)	2 (0-5)	0.001	A.D.
CIRS-G	7 (0-16)	4 (0-15)	0.001	A.D.
MMSE	28 (9-30)	29 (23-30)	0.04	A.D.
GDS	2 (0-8)	2 (0-10)	0.02	A.D.
Katz GTYA	6 (1-6)	6 (2-6)	0.002	0.03
EGYTA	7 (1-8)	8 (3-8)	0.01	A.D.
MNA-SF	10 (3-14)	11 (7-14)	0.232	A.D.
Hand grip	19.2 (8.5-42)	18 (10.7-36)	0.001	A.D.
4.6 metre yürüme süresi (saniye)	9.6 (3.7-57)	7 (2.3-22)	0.004	0.04
Vücut ağırlığı (kg)	70 (45-110)	71.5 (48-111)	0.001	0.01
Fried kırılganlık ölçeği	2.5 (0-4)	2 (0-4)	0.05	A.D.
IMWG skoru	1 (0-5)	1 (0-3)	0.001	0.09

A.D.: anlamlı değil

Tablo 3. Kırılganlık ve hedef organ tutulumunun performans durumunda düzelmeyle ilişkisi

		Performansta düzelme olan n (%)	Performansta düzelme olmayan n(%)	p
Fried kırılganlık ölçeği	Dinç Hafif kırılgan Kırılgan	3 (20.0) 8 (53.3) 4 (26.7)	0 (0) 4 (40.0) 6 (60.0)	0.05
IMWG skoru	Dinç Hafif kırılgan Kırılgan	5 (31.2) 10 (62.5) 1 (6.2)	0 (0) 7 (70.0) 3 (30.0)	0.02
Anemi	Yok Var	4 (25.0) 12 (75.0)	5 (50.0) 5 (50.0)	A.D.
Renal tutulum	Yok Var	13 (81.3) 3 (18.7)	2 (20.0) 8 (80.0)	0.002
Kemik tutulumu	Yok Var	2 (12.5) 14 (87.5)	5 (50) 5 (50)	0.03
Hiperkalsemi	Yok Var	13 (81.5) 3 (18.5)	9 (90) 1 (10)	A.D.

A.D.: anlamlı değil

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

SS-64 Referans Numarası: 96

TREC/KREC KOPYA SAYILARININ OTOİMMÜN HASTALIKLARDA ARAŞTIRILMASI: İTP VE HASHİMOTO TİROİDİTİ ÖRNEKLERİ

Özge Şahin Kimyon[1], Didem Altındirek[2], Emre Durcan[3], Tuğrul Elverdi[4], Hülya Yılmaz[5], Gizem Şentürk[6], Özden Hatırnaz Ng[6], Yuk Yin Ng[7], Mustafa Sait Gönen[3], Müge Sayitoğlu[2], Muhlis Cem Ar[4]

[1]İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı
[2]İstanbul Üniversitesi, Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı
[3]İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı
[4]İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı
[5]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı
[6]Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı
[7]İstanbul Bilgi Üniversitesi, Mühendislik ve Doğa Bilimleri Fakültesi, Genetik ve Biyomühendislik Bölümü

Giriş ve Amaç: Otoimmünite, organizmanın kendi öz antijenlerine karşı oluşan immün yanıt olarak tanımlanmaktadır. Otoimmün hastalıkların patogenezinde rol oynayan T ve B lenfosit ilişkili immün mekanizmalara yönelik güncel çalışmalarda, T lenfosit gelişimini gösteren "*T cell receptor excision circle* (T hücre reseptörü eksizyon halkası-TREC)" ve B lenfosit gelişimini gösteren "*Kappa-deleting recombination excision circle* (Kappa-delesyon rekombinasyon eksizyon halkası-KREC)" adı verilen belirteçlerin rol oynadığı ileri sürülmüştür. Çevresel kandaki T lenfosit TREC kopya sayısı, timüste olgunlaşmasını tamamlayan yeni T lenfosit üretiminin; B lenfosit KREC kopya sayısı ise, kemik iliğinde olgunlaşmasını tamamlayan yeni B lenfosit düzeyinin dolaylı bir göstergesi olarak kabul edilmektedir. Çalışmamızın temel hedefi iki otoimmün hastalık grubunda [immün trombositopeni (İTP) ve Hashimoto tiroiditi (HT)] çevresel kan TREC ve KREC kopya sayısının sağlıklı kontrollerle karşılaştırılması ve hastalık seyri ile TREC ve KREC düzeyleri arasındaki ilişkinin incelenmesidir.

Hastalar ve Yöntem: Bu çalışmaya Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Endokrinoloji Bilim Dalı Polikliniğinden takipli 45 HT ve Hematoloji Bilim Dalı Polikliniğinden takipli 10 İTP tanılı hasta ile bilinen herhangi bir kronik hastalığı olmayan, benzer yaş ve cinsiyette 39 sağlıklı gönüllü dahil edildi. 18 yaşın altında olan, lenfosit düzeyini etkileyecek ilaç kullanan, < 4 hafta öncesine kadar akut faz yanıtı yüksek olan ve çalışmaya katılmak için onam vermeyen katılımcılar çalışma dışında bırakıldı. Hasta ve kontrol grubundaki bireylerin çevresel kan örneğinden kantitatif polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yöntemi ile TREC ve KREC kopya sayısı ölçüldü. Buna ek olarak HT tanılı hastalarda, lenfosit alt gruplarının analizi amacıyla çevresel kan örneğinden akış sitometri çalışıldı.

Bulgular: Çalışmaya 45 HT, 10 İTP tanılı hasta ile 39 sağlıklı gönüllü olmak üzere toplamda 94 kişi dahil edildi. TREC düzeyleri açısından, HT, İTP grubu ve sağlıklı kontroller arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı (p= 0,684). KREC düzeyleri açısından ise HT, İTP grubu ve sağlıklı kontroller arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptandı. Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucu anlamlılığın HT tanılı hasta grubundaki KREC düzeyinin; İTP tanılı hasta grubu ve kontrol grubuna göre daha yüksek olmasından kaynaklandığı saptandı (her ikisi için; p< 0.001). HT ve İTP hasta grubu "otoimmün kohort" olarak birleştirildiğinde; kontrol grubu ile TREC ve KREC düzeyi açısından karşılaştırılma yapıldı. Otoimmün kohort ve kontrol grubu arasında TREC düzeyleri açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (p=0,483). Ancak otoimmün kohort ve kontrol grubu arasında KREC düzeyleri açısından fark istatistiksel olarak anlamlı idi (p=0,001). Alt grup analizlerinde cinsiyet yönünden alt gruplar arasında TREC ve KREC düzeyleri açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. "5 yılın altında" ve "5 yıl ve üzerinde" HT tanılı hastaların karşılaştırmasında TREC düzeylerinin benzer (p=0,868); KREC düzeylerinin hastalık süresi "5 yıl ve üzeri" olan grupta anlamlı olarak daha düşük (p=0,046) olduğu görüldü. HT'li hastalarda KREC kopya sayısı ile HT hastalarının çevresel kan lenfosit sayısı ve CD19+ lenfosit oranı pozitif korele saptandı.

Sonuç: KREC ve TREC otoimmün hastalıkların oluş mekanizması anlaşılması ve tedavi etkinliğinin takibi açısından önemli veriler sağlayabilir. Çalışmamızda İTP hastalarında belirgin değişiklik görülmemesine karşın HT hastalarında KREC düzeylerinin yüksek olduğu; ancak özellikle uzun süreli hastalık halinde bu düzeylerin düşme eğilimine girdiğini gösterdik. İTP grubunda belirgin değişiklik görülmeme nedeni söz konusu hasta sayısının azlığı, İTP hastalığının heterojen yapısı ve hastaların çalışma esnasında olmasa da daha önce steroid kullanmış olmaları üzerinden açıklanabilir. Daha homojen ve çok sayıda hasta ile sonuçların doğrulanmasına gereksinim vardır.

Anahtar Kelimeler: TREC, KREC, İTP, Hashimoto Tiroiditi

Kaynaklar

1. Akoğlu T, Ar MC, Patıroğlu T, Al E. Hematologlar için İmmunoloji. Akoğlu T, Ar MC, Patıroğlu T, editors. Vol. 97. 2016.
2. Hazenberg MD, Verschuren MCM, Hamann D, Miedema F, Dongen JJM Van. T cell receptor excision circles as markers for recent thymic emigrants : basic aspects , technical approach , and guidelines for interpretation. J Mol Med. 2001;79:631–40.
3. Duszczyszyn DA, Beck JD, Antel J, Lapierre Y. Altered naive CD 4 and CD 8 T cell homeostasis in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis : thymic versus peripheral (non-thymic) mechanisms. Clin Exp Immunol. 2005
4. Levy-mendelovich S, Kaplinsky C, Schushan IE, Lev A, Aviner S, Miskin H, et al. Quantification of specific T and B cells immunological markers in children with chronic and transient ITP. Pediatr Blood Cancer. 2017;(December 2016):2–7.
5. Mahtab S, Kar P, Saha S, Sreenivas V, Sottini A, Imberti L, et al. Central immune tolerance of T and B cells in patients with idiopathic hypoparathyroidism, T1D, and autoimmune thyroiditis. J Endocr Soc. 2019
6. Zelm MC Van, Szczepan T, Burg M Van Der. Replication history of B lymphocytes reveals homeostatic proliferation and extensive antigen-induced B cell expansion. J Exp Med. 2007;204(3):645–55.
7. Serana F, Chiarini M, Zanotti C, Sottini A, Bertoli D, Bosio A, et al. Use of V (D) J recombination excision circles to identify T- and B-cell defects and to monitor the treatment in primary and acquired immunodeficiencies. J Transl Med. 2013;11

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

SS-65 Referans Numarası: 97

HEMATOLOJİK MALİGNİTELİ HASTALARDA COVID-19 AŞI YANITLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Şeyma Yıldız[1], Emine Merve Savaş[1], Zübeyde Nur Özkurt[1], Özlem Güzel Tunçcan[2], Zeynep Arzu Yeğin[1], Kayhan Çağlar[3], Nurdan Köktürk[4], Gonca Erbaş[5], Gülendam Bozdayı[3], Münci Yağcı[1]

[1]Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı
[2]Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı
[3]Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
[4]Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı
[5]Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı

Giriş ve Amaç: Hematolojik malignitesi olan hastaların COVID-19 enfeksiyonu için risk taşıdığı bilinmektedir. Aşı, COVID-19'un yayılımı, morbidite ve mortalitesinin önlemesinde en etkili araçtır. Hematolojik maligniteli hastalarda aşılara zayıf yanıt verme potansiyeli bilinmektedir. Bu hastalarda COVID-19 aşılarına yanıt açısından da dezavantajlı olabileceği öngörülmekle birlikte literatürde yeterli veri henüz bulunmamaktadır. Bu çalışmada merkezimizde takipli hematolojik maligniteli hastalarda aşılama sonrası COVID-19 antikor yanıtını ve buna etkili olabilecek faktörleri araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmaya polikliniğimizde takip edilen, Sinovac veya BioNTec ile 2 doz COVID-19 aşısı olan ve 2. dozdan itibaren en az 1 ay geçen, 100 hematolojik maligniteli hasta ardışık olarak dahil edildi. CMIA yöntemiyle virüsün spike proteininin (S1) reseptör bağlayan bölgesine karşı gelişen antikorlar (SARS-CoV-2 Ig G antikor) tıbbi viroloji laboratuvarı tarafından çalışıldı. 50 AU/ml ve üzeri sonuçlar pozitif kabul edildi.

Bulgular: Çalışmada 46 kadın (%46), 54 erkek (%54) toplam 100 hastanın sonuçları analiz edildi. Hastaların ortanca yaşı 62 (23-82) idi. 88 hastaya (%88) Sinovac, 12 hastaya BioNTech (%12) COVID-19 aşısı yapıldığı görüldü. Hasta serisinde ikinci doz aşıdan sonra geçen süre ortalama 75 (±32) gündü. 81 hastada (%81) antikor testi pozitif ve ortanca antikor düzeyi 862.8 (54-40000) AU/ml olarak tespit edildi. BioNTech COVID-19 aşısı yapılan hastalarda, Sinovac yapılan hastalara göre antikor titresi anlamlı olarak daha yüksek saptandı (5689.9 ve 559.1 AU/ml; p=0.003). Hastaların hematolojik hastalık tanılarına göre ve komorbiditelerine göre aşı yanıtları Tablo 1 ve 2'de verilmiştir. Buna göre kronik lenfositik lösemi (KLL) hastalarında diğer hastalıklara göre daha düşük ortanca antikor düzeyi saptandı. Eşlik eden Tip 2 DM olan hastalarda, diğer ko-morbiditelere göre daha sık aşı yanıtsızlığı saptandı (p=0.013). Tedavi almakta olan hastalarda, tedavisiz izlenen hastalara göre aşı yanıtsızlığı anlamlı olarak daha sıktı (%28.5 ve %9.8; p=0.017). Bruton kinaz (BTK) inhibitörü, anti CD20 monoklonal antikor (MoAb), BCL-2 inhibitörü aktif olarak tedavide kullanılan hastalarda antikor yanıtı oluşmadığı gözlendi. Malign hematolojik hastalıklarda tedavi basamağı sayısı arttıkça aşı yanıtsızlığı sıklığının arttığı saptandı (Tablo 3), (p=0.001).

Sonuç: Hematolojik malignitesi olan hastalarda, özellikle de hepatit B aşısı uygulamalarından edinilen verilere benzer şekilde COVID-19 aşı yanıtsızlığı da sık saptanmıştır. Sağlıklı Türk popülasyonunda Sinovac aşısının uygulandığı faz3 çalışmada aşı antikor yanıtı %89.7 bulunmuş iken çalışmamıza ait hematolojik maligniteli hasta serisinde %78.4 bulunmuştur. Aşı yanıtsızlığı KLL başta olmak üzere aktif tedavi alan lenfoproliferatif hastalıklarda, 2 veya daha fazla sıra tedavi alan hastalarda daha sık saptanmıştır. Hematolojik maligniteli hasta popülasyonunda aşı yanıtsızlığı için yüksek riskli hastanın belirlenmesi, etkili aşılara ve aşılama takvimlerine öncelik verilmesi, aşılamada mümkün olduğunca tedavisiz dönemin seçilmesi, alternatif aşılara yönelinmesi gibi yöntemler seçilerek, COVID-19 enfeksiyonu sıklığı ve şiddeti azaltabilir. Bu çıkarımları destekleyen prospektif çok merkezli çalışmalara gereksinim vardır.

Anahtar Kelimeler: Hematolojik malignite, Sinovac, BioNTec, COVID-19 aşı yanıtı

Kaynaklar

1. Katrin Herzog Tzarfati, Odit Gutwein, Arie Apel 1, Naomi Rahimi-Levene, Maya Sadovnik, Lotem Harel, Patricia Benveniste-Levkovitz, Adina Bar Chaim, Maya Koren-Michowitz BNT162b2 COVID-19 vaccine is significantly less effective in patients with hematologic malignancies Am J Hematol. 2021 Jun 29. doi: 10.1002/ajh.26284.
2. Georgia McCaughan, Pietro Di Ciaccio, Michelle Ananda-Rajah et al. COVID-19 vaccination in haematology patients: an Australian and New Zealand consensus position statement Intern Med. 2021 May;51(5):763-768.
3. Walsh EE, Olmer L, Shemer-Avni Y, et al. Safety and immunogenicity of two RNA-based Covid-19 vaccine candidates. N Engl J Med. 2020; 383:2439-2450.
4. Vijenthira A, Gong IY, Fox TA, et al. Outcomes of patients with hematologic malignancies and COVID-19: a systematic review and metaanalysis of 3377 patients. Blood. 2020;136:2881-2892.
5. Passamonti F, Cattaneo C, Arcaini L, et al. Clinical characteristics and risk factors associated with COVID-19 severity in patients withhaematological malignancies in Italy: a retrospective, multicentre, cohort study. Lancet Haematol 2020;7:e737-e745.
6. Efficacy and safety of an inactivated whole-virion SARS-CoV-2 vaccine (CoronaVac): interim results of a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial in Turkey Mine Durusu Tanriover, Hamdi Levent Doğanay, Murat Akova et al. Lancet 2021;17;398(10296):213-222.

Tablo 1. Hematolojik malignite gruplarına göre COVID-19 aşısı antikor yanıtı

Tanı	n (%)	Antikor Yanıtı Pozitif n (%)	Antikor Yanıtı Negatif n (%)	Antikor Titresi AU/ml (Ortanca Değer (min-max))
Myelodisplastik Sendrom	5 (5)	5 (100)	0 (0)	904.5 (212.4-1900.8)
Hodgkin Lenfoma	3 (3)	3 (100)	0 (0)	2808.2 (313.6-6872)
Non-Hodgkin Lenfoma	19 (19)	18 (94.7)	1 (5.3)	710.8 (98-40000)
Kronik Myeloproliferatif Hastalık	32 (32)	27 (84.3)	5 (15.7)	719.2 (63.5-40000)
Akut Lösemi	7 (7)	5 (71.4)	2 (28.6)	2333.3 (251.2-18338.1)
Plazma Hücre Diskrazisi	21 (21)	15 (71.4)	6 (28.6)	1545.7 (161-40000)
Kronik Lenfositik Lösemi	13 (13)	8 (61.5)	5 (38.5)	148.7 (54-2268.8)

Tablo 2. Komorbidite kategorilerine göre COVID-19 aşısı ile antikor yanıtı

Komorbidite	n (%)	Antikor Yanıtı Pozitif n (%)	Antikor Yanıtı Negatif n (%)	p değeri
Renal Yetmezlik	10 (10)	9 (90)	1 (10)	0.403
Otoimmun Hastalık	6 (6)	5 (83.3)	1 (16.7)	0.813
Obtsruktif Akciğer Hastalığı	11 (11)	9 (81.8)	2 (18.2)	0.873
Aterosklerotik Kalp Hastalığı	22 (22)	17 (77.2)	5 (22.8)	0.715
Hipertansiyon	41 (41)	30 (73.1)	11 (26.9)	0.147
Tip 2 Diyabetes Mellitus	24 (24)	15 (62.5)	9 (37.5)	0.013
Konjestif Kalp Yetmezliği	5 (5)	3 (60)	2 (40)	0.251

Tablo 3. Tedavi sırasına göre COVID-19 aşısı ile antikor yanıtı

Tedavi Sırası	n(%)	Antikor Yanıtı Pozitif n (%)	Antikor Yanıtı Negatif n(%)	p değeri
1	61 (71.7)	52 (85.2)	9 (14.8)	0.001
2	14 (16.4)	11 (78.5)	3 (21.5)	
>2	10 (11.9)	3 (30)	7 (70)	

Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

SS-66 Referans Numarası: 297

ALLOGENEİK NAKİLDE MUTLAK LENFOSİT SAYISI VE TOPLAM ATG DOZU İLİŞKİSİNİN SAĞKALIMA ETKİSİ: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Nigar Rüstamlı[2], Abdülkadir Erçalışkan[1], Tuğrul Elverdi[1], Selin Küçükyurt Kaya[1], Tuba Özkan[1], Damla Ortaboz[1], Umut Yılmaz[1], Ayşe Salihoğlu[1], Ahmet Emre Eşkazan[1], Şeniz Öngören[1], Muhlis Cem Ar[1], Teoman Soysal[1]

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

Giriş: ATG miktarı ve karşılaştığı lenfosit miktarını temsil eden mutlak lenfosit sayısı (MLS) arasındaki ilişkinin kök hücre nakli sağkalım analizlerinde anlamlı yeri olduğu önceki çalışmalarda gösterilmiş olmakla beraber, halen MLS e göre ATG doz hesabı rutine girmemiştir. Düşük MLS, bazı çalışmalarda yüksek nakile bağlı ölüm, geç immun toparlanma ve azalmış toplam sağkalım ile ilişkiliyken; bazılarında yüksek MLS artmış akut GvHH ile ilişkili olduğu görülmüştür. Kiloya göre ve hastalık riski, hazırlık rejimi, verici HLA uyumu ve komobiditeyi gözönünde bulundurarak ATG doz hesabı yaptığımız merkezimizde kümülatif ATG dozu ile MLS nin sağkalım parametrelerine etkilerini inceledik.

Yöntem: 1993-2000 arasında merkezimizde allogeneik nakil olan ve hazırlık rejimi / GvHH profilaksisinin bir parçası olarak ATG alan tüm hastaların dosyaları retrospektif şekilde incelenmiştir.

Sonuç: Nakile ilişkin genel bilgiler Tablo1 de verilmiştir. Toplam 38 hasta nakil sürecinde ATG almıştır, 19 tanesi aplastik anemi tanısıyla nakil olmuştur ve kök hücre kaynağı olarak kemik iliği tercih edilmiştir. Kalan 19 hasta ise değişik hematolojik maligniteler sebebiyle nakil olmuştur, sadece bir tanesi tam uyumlu akraba vericiden nakil olmuştur; kalan 17 hastada ise akraba dışı donor kullanılmıştır; hepsinde periferik kök hücre tercih edilmiştir. Tüm hastalar GvHH profilaksisi olarak siklosporin + metotreksat almıştır. Hasta sayısı yeterli olmaması sebebiyle çok değişkenli analizle anlamlı sonuç alınamamıştır. Tüm grup incelendikten sonra hastalık biyolojisi, hazırlık rejimi, kök hücre kaynağı ve kullanılan ATG tipi tamamen farklı olması sebebiyle malign ve aplastik anemi grubu ayrı olarak incelenmiştir. Her iki grupta, tek değişkenli analizde akut ve kronik GvHH insidansı ile cinsiyet,hastalık, hazırlık rejimi, verici tipi, ATG dozu, -3. Ve 0. Gün MLS arasında bir ilişki saptanmamıştır. 2 AML ve bir T-ALL tanılı hasta graft yetersizliği sebebiyle kaybedilmiştir, 4 hastada erken dönemde nakile bağlı ölüm gerçekleşmiştir (enfeksiyon); iki hasta biri erken, diğeri geç nüks sebebiyle vefat etmiştir. Malign grupta 1 yıllık GRFS %26, 2 yıllık GRFS %14 bulunmuştur. Tek değişkenli analizde, değişik günlerde MLS, ATG dozu ve diğer parametreler ile toplam sağkalım, GRFS ve nüks arasında ilişki saptanamamıştır.

Tartışma: Farklı hazırlık rejimleri, heterojen hasta-hastalık ve risk grupları, değişik ATG uygulama şemaları MLS ve ATG dozuna bağlı sağkalım analizini zorlaştırmaktadır. Daha büyük hasta sayıları içeren ve daha homojen gruplarda çok değişkenli analiz yöntemlerinin yapıldığı çalışmalar yönlendirici

olacaktır. Lenfosit sayısına göre ATG doz ayarlamasının yapıldığı homojen gruplardaki prospektif çalışmalar beklenmektedir.

Anahtar Kelimeler: anti timosit globulin, graft versus host hastalığı, kök hücre transplantasyonu

Kaynaklar

1. Soiffer et al. Prospective, Randomized, Double-Blind, Phase III Clinical Trial of Anti-T-Lymphocyte Globulin to Assess Impact on Chronic Graft-Versus-Host Disease-Free Survival in Patients Undergoing HLA-Matched Unrelated Myeloablative Hematopoietic Cell Transplantation. J Clin Oncol. 2017 Dec 20;35(36):4003-4011. doi: 10.1200/JCO.2017.75.8177.
2. Heelan F et al. Does Lymphocyte Count Impact Dosing of Anti-Thymocyte Globulin in Unrelated Donor Stem Cell Transplantation? Biol Blood Marrow Transplant. 2020 Jul;26(7):1298-1302. doi: 10.1016/j.bbmt.2020.02.026.
3. Shiratori S et al. T. High lymphocyte counts before antithymocyte globulin administration predict acute graft-versus-host disease. Ann Hematol. 2021 May;100(5):1321-1328. doi: 10.1007/s00277-020-04347-1.
4. Kennedy VE et al. Optimizing Antithymocyte Globulin Dosing for Unrelated Donor Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation Based on Recipient Absolute Lymphocyte Count. Biol Blood Marrow Transplant. 2018 Jan;24(1):150-155. doi: 10.1016/j.bbmt.2017.08.029.
5. Woo GU, Hong J, Kim H, Byun JM, Koh Y, Shin DY, Kim I, Yoon SS. Preconditioning Absolute Lymphocyte Count and Transplantation Outcomes in Matched Related Donor Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation Recipients with Reduced-Intensity Conditioning and Antithymocyte Globulin Treatment. Biol Blood Marrow Transplant. 2020 Oct;26(10):1855-1860. doi: 10.1016/j.bbmt.2020.06.005.

Tablo 1.

HASTA (N=38)			
Yaş (Median, Iq25-75)			52 (26-48)
Cinsiyet	Erkek (N, %)		21, %55
	Kadın (N, %)		17, %45
Tanı	AML (N, %)		5, %13
	MDS (N, %)		5, %13
	NHL (N, %)		6, %16
	AA (N, %)		19, %50
	DİĞER (N, %)		3, %8
Nakil Özellikleri	Kök hücre kaynağı	PKH vs Kİ (N, %)	22 (%57) vs 16 (%43)
	RIC vs MAC (N, %)		17 (%45) vs 21 (%55)
	R vs UR (N, %)		19 (%50) vs 19 (%50)
	M vs MM (N, %)		7 (%18) vs 31 (%31)
	Verici Cinsiyet	Kadın->erkek vs diğer(N, %)	7, %18 vs 31, %82
	Kan grubu	Major uyumsuz (N, %)	10, %26
		Minor uyumsuz (N, %)	9, %23
		Uyumlu (N, %)	18, %47
ATP Tipi	at vs tavşan (N, %)		16, %42 vs 22, %58
Kümülatif ATG Dozu,mg (Median, IQ25-75)			2370, 1200-5520
-3. Günde Lenfosit Sayısı,/mm3 (Median, IQ25-75)			60, 0-200
0. Günde Lenfosit Sayısı,/mm3 (Median, IQ25-75)			0, 0-100
GvHH	Akut	genel (N, %)	16, %42
		grade 2-4 (N, %)	16, %42
	kronik	genel (N, %)	8, %21
		ekstensif/tedavi gerektiren (N, %)	4, %10
Nüks (N, %)			5, %13
Ölüm (N, %)			15, %39

SS-67 Referans Numarası: 15

SPLENİK MARJİNAL ZON LENFOMALI HASTALARDA UYGULANAN TEDAVİ MODALİTELERİNİN PROGNOZA ETKİSİ

Erkam Kocaaslan[1], Tayfur Toptaş[2], Asu Fergün Yılmaz[2], Işık Atagündüz[2], Tülin Tuğlular[2]

[1]Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi / İç Hastalıkları
[2]Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi / İç Hastalıkları / Hematoloji

Giriş: Splenik marjinal zon lenfoma (SMZL) nadir görülen yavaş seyirli bir Hodgkin dışı lenfoma (HDL) alt tipidir. Hastalığın nadir olması ve yavaş seyir göstermesi hastalığın yönetimini ve standart tedaviyi belirlemeyi zorlaştırmaktadır. Kemoimmünoterapiyi de içeren sistemik tedavi splenektominin alternatifleri arasındadır. Özellikle tekli rituksimab uygulaması düşük toksisiteyle birlikte iyi tedavi oranlarına sahiptir.

Amaç: Çalışmamızın birincil sonlanım noktası birinci basamak tedavinin bir sonraki tedaviye kadar geçen süre üzerine ve genel sağkalım üzerine etkisini incelemek. İkincil sonlanım noktası prognostik skorlamaların genel sağkalım ve bir sonraki tedaviye kadar geçen süreler üzerindeki etkisinin karşılaştırılmasıdır.

Yöntem: Çalışmaya on sekiz yaş ve üstü splenik marjinal zon lenfoma tanısı alan, hasta takip dosyalarında en az, aldıkları tedaviler, tedavilerin başlangıç tarihi, progresyon tarihi kaydedilmiş olan hastalar dahil edildi. Çalışma geriye dönük ve kesitsel sağkalım çalışması olarak planlandı. Sağkalım analizleri Kaplan-Meier yöntemi ile, grup karşılaştırmaları log-rank testi ile ve sağkalım analizlerinde çok değişkenli analiz Cox-regresyon analizi ile yapıldı.

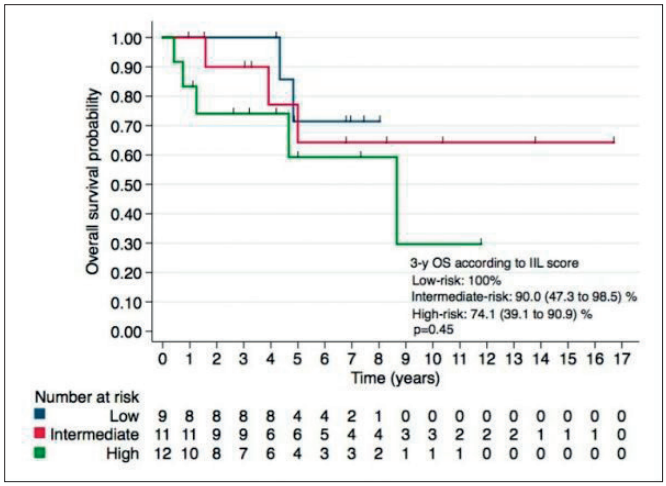
Bulgular: Çalışmamıza alınan 32 hastanın ortanca yaşı 63 yıl idi. Olguların yarısı erkeklerden oluşmaktaydı. Tüm hastaların %40.6'sına tanı anında tedavisiz izlem kararı verilmişti. Beş hastaya ritüksimab (%15.6), dokuz hasta R-CHOP (ritüksimab-siklofosfamid, adriyamisin, vinkristin, prednizolon), beş hastaya splenektomi (%15.6) uygulanmıştı. Hastaların tedavilere göre 3 yıllık genel sağkalım olasılıkları tedavisiz izlem yapılan hastalar için %67.7, ritüksimab monoterapisi alan hastalar için %100, R-CHOP alanlar için %100, ve splenektomi yapılanlar için %100 idi. Tedavisiz izlem yapılan hastalarda ortanca tedaviden bir sonraki tedaviye kadar geçen süre (TTNT) 58 ay (%95 CI: ulaşılamadı-ulaşılamadı), splenektomi yapılan hastalarda 63 ay (%95 CI: 54.4-71.6), R-CHOP alan hastalarda 38 ay (%95 CI: 25.5-50.5), ritüksimab alan hastalarda 30 ay (%95 CI: 1.1-70.8) olarak saptandı. Splenik marjinal zon lenfoma çalışma grubu (SMZLSG) prognostik skorlama sisteminin genel sağ kalıma etkisi değerlendirildiğinde 3 yıllık genel sağkalım düşük risk grubu için %100, orta risk grubu için %84.4, yüksek risk grubu için %60 bulunmuştur. SMZLSG skorlama sistemine göre risk grupları arasında bir sonraki tedaviye kadar geçen süre açısından farklılık incelendiği zaman, düşük risk grubunda ortanca TTNT süresi 59 ay (%95 CI: ulaşılamadı-ulaşılamadı), orta risk grubunda 36 ay (%95 CI: 14-58), yüksek risk grubunda 30 ay (%95 CI: 1.1-62.2) olarak saptandı. IIL skorlama sistemine göre 3 yıllık sağkalım oranlarına baktığımızda düşük risk grubu için %100, orta risk grubu için %90, yüksek risk grubu için %74.1 bulundu. IIL skorlama sistemine göre bir sonraki tedaviye kadar geçen süre incelendiği zaman düşük risk grubunda 58 ay (%95 CI: ulaşılamadı-ulaşılamadı), orta risk grubunda 47 ay (%95 CI: 28.8-64.2), yüksek risk grubunda 30 ay (%95 CI: 1.1-58.9) olarak saptandı.

Sonuç: SMZL tedavi gereksinimi olan olgularda daha progresif bir seyir gösterir. Bu hastalarda beklenen sağkalım ve bir sonraki tedaviye kadar geçen süreler, splenektomi yapılan veya tedavi gereksinimi olmayan hastalara göre daha kısadır. Ritüksimab ve R-CHOP kombinasyon kemoterapilerinin yanıt oranları ve sağkalım beklentileri benzerdir. Sık kullanılan SMZL prognostik skorları gerek TTNT gerekse ilk dört yıl için OS'yi başarıyla öngördürür. Ancak IIL skorlama sistemi, hastaları olduklarından daha yüksek risk grubunda göstermektedir. Her iki skorlama sistemi değerlendirildiği zaman SMZLSG skorlama sistemi IIL'ye göre daha iyi prognostik ayrıştırma yapmaktadır. Ülkemiz için SMZL'nin en önemli enfeksiyöz risk faktörü HBsAg pozitifliğidir.

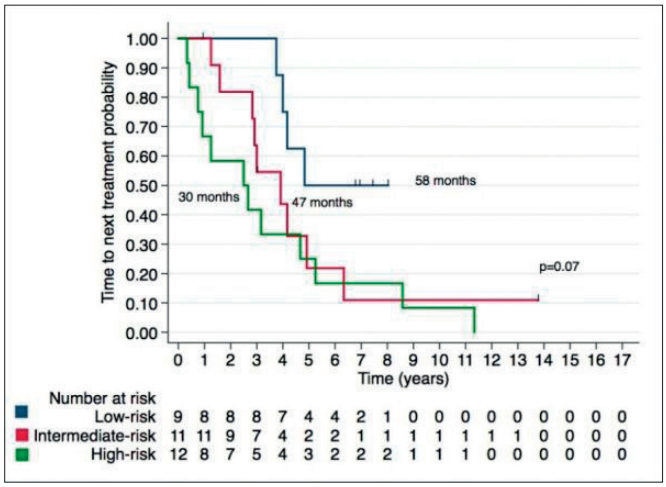
Anahtar Kelimeler: Lenfoma, B hücresi, marjinal zon, sağkalım, splenektomi

Kaynaklar

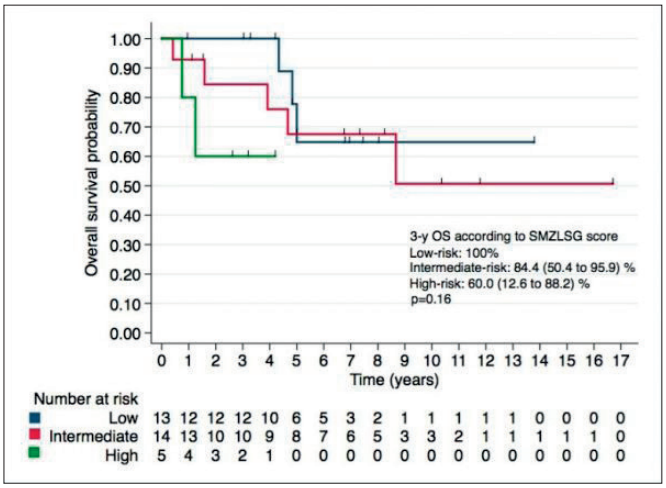
1. Campo, E., et al., The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. Blood, 2011. 117(19): p. 5019-32.
2. Lenglet, J., et al., Long-term follow-up analysis of 100 patients with splenic marginal zone lymphoma treated with splenectomy as first-line treatment. Leuk Lymphoma, 2014. 55(8): p. 1854-60.
3. Zinzani, P.L., The many faces of marginal zone lymphoma. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2012. 2012: p. 426-32.
4. Liu, L., et al., Splenic marginal zone lymphoma: a population-based study on the 2001-2008 incidence and survival in the United States. Leuk Lymphoma, 2013. 54(7): p. 1380-6.
5. Kiel, M.J., et al., Whole-genome sequencing identifies recurrent somatic NOTCH2 mutations in splenic marginal zone lymphoma. J Exp Med, 2012. 209(9): p. 1553-65.
6. Rossi, D., et al., The coding genome of splenic marginal zone lymphoma: activation of NOTCH2 and other pathways regulating marginal zone development. J Exp Med, 2012. 209(9): p. 1537-51.
7. Ruiz-Ballesteros, E., et al., Splenic marginal zone lymphoma: proposal of new diagnostic and prognostic markers identified after tissue and cDNA microarray analysis. Blood, 2005. 106(5): p. 1831-1838.



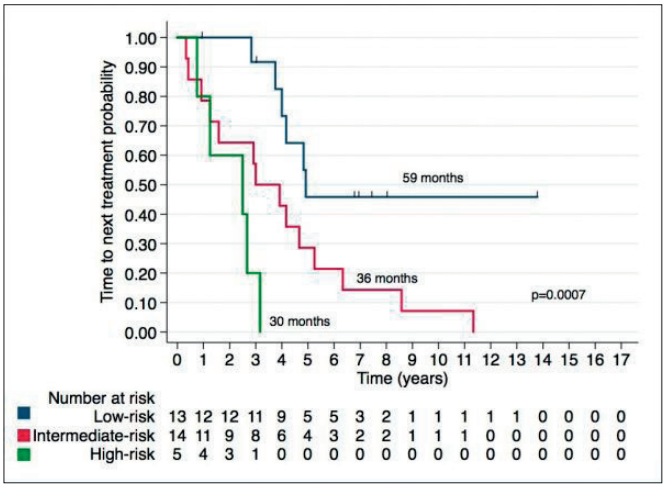
Şekil 1. IIL Skorlama Sistemine Göre Genel Sağkalım



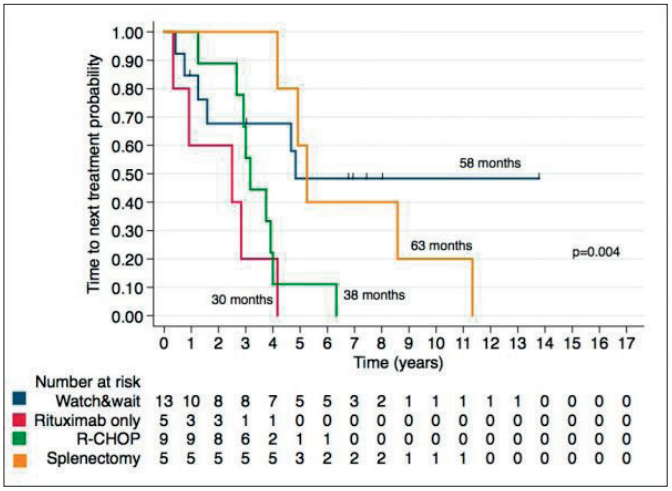
Şekil 2. IIL Skorlama Sistemine Göre TTNT



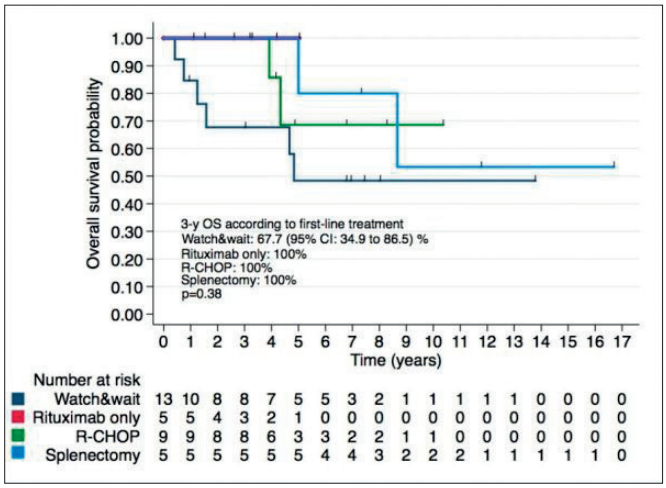
Şekil 3. SMZLSG Skorlamasına Göre Genel Sağkalım



Şekil 4. SMZLSG Skorlamasına Göre TTNT



Şekil 5. Tedavilere Göre TTNT



Şekil 6. Tedavilere Göre Sağkalım

Tablo 1. Demografik ve Klinik Veriler

Değişken	*N*	*Değer*
Yaş, ortanca (aralık)	32	63 (32-83)
Erkek, n (%)	32	16 (50)
B semptomu, n (%)	32	14 (43.8)
Splenomegali, n (%)	32	27 (84.4)
Dalak uzun eksen boyutu cm, ortanca (aralık)	32	193 (100-340)
Dalak indeksi cm3, ortanca (aralık)	32	1124 (400-7040)
PET-BT dalak FDG tutulumu SUVmax, ortanca (aralık)	22	4.4 (2.3-7.7)
PET-BT'de dalak tutulumunun Deauville değeri, ortanca (aralık)	22	4 (1-4)
Ekstrahiler lenf nodu tutulumu, n (%)	32	17 (53.1)
Kemik iliği tutulumu, n (%)	32	31 (96.9)
Kemik iliğinde intrasinüzoidal tutulum, n (%)	32	5 (15.6)
Periferik kan tutulumu, n (%)	32	26 (81.2)

Tablo 2. Laboratuvar Veriler

Değişken	*N*	*Değer*
Lökosit, ortanca (aralık)	32	5.7 (1.5-95.0)
Nötrofil, ortanca (aralık)	32	2.5 (0.3-6)
Lenfosit, ortanca (aralık)	32	2.1 (0.4-88)
Hemoglobin, ortanca (aralık)	32	12.1 (6.7-15.2)
Trombosit, ortanca (aralık)	32	124 (39-341)
Albümin, ortanca (aralık)	32	3.9 (3-5)
LDH, ortanca (aralık)	32	249 (97-1200)
Beta-2 mikroglobulin, ortanca (aralık)	15	2,458 (1,567-26,143)
Eritrosit sedimentasyon hızı, ortanca (aralık)	30	22 (1-120)
HbsAg pozitif, n (%)	29	4 (12.5)
Anti-HCV pozitif, n (%)	29	1 (3.1)
Anti-HIV pozitif, n (%)	29	0 (0)
7q delesyonu, n (%)	32	1 (3.1)

Tablo 3. Tedaviler

Tedavi	*N (%)*
Birinci Basamak	
Tedavisiz izlem	13 (40.6)
Ritüksimab	5 (15.6)
R-CHOP	9 (28.1)
Splenektomi	5 (15.6)
Birinci basamak sonrası ritüksimab idamesi	2 (6.2)
İkinci basamak	
Tedavisiz izlem	25 (78.1)
Ritüksimab	3 (9.4)
R-CHOP	1 (3.1)
Splenektomi	3 (9.4)
Üçüncü basamak	
Tedavisiz izlem	31 (96.9)
Ritüksimab-lenalidomid	1 (3.1)

Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları

SS-68 Referans Numarası: 256

KAZANILMIŞ FAKTÖR 8 VE 9 İNHİBİTÖRÜ OLAN HASTALARDA İMMUNSUPRESİF TEDAVİ ETKİNLİK VE GÜVENİLİRLİĞİ

Derya Koyun[1], Güldane Cengiz Seval[1], Coşkun Yazgan[2], Sinem Civriz Bozdağ[1], Muhit Özcan[1], Pervin Topçuoğlu[1]

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

Giriş ve Amaç: Edinsel faktör inhibitör (FI) otoantikorları oldukça nadir olup, hayatı tehtid eden kanamalara yol açabilir. Çoğu idyopatik olup, otoimmun hastalık, malignite, ilaç ilişkili ve postpartum dönemde gelişebilir.1,2

Kazanılmış inhibitörler genellikle faktör VIII (FVIII)'e karşı gelişmekte olup, diğerleri çok daha nadirdir.[2] Tedavide uzun süreli immunsupresyon ve maliyetli faktör replasmanı uygulanır. Biz bu çalışmada merkezimizde kazanılmış Fİ nedeniyle immunsüpresif tedavi alan hasta sonuçlarını paylaştık.

Hastalar-Method: Çalışmaya 2018-2020 yılları arasında kazanılmış FVIII inhibitörü ile tedavi edilmiş 4 hasta dahil edildi. Hasta dosyaları retrospektif olarak değerlendirildi. İnhibitör titresi modifiye Bethesda testi ile saptandı. >0.6 BÜ/ml olan titre pozitif, >5 BÜ/ml yüksek titreli inhibitör olarak tanımlandı.[3]

İmmunsupresif tedavi uygulanan bu hastalarda Fİ eradikasyon yanıtı, yanıt devamlılık süresi, tedavi ilişili toksisite, kanama kontrolü değerlendirildi. Tam yanıt (TY) normal sınırlarda faktör aktivitesi (%70-140) ve Fİ titresinin saptanmaması, kısmi yanıt (KY) faktör aktivitesinin %30'a kadar görülmesi, Fİ titresinin < 5 BU/ml olması olarak tanımlandı.[4]

Bulgular: Tüm hastalar merkezimize nedeni bilinmeyen kanama, eşlik eden anemi öyküsü ve aPTT uzaması ile başvurdu. Hasta özellikleri, Fİ gelişim nedenleri, Hb, koagülasyon faktör düzeyleri ve kanama bölgesi Tablo 1'de gösterilmiştir. Tüm hastalarda tanıda ANA, antikardiyolipin IG G ve lupus antikoagülan immun belirteçleri negatifti.

Tanıda hastaların 3'ünde ağır (%0.1-0.5), 1'inde orta (%6.2) faktör FVIII eksikliği vardı. Tüm hastalarda tanıda yüksek titreli inhibitör bulunmaktaydı ve aPTT zamanı çok uzundu. Hasta yaşı, altta yatan hastalık, önceki kanama alanı ve şiddeti ve inhibitör düzeylerine göre bireyselleştirilmiş tedavi uygulandı.

1 nolu hastada doğum sonrası gelişmiş hem FVIII hem de FIX; FXI, FXII ye karşı edinsel inhibitör vardı. Tedavide Bonn Malmö (immunadsorbsiyon, metilprednizolon, siklofosfamid, IVIG, FVIII) rejimi verildi. Bonn Malmö bitimi sonrası FVIII %1.7 olurken, aPTT 67.3 sn, FVIII inhibitör 33.3 BÜ'ye geriledi. Siklofosfamid idame tedavisi altındayken sağ el bilek hemartrozu ve kompartman sendromu gelişti. rFVIIa ve aPCC birlikte kullanımı ile hemostaz sağlandı. Takipte 8 kür rituximab ile FIX inhibitörü için TY, FVIII

inhibitörü için KY yanıt elde edildi. Klinik olarak ise kanamaları tamamen düzeldi ve tekrarlamadı. Günümüzde düşük de olsa halen FVIII inhibitörü devam etmektedir. (Şekil 1) Diğer üç hasta 1 mg/kg/gün metilprednizolon ve siklofosfamid (50-100 mg po) ile tedavi edildi. 2. hastada FVIII inhibitörü tedavi ile 2. ayda, 3. hastada ise 1. ayda tamamen düzeldi. Hastalıkları tekrarlamadı. Ancak 3. hasta alttaki akciğer malignitesi nedeni ile 4 ay içinde öldü. 4. hasta yaygın kanama ile başvurdu. Hemostaz kontrolünde rFVIIa ve aPCC kullanıldı. Takipte 1.ayda KY alındı. (FVIII %13.4, Fİ 3.04 BÜ) Hasta mide malignitesi, sepsis nedenli 2.ayda exitus oldu.

Hastalarda tedavi ilişkili herhangi bir yan etki gözlenmedi.

Sonuç: Kazanılmış Fİ olan hastalarda tedavi hedefi kanamayı kontrol altına almak, inhibitör eradikasyonu ve eğer varsa altta yatan hastalığı düzelmektir. Bilinen tedavi seçeneklerinin birbirine üstünlüğü kanıtlanmamıştır.

Çalışmamızda dirençli Fİ olan hastalarda rituximab'ın alternatif bir tedavi seçeneği olduğunu ve hemostaz sağlamada rFVIIa ve aPCC'nin etkinliğini gösterdik. Maligniteye ikincil gelişen Fİ olan hastalarda literatüre benzer olarak kısa sürede yanıt alındı.[5] 4. hastada KY, genel klinik durum bozukluğu nedenli siklofosfamid düzensiz kullanımı ve takip süresi kısalığı nedenli olabilir. Çalışmamızın kısıtlılıklarından biri hasta sayımızın az olmasıdır.

Kanama ve koagülasyon parametre uzaması ile gelen hastalarda Fİ olabileceği düşünülmesi bu nadir görülen hastalık tanısını kolaylaştırabilir. Daha geniş hasta popülasyonunda uzun dönem takip sonuçlarının değerlendirildiği çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: faktör inhibitörü, kanama

Kaynaklar

1. Knoebl P, Marco P, Baudo F, et al. Demographic and clinical data in acquired hemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia Registry (EACH2). J Thromb Haemost 2012;10:622–31.
2. Franchini M, Lippi G. Acquired factor VIII inhibitors. Blood 2008;112:250–5.
3. Peyvandı F, Ettıngshausen C, Goudemand J. New findings on inhibitor development: from registries to clinical studies. Haemophilia (2017), 23, 4–13.
4. Zeitler H, Ulrich-Merzenich G, Hess L, et al. Treatment of acquired hemophilia by the Bonn-Malmo protocol: documentation of an in vivo immunomodulating concept. Blood 2005;105:2287–93.
5. Sallah S, Wan JY. Inhibitors against Factor VIII in Patients with Cancer Analysis of 41 Patients. Cancer 2001; 91:1067-74.

Şekil 1. 1 Nolu Hasta (▽) Bonn Malmö,(▼) rFVIIa ve aPCC, (▽) Rituximab (••••) FIX inhibitör CR yanıt, (•••) FVIII inhibitör PR yanıt.

Şekil 1. FVIII, FIX, aPTT değerlerinin değişimi ve tedavi özeti (1 nolu hasta)

Tablo 1. Hasta Özellikleri

Hasta No	Tanı Yaşı	Cinsiyet	Altta Yatan Neden	Kanama Bölgesi	Hb (g/dl)	aPTT (sn)	Faktör düzeyi (%)	Karışım Testi (sn)	İnhibitör titresi (BU/ml)	Takip süresi & Sonlanım
1	43	K	Postpartum	Diş eti kanaması, tedavi sırası hemartroz	11.8	94.8	FVIII 0.1 FIX 50	61.3	FVIII 100 FIX 13.2	31 ay/ FVIII KY FIX TY
2	70	E	İleri yaş &komorbid hastalıklar	Alt extremitede hematom	10	90.6	FVIII 0.5	40.9	FVIII 7.36	16 ay/ TY
3	76	E	Akciğer Ca	Alt extremite ve kollarda hematom	13.7	62.2	FVIII 6.2	38.6	FVIII 6.76	4 ay/ TY
4	65	E	Mide Ca	Alt exremite, toraks ön duvar, kranial	4,8	152.4	FVIII 0.5	38.4	FVIII 5.76	2.5 ay/ KY

Normal aralık: aPTT sn (25.1-36.5), FVIII % (50-150), FIX %(65-150) Karışım Testi sn (25.1-36.5)

SS-69 Referans Numarası: 196

SİSTEMİK REKOMBİNAN DOKU PLAZMİNOGEN AKTİVATÖRÜ İLE ÇOCUKLARDA TROMBOLİTİK TEDAVİ: ÇOK MERKEZLİ GERİYE DÖNÜK ÇALIŞMA

Emine Zengin[1], Nazan Sarper[1], Arzu Yazal Erdem[2], Işık Odaman Al[3], Melike Sezgin Evim[4], Neşe Yaralı[2], Burcu Belen[5], Arzu Akçay[6], Ayşen Türedi Yıldırım[7], Tuba Hilkay Karapınar[3], Adalet Meral Güneş[4], Sema Aylan Gelen[1], Hale Ören[8], Lale Olcay[5], Birol Baytan[4], Hüseyin Gülen[7], Gülyüz Öztürk[6], Mehmet Fatih Orhan[9], Yeşim Oymak[3], Sibel Akpınar[10], Özlem Tüfekçi[8], Meryem Albayrak[11], Burçak Tatlı Güneş[12], Aylin Canpolat[13], Namık Özbek[2]

[1]Kocaeli Üniversitesi Çocuk Hematolojisi
[2]Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Sağlık Bimleri Üniversitesiankara Şehir Hastanesi Çocuk Hematolojisi
[3]Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Sağlık Bimleri Üniversitesi Behçet Uz Çocuk ve Çocuk Cerrahisi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Çocuk Hematolojisi
[4]Uludağ Üniversitesi Çocuk Hematolojisi
[5]Başkent Üniversitesi Çocuk Hematolojisi
[6]Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Çocuk Hematolojisi
[7]Celal Bayar Üniversitesi Çocuk Hematolojisi
[8]Dokuz Eylül Üniversitesi Çocuk Hematolojisi
[9]Sakarya Üniversitesi Çocuk Hematolojisi
[10]Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Sağlık Bimleri Üniversitesi Kanuni Sultan Süleyman Araştırma ve Uygulama Hastanesi Çocuk Hematolojisi
[11]Kırıkkale Üniversitesi Çocuk Hematolojisi
[12]Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Sağlık Bimleri Üniversitesi Tepecik Araştırma ve Uygulama Hastanesi Çocuk Hematolojisi
[13]Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Araştırma Uygulama Hastanesi

Giriş: Yenidoğan ve çocuk yoğun bakımındaki gelişmelere bağlı olarak çocuklarda tromboz sıklığı artmaktadır. Arteriyel ve derin ven trombozunda (DVT) ölüm oranları %4-9 ve %2'dir. Kraniyal ve intrakardiyak trombozda ise ölüm oranları daha yüksektir (1,2). Rekombinant doku plazminojen aktivatörü (rtPA) 1990'lı yıllardan beri yenidoğanlarda ve çocuklarda endikasyon dışı kullanılmaktadır (3).

Amaç: Geriye dönük çok merkezli bir çalışma ile çocuk hematoloji uzmanlarının sistemik rtPA kullanımı ile ilgili deneyimlerinin ortaya konması

Gereç ve Yöntem: Türkiye'deki tüm pediatrik hematoloji merkezlerine olgu sorgulama formları internet aracılığıyla gönderildi. On üç merkez çalışmaya katıldı. Tıkanan damar, altta yatan hastalık, sistemik rtPA tedavisinin dozu, uygulama süresi, eşzamanlı uygulanan antikoagülan tedavi ve tedavi yanıtı değerlendirildi. Tam pıhtı erimesi (TPE), kısmi pıhtı erimesi (KPE) ve kanama art sorunları kaydedildi. Düşük doz (DD) rtPA tedavisi 0,01-0,06 mg/kg/saat, yüksek doz (YD) 0,1-0,5 mg/kg/saat olarak tanımlandı. Majör kanama, herhangi bir intrakraniyal veya retroperitoneal kanama, hemoglobinde 2 g/dL'den fazla düşüşle sonuçlanan ya da Uluslararası Tromboz ve Hemostaz Derneği kanama ölçeği tarafından transfüzyon gerektiren veya ölüme yol açan kanama, minör kanama ise hemoglobin düşüşüne neden olmayan, damar yolu yerinde sızıntı veya minör epistaksis, hematom, hematüri, melena olarak tanımlandı.

Bulgular: 2005-2019 yılları arasında ortanca yaşı 5 yıl (1 gün-17,75 yıl) olan 54 hastanın 55 tromboz atağı değerlendirildi. İntrakardiyak tromboz (n=16), DVT (n=15), inme dışı arteriyel tromboz (n=14), pulmoner tromboemboli (n=6) ve inme (n=4) olguları bildirildi. Hastaların ve rtPA tedavilerinin özellikleri tablo 1'de gösterildi. İntrakardiyak ve inme dışı arter trombozu olan hastalar, DVT, inme ve PE olanlardan daha gençti (p:0,001). Hastaların %36,4'ünde santral venöz kateter, %18,2'sinde enfeksiyon ve %12,7'sinde malignite vardı (Tablo 1). Trombüs tanısından rtPA başlangıcına kadar geçen süre ortanca 12 saat (2-504) saptandı; bu süre inme, inme olmayan arteriyel tromboz ve intrakardiyak tromboza kıyasla DVT ve PE'de anlamlı olarak daha uzundu (p=0,024). Atakların %63,6'sında rtPA tedavisinden önce heparin başlanmıştı. Atakların 22'sine DD ve 33'üne YD rtPA uygulanmıştı. DD rtPA kullanılan atakların %90'ında, YD rtPA kullanılan atakların %36'sında eş zamanlı antikoagulan kullanılmıştı (p=0,0001). DD ve YD rtPA infüzyonlarının toplam süresi, sırasıyla ortanca 30 saat (2-120) ve 18 saat (2-120) idi (p=0,044). YD alan 33 hastanın 20'sinde günde 6 saatten daha uzun süre rtPA uygulanmıştı (tablo 2) ve bu hastaların yarısında TPE olurken 6 minör ve bir major kanama gözlenmişti. YD uygulanan

hastalardan, tekrarlanan 6 saatlik günlük uygulamalar ve toplam 6 saatten kısa süre rtPA uygulanan toplam 13 hastanın sadece ikisinde TPE olmuştu ve iki minör kanama görülmüştü. Kanama nedeniyle kaybedilen hasta yoktu; ölümcül olmayan majör ve minör kanama oranları DD rtPA için sırasıyla %12,5, %16,7 ve YD rtPA için %3,2, %25,8 idi (tablo 3). rtPA infüzyonlarının sonunda, atakların sırasıyla %32,7'sinde TTE ve %49'unda KPE elde edildi. İntrakardiyak trombozda, trombolizis en başarılı bulunmuştu. YD'a ve DD rtPA uygulaması karşılaştırıldığında tedavi başarısı ve kanama art sorunları ilişkili bulunmadı (p>0,05).

Sonuç: Geriye dönük çalışma olması nedeniyle uygulamalar olgular arasında farklılık göstermektedir. Uygulamalar ile ilgili öneri ortaya koymak güçtür. Burada ölümcül kanama görülmemekle birlikte, günde 6 saatten uzun ve 2 mg/saatten yüksek YD kullanımı güvenli olmayabilir. Sistemik trombolitik tedavi, yüksek riskli trombozu olan çocuklarda, deneyimli hematologlar tarafından kullanılırsa organ ve yaşam kurtarabilir. rtPA'nın doğru endikasyonda, gecikmeden kullanılması, hastaların klinik olarak ve görüntülemelerle tedavi yanıtı ve kanama yönünden yakın izlemi gereklidir.

Anahtar Kelimeler: sitemik trombolitik tedavi rekombinat doku plazminojen aktivatörü

Kaynaklar

1. Tarango C, Manco-Johnson MJ. Pediatric Thrombolysis: A Practical Approach. Front Pediatr 2017;5:260.
2. Monagle P, Adams M, Mahoney M, Ali K, Barnard D, Bernstein M, Brisson L, David M, Desai S, Scully MF, Halton J, Israels S, Jardine L, Leaker M, McCusker P, Silva M, Wu J, Anderson R, Andrew M, Massicotte MP. Outcome of pediatric thromboembolic disease: a report from the Canadian Childhood Thrombophilia Registry. Pediatr Res 2000;47:763-766.
3. Ansah DA, Patel KN, Montegna L, Nicholson GT, Ehrlich AC, Petit CJ. Tissue Plasminogen Activator Use in Children: Bleeding Complications and Thrombus Resolution. J Pediatr 2016;171:67-72.e1-2.

Tablo 1. Sistemik doku plazminojen aktivatörü kullanan hastaların ve tedavilerinin özellikleri

	İntrakardiyak tromboz n=16	Derin venöz tromboz n=15	İnme dışı arteryel tromboz n=14	Pulmoner tromboembolizm n=6	İnme n=4	p
Cins Erkek/Kadın	7/9	7/8	5/9	4/2	2/2	0,799
Yaş, ortanca (aralık)	3y(15gün-17,75y)	15y(1gün-17y)	0,6y(1gün-17y)	15y(5y-17y)	11,5y(2,5y-13,5y)	**0,001**
Tromboz yeri	7 sağ atrium 3 sağ ventrikül 3 sol ventrikül 2 sol atrium 1 aort ve mitral kapak	Juguler, subklavyen, aksiller, vena cava inferior, vena porta, iliyac, renal	5 alt ekstremite 4 üst ekstremite 2 koroner arter 2 renal arter 1 subklavyen arter	Pulmoner	2 venöz sinus 1 MCA 1 Willis poligonu+sol oftalmik arter	
Tromboza neden olan hastalık yada tetikleyen neden	5 prematürite† 4 KKH 2 dilate KMP 1KKH+lösemi 1 lösemi 1 Lipin eksikliği 1 kronik akciğer hastalığı† 1 CHAPLE sendromu	3 lösemi 1 AML-HKHN-pRTA-KS 1 Fanconi anemi-HKHN 1 hiperlipidemi 1 OK 1 Behçet's hastalığı 1 Pyelonefrit† 1 hiperhomosisteinemi 1 propionik asidemi† 1 epilepsi 1 travma 1 Down sendromu +obesite 1 idyopatik Budd-Chiari sendromu	5 prematürite † 4 KKH 2 Kawasaki sendromu 1 doğuştan AT eksikliği 1 Bronşiolit-PYBÜ† 1 infant-botulizm†	1Evans-KS 1 obesite-post-partum 1 nefrotik sendrom 1 Behçet's hastalığı 1 MS-KS 1 CHAPLE sendromu	1 Lösemi 1 Aplastik anemi-HKHN-progesteron 1 AOM-mastoidit† 1 idyopatik	
#enfeksiyonilişkili tromboz	2	2	5	0	1	
# santral venöz kateterli hasta sayısı	9	5	4	0	2	
#malignitili hasta sayısı	2	4	0	0	1	
Trombozu saptanmasından rtPA kullanılmasına kadar geçen süre (saat), ortanca (aralık)	2(2-504)	48 (2-360)	7(2-48)	60 (12-360)	2(2-12)	**0,024**
rtPA dozu (mg/kg/h) ortanca(aralık)	0,25 (0,01-0,5)	0,06 (0,03-0,5)	0,2 (0,01-0,5)	0,175 (0,03-0,3)	0,055 (0,03-0,1)	0,160
Aynı anda antikoagulan kullanan hasta UFH n(%) DMAH n(%)	1(%6) 4 (%25)	3(%20) 7(%46,6)	3(%21) 7(%50)	1(%16,6) 2(%33,3)	2(%50) 2(%50)	**0,046**
rtPA infüzyon süresi (saat) ortanca (aralık)	15 (2-36)	18 (6-120)	30 (6-120)	41 (24-48)	27 (6-96)	**0,015**
Minor kanama n(%) Major kanama n(%) Kanamaya bağlı ölüm n(%)	3(%18,7) 0 0	6(%40) 0 0	3(%21,4) 1(%7,1) 0	0 3(%50) 0	0 0 0	0,209
rtPA ile erken sonuçlar TPE n (%) KPE n (%)	10(%62,5) 6(%37,5)	2(%13,3) 9(%60)	3(%21) 6(%42)	3(%50) 3(%50)	0 3(%75)	**0,006**
Antikoagulan tedaviden 3 ay sonra TTE n(%) 3 ay sonra total TTE n (%)	5(%31,2) 15(%93)	8(%53,3) 10*(%66,6)	5 (%35) 8** (%57)	2(%33,3) 5(%83,3)	3(%75) 3(%75)	0,355
Sekel/Ölüm	0 sekel/ 1 ölüm (prematürite septisemi)	1 siroz*** 2 venöz yetersizlik 1 VOD ile ölüm 1 takipsiz	3 amputasyon -1 bacak -1 kol -1 parmaklar 1 böbrek atrofisi 2 ölüm(prematürite komplikasyonlarına bağlı)	1 pulmoner hipertansiyon	1 tek taraflı körlük	

AML: Akut myeloid lösemi, AOM: Akut otitis media, TPE:tam pıhtı erimesi, KKH:Konjenital Kalp Hastalığı, KMP:Kardiomyopati, KS:kortikosteroid, max:maximum, HKHN:hematopoietic kök hücre nakli, DMAH: düşük molekül ağırlıklı heparin, MCA:orta cerebral arter, MS: Multiple sclerosis, OK:Oral kontraseptif, rtPA:recombinant tissue plasminogen activator, KPE:kısmi pıhtı erimesi, PYBÜ:pediatrik yoğun bakım ünitesi, pRTA:proximal renal tubular asidoz, UFH: unfractionated heparin, VOD:venooclusive disease,
†enfeksiyonlu hastalar, * sistemik rtPA sonrası sol iliac ven endovasküler trombektomi uygulanması, ** Kawasaki sendromlu hastaya sistemik rtPA sonrası koroner artere endovasküler trombektomi uygulaması, ***karaciğer nakli uygulaması

Tablo 2. Günde 6 saatten uzun sure yüksek doz rtPA kullanılan hastalarda pıhtı erimesi ve kanama komplikasyonları

Hasta no yaş/cins	Neden olan hastalık/tromboz yeri	rtPA dozu (mg/ kg/ h)/ Süresi (h)	Eş zamanlı ilaç	rtPA tedavisine bağlı kanama	Pıhtı erimesi
1 14y/E	Travma/sağ iliac ve femoral venler	0,06/6h 0,3/6h 0,5/6h Total 18 h	UFH ilk 6 h	Yok	Yok
2 3,5 ay/E	Preterm, NEC, BPD, intrakranyal kanama sonrası hidrosefali, akut gastroenteritis/sol el parmaklarında mikrotrombüs	0,1/120h	LMWH 3 gün	Yok	Yok
3 24ay/K	Fallot tetralojisi/ sağ popliteal arter	0,3/4 h 0,4/12 h Total 16 h	-	Minor	Tam erime
4 13,5y/K	Aplastik anemi ile HKHN, CVC, depo progesteron kullanımı/ sol internal karotid arter, posterior communicant arter, sol oftalmik arter	0,03/6 h 0,1/12 h Total 18 h	UFH	Yok	Kısmi erime/sol gözde körlük
5 45 ay/E	Propionik asidemi, candida septisemisi, kateter/vena cava superior	0,5/6 h/gün 0,2/12 h /gün* Total 18 h	DMAH	Minor	Tam erime
6 35ay/E	JMML, kateter/sol juguler ven	0,1/6 h/gün 0,1/7 h/gün* Total 13 h	-	Minor	Kısmi erime
7 14,5y/K	Down sendromu/portal ven, Budd-Chari sendromu	0,2/18h	TDP	Yok	Kısmi erime
8 17y/K	Obesite, postpartum dönem/pulmoner arterler, ana femoral and popliteal venler	0,2/24 h	-	Yok	Kısmi erime
9 2,5 ay/K	PretermSGA, sepsis, RDS, CVC/ sol iliac and femoral arterler	0,3/24 h	TDP	Yok	Yok
10 5 y/E	Nefrotik sendrom/ yaygın pulmoner embolizm	0,03/12h 0,15/6h 0,03/28h Total 46 h	-	Yok	Tam erime
11 8 y/E	Kawasaki sendromu/ sol koroner arter anevrizması	0,1/5h 0,2/4h 0,3/9h Total 18 h	-	Minor	Kısmi erime
12 1 gün/K	Geç prematurite/ sol subclavian arter (doğumda)	0,4/48 h	UFH	Minor	Yok
13 6 ay/K	32 haftalık preterm, pnömoni, konvulsiyon, hemiparazi, CVC/ sol atrium	0,1/12h	-	Yok	Tam erime
14 17,5y/E	Dilate kardiomyopati, ilerleyici kas distrofisi/sol ventrikül	0,3/6 h 0,4/16 h 0,5/6 h Total 28 h	-	Yok	Tam erime
15 11,7y/E	VSD/sağ ventrikül	0,4/12 h	-	Minor	Tam erime
16 10,5y/F	Kronik akciğer hastalığı, septisemi, trakeostomi, CVC, mekanik ventilasyon/ sağ atrium	0,1/6 h /day 0,2 /12 h/gün* Total 18 h	DMAH	Yok	Kısmi erime
17 12 y/E	VSD+pulmoner stenoz	0,3/12 h 0,4/12 h 0,5/12 h Total 36 h	-	Yok	Tam erime
18 15 gün/K	Preterm, septisemi, umbilical kateter/sağ atrium	0,3/8 h 0,4/12 h Total 20 h	-	Yok	Tam erime
19 3,5 y/K	Hipertansiyon, sağ böbrek atrofisi/sol renal arter	0,1/ 72 h	UFH	Yok	Tam erime
20 12 y/E	Behçet's hastalığı/ sağ atrium, pulmoner emboli, Vena cava inferior, bilateral iliac venler, Vena porta, Vena hepatica	0,3/4 h 0,25/3h 0,3/39h Total 46 h	UFH	Major	Tam erime

BPD:bronkopulmoner displazi, CVC:Santral venöz kateter, K:kadın, JMML: juvenil myelomonositik lösemi, DMAH: düşük molekül ağırlıklı heparin, E: erkek, NEC:necrotizan enterocolit, UFH: unfraksiyone heparin, VSD: ventricular septal defekt, *buradaki 3 hasta rtPA tedavisini günlük 6-12 saatlik periyotlarla aldılar.

Tablo 3: Sistemik trombolizisde düşük doz ve yüksek doz recombinant doku plazminojen aktivatörünün karşılaştırılması

	Düşük doz rtPA 0,01-0,06 mg/kg/h n=22	Yüksek doz rtPA 0,1-0,5 mg/kg/h n=33	p
Ortanca yaş Yaş aralığı	9,60 yıl 15 gün-17 yıl	3,95 yıl 1 gün-17,75 yıl	0,275
Tromboz yeri n	DVT 8 inme dışı arter trombozu 6 Intrakardiyak 3 İnme 3 Pulmoner 2	DVT 7 inme dışı arter trombozu 8 Intrakardiyak 13 İnme 1 Pulmoner 4	0,264
Period from thrombus detection to rtPA administration (h) Median (range)	12 (2-240)	18 (2-504)	0,575
Ortanca rtPA tedavi süresi (h)	30 (2-120)	18 (2-120)*	**0,044**
Eşzamanlı heparin n (%)	20 (%90) (UFH n:5 +DMAH n:15)	12 (%36) (UFH n:5+DMAH n:7)	**0,0001**
rtPA ilişkili kanama n (%)	Minor: 4 (%18,1) Major: 3 (%13,6)	Minor: 8 (%24,2) Major: 1 (%3,0)	0,567
Pıhtı erimesi n (%)	Kısmi: 12 (%54,5) Tam: 6 (%27,2)	Kısmi: 16 (%48,4) Tam: 12 (%36,3)	0,509

DVT: derin venöz tromboz, DMAH: düşük molekül ağırlıklı heparin, rtPA: recombinant tissue plasminogen activator, UFH: unfractionated heparin
*rtPA 5 hastada 24 saatte bir 6 saatlik periyotlarla kullanıldı.

SS-70 Referans Numarası: 400

PRİMER AMİLOİDOZ TEDAVİSİNE ANTİ-CD38 MONOKLONAL ANTİKOR İLAVESİYLE EN AZ OTOLOG NAKİLE EŞ DEĞER YANITLAR ALINABİLİR

Hülya Yilmaz, Güldane Cengiz Seval, Bülent Karakaya, Ekin Kırcalı, Derya Koyun, Meltem Kurt Yüksel, Sinem Civriz Bozdağ, Selami Koçak Toprak, Pervin Topçuoğlu, Muhit Özcan, Günhan Gürman, Meral Beksaç

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı

Giriş: AL amiloidoz, hafif zincir birikimi sonucunda gelişen sistemik bir hastalıktır. Kalp tutulumu sağkalımın en önemli belirleyicisidir. Tedavinin temelini Bortezomib içeren indüksiyon sonrası yüksek doz Melfelan ve otolog kök hücre nakli oluşturmaktadır(1). Ancak tanı anında hastaların %20'si transplanta uygundur(2). Yakın zamana kadar tek küratif tedavi OPKH nakli iken, Daratumumabın CyBorD tedavisine eklenmesini araştıran randomize faz III ANDROMEDA çalışmasının sonuçlarının yayınlanması ile tedavide anti-CD38 monoklonal antikor ve CyBorD kombinasyonuyla çok iyi hematolojik ve organ yanıtları elde edildiği görülmüştür(3). Bu çalışmada kliniğimizde takip edilen primer amiloidozis hastalarının klinik deneyimini sunmaktayız.

Yöntemler: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji kliniğinde 2007-2021 yılları arasında AL amiloidozis tanısı ile izlenen hastaların dosyaları ve medulla sistemi kullanılarak, demografik ve klinik özellikleri, aldığı tedaviler, takipte gelişen komplikasyonlar geriye dönük incelendi.

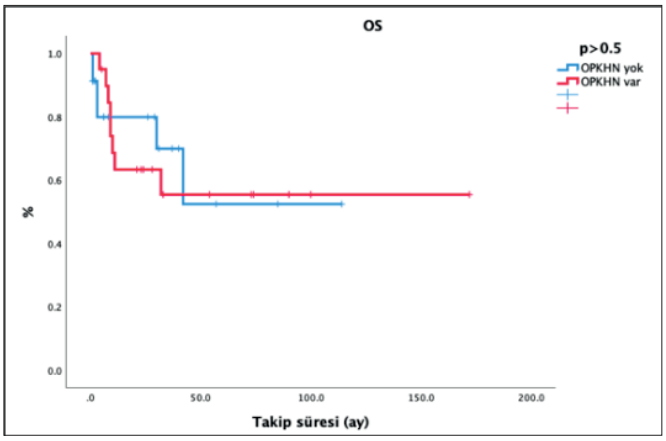
Bulgular: Merkezimizde takip edilen 43 primer amiloidozis tanılı hasta analize alındı. K:E oranı 24/19 (%55,8) idi. Ortanca yaşı 61 (38-86), ortanca takip süresi 21 aydı (1-172 ay). Tanı anında kardiyak tutulum 28 (%65,1), renal tutulum 32 (%74,4) saptandı. Hastaların %46.6'sı (n=25) evre 2 ve üstü kardiyak tutuluma sahipken, %61.2'si (n=26) renal evre 2-3 hastalığa sahipti. Hastalara ortanca bir (0-4)tedavi verildiği ve %55,8'inin (n=24) tek sıra tedavi aldığı gözlendi. Dört olguda henüz ilk indüksiyon tedavisi sürecinde ani ölüm gözlendi. Kırk üç hastanın 20'sine (%46,5) OPKHN yapıldı, bu olguların beşine indüksiyon almadan nakil uygulandı. İndüksiyon tedavisi olarak tüm olgularda Bortezomib içeren kombinasyonların kullanıldığı, 12 olguda ANDROMEDA çalışması(n:4) veya endikasyon dışı onam(n:8) ile Daratumumab-CyBorD tedavi protokolü uygulandığı görülmektedir. Maksimum hematolojik yanıt %50 olguda en az ÇİKY, %16.3'ünde progresif hastalık görülmüş ve 11 hastanın yanıtı bilinmiyordu. Anti-CD38 içeren tedavi alan hastaların organ yanıtlarının diğer indüksiyon tedavisi +/- OPKHN alan hastalardan daha sık olduğu gözlendi. Ortanca 21 aylık (1-172 ay) takip süresinde ortanca toplam sağkalıma (TS) henüz ulaşılamamış; 2 yıllık TS %68,9, ortanca progresyonsuz sağ kalıma(PFS) da henüz ulaşılamadı; 2 yıllık PFS %79,4 idi. Hastalar nakil olup olmamalarına göre gruplandırıldığında 2 yıllık TS sırasıyla 63,3% vs 79,9% (p=0,96)(Şekil 1). OPKHN yapılan hastalarda ortanca PFS'ye henüz ulaşılamamışken nakil yapılmayan hastalarda ortanca PFS'nin 50,1 ay (%95 CI 29,1-71,1) olduğu görüldü (p=0.06) (Şekil 2). ANDROMEDA çalışmasında randomizasyon aşamasına gelebilen 6 hastada progresyon görülmedi. Çalışmadaki bütün hastalarda en az kısmi yanıt görüldü. Bu gruptaki hastalarda 2 yıllık TS oranı %83,3 olarak hesaplandı. Tüm hasta kohortundan daha yüksek olduğu görüldü. Daratumumab kullanılan hastalarda 2 yıllık TS %90,9 iken OPKHN yapılan hastalarda (n=20) %63,3 olduğu görüldü (p=0,5) (Şekil-3).

Sonuç: Primer amiloidoz nadir bir hematolojik hastalıktır. Hastaların tanıda ileri evre olmaları erken dönemde ani ölüm ve nakil şansını azaltmaktadır. Ancak anti-CD38 monoklonal antikor içeren kombinasyon tedavileri ile hastalarda hem daha iyi organ yanıtları elde edilmekte, hem de nakile gidemeyen hastalarda bile derin yanıtlar sağlayarak progresyonsuz sağkalım uzamaktadır. Güncel literatür bilgisi ve deneyimlerimiz ışığında ilk sıra tedaviye yanıt alınamayan hastalar monoklonal antikor açısından değerlendirilmelidir. Erken dönemde endikasyon dışı onay ile daratumumab kullanılması hastanın prognozu iyileştirilebilmektedir.

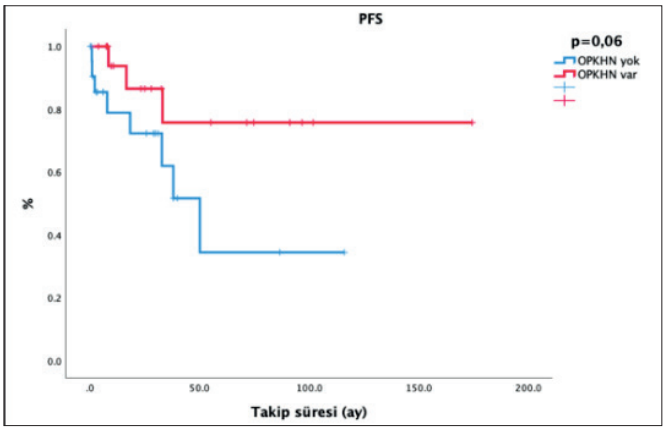
Anahtar Kelimeler: Primer amiloidoz, Daratumumab, Otolog kök hücre nakli, Bortezomib

Kaynaklar

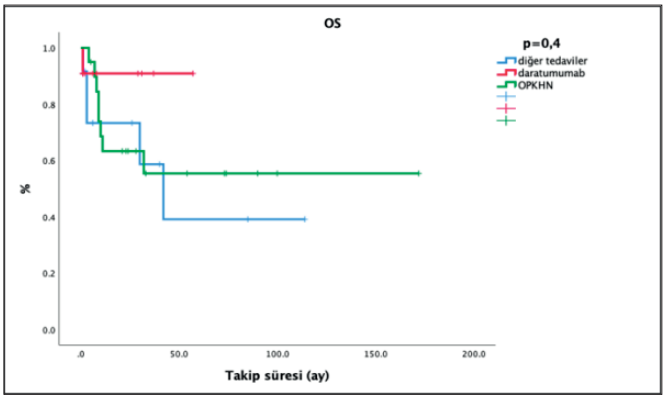
1. Seldin, D. C., Anderson, J. J., Sanchorawala, V., Malek, K., Wright, D. G., Quillen, K., ... & Skinner, M. (2004). Improvement in quality of life of patients with AL amyloidosis treated with high-dose melphalan and autologous stem cell transplantation. Blood, 104(6), 1888-1893.
2. Palladini, G., Milani, P., & Merlini, G. (2020). Management of AL amyloidosis in 2020. Hematology 2014, the American Society of Hematology Education Program Book, 2020(1), 363-371.
3. Kastritis, E., Palladini, G., Minnema, M. C., Wechalekar, A. D., Jaccard, A., Lee, H. C., ... & Comenzo, R. L. (2021). Daratumumab-based treatment for immunoglobulin light-chain amyloidosis. New England Journal of Medicine, 385(1), 46-58.



Şekil 1. Otolog nakil olan ve olmayan hastalarda toplu sağkalım



Şekil 2. Otolog nakil olan ve olmayan hastalarda progresyonsuz sağkalım



Şekil 3. Otolog nakil olan ve nakil olmayıp daratumumab tedavisi alan hastalarda toplu sağkalım

Deneysel Hematoloji / Gen Tedavisi / Rejeneratif Tıp / Hücresel Tedaviler

SS-71 Referans Numarası: 320

PROF. DR. MUZAFFER AKSOY'UN HEMOGLOBİN BOZUKLUKLARINDAKİ ÇALIŞMALARI, ÖDÜLLERİ VE YAŞAMI 18 MART 1915-19 ARALIK 2001

Duru Malyalı

Tadad Genel Merkez İstanbul

Nadire-Numan Aksoy çiftinden 1915 Mart ayında Antalya ilinin İbradi ilçesinde doğdu. Babası T.C. Parlamento Üyesiydi. 1934 yılında İstanbul Erkek Lisesini, 1940 yılında İ.Ü. Tıp Fakültesini bitirdi. Daha sonra askeri doktor olarak dört yıl görev yapmıştır. Şişli Etfal ve Vakıf Gruba Hastanelerinde iç hastalıkları uzmanlığını kazandı. Bu süre içerisinde Şişli Etfal hastanesinde Dr. Kemal Saraçoğlu, Prof. Dr. Eric Frank Ve Prof. Dr. İsmet Çetingil ile birlikte çalışarak "waterhouse" tezi ile iç hastalıkları uzmanı oldu. 1947-1957 yılları arasında Mersin Devlet Hastanesinde çalıştı. 1952 yılında Hematoloji uzmanlığı için ABD-Boston'da çalışırken, "Anti-fetal Hemoglobin serum üretimi" üzerine yazmış olduğu makale tıp camiasında büyük ilgi gördü. Ayakkabıcılar üzerindeki çalışmaları ile de dünyada ilk kez Benzenin Lösemiye yol açtığını kanıtladı.

Dr. Aksoy Mersinde çalıştığı dönemde %13e varan sicklee cell anemia incidence'ı olduğunu ortaya çıkardı. Bu çalışması British Lancet Journal'da yayınladı. 1956 yılından sonra araştırmalarında yine aynı bölgede de anormal hemoglobinler ve Thalassemia hastalarının olduğunu saptadı. 1961 yılında Doçent, 1966 yılında Homozigot Hemoglobin & Alfa Thalassemia ve iki tip Sickle Cell hastalığı tezi ile Profesör oldu. 1969 yılında, Anormal Hemoglobinler ve Anormal Hemoglobin Patolojileri yayınıyla ilk ödülünü "Türkiye Bilim Ve Araştırma Derneğinden" aldı. 1981 yılında benzen üzerine yapmış olduğu çalışmalar sonucu Sedat Simavi Tıp Ödülünü, 1984 yılında da Uluslararası Ramazzini ödülünü aldı.

Dr. Aksoy, Thalassemialilerde birçok anormal hemoglobin çeşidini, örneğin; Hb İstanbul, SCD, Hb E, Homozigot Hemoglobin S ve Alfa Thalassemia hastalığı, kalıtsal eliptocytosis, kalıtsal spherocytosis, Wilson hastalığında kemik değişiklikleri ve demir eksikliği anemisi ve bazı tedavilerde megaloblastic değişikliklerle daha nicelerini bulmuştur. 150nin üzerinde farklı ülkenin bilimsel dergilerinde makaleleri ve yayınları bulunmaktadır.

Uluslararası alanda birçok hematoloji kongresine davet edilerek katılmış ve Hematoloji-1 kitabı Türkçe basılmıştır. 4 monografi ve çok sayıda editorial yayınları Türkçe ve İngilizce olarak yayınlanmıştır.

Dünyada ilk kez Thalassemia hastalığına sahip çocuk doğumunun önlenmesi, Sayın Aksoy'un Kuzey Kıbrıs'da Dr. Ayten BERKALP ve Kıbrıs Thalassemia Derneği Kurucu Başkanı Dr. Nuray Yeşiladalı ile birlikte gerçekleştirdiği çalışmaların yanında Sayın Rauf Raif DENKTAŞ'ın büyük destekleri doğrultusunda Kıbrıs'da gerçekleşmiştir. Lefkoşa Dr. Burhan NALBANTOĞLU Hastanesinin bahçesinde 1988 yılında kurulan Thalassemia Tanı Ve Tedavi Merkezi & Genetik Merkezi & Kan Bankası ile Thalassemia taşıyıcıları saptanıp Thalassemia hastalığına sahip çocuk doğumları engellenip Thalassemililerde de çağdaş tedavi gereklerini alabilmekteler.

Bu başarılı sonuca, 1977 yılında Kuzey Kıbrıs'da Thalassemia taşıyıcısı bir çift olan Dr. Nuray ve Dt. Zekai YEŞİLADALI Türk dünyasında ilk kez Thalassemia Derneğini kurup bu hastalığın Kıbrıs Türk halkında "bir toplum bilinci" oluşturmaya başlanmasıyla ulaştılar. Bu çalışmalarında da Dr. Aksoy'un büyük desteklerini alarak o yıllarda Kıbrıs Türk Federe Devleti Anayasası içeriğinde "Aile Sağlığı Ve Yaşamı" bölümüne "evlilik öncesi Thalassemia testinin zorunlu olarak yapılması" yasasının eklenmesine etken olmuşlardır. 1983 yılından sonra günümüze kadar Kuzey Kıbrıs'da Thalassemiali çocuk doğmamıştır.

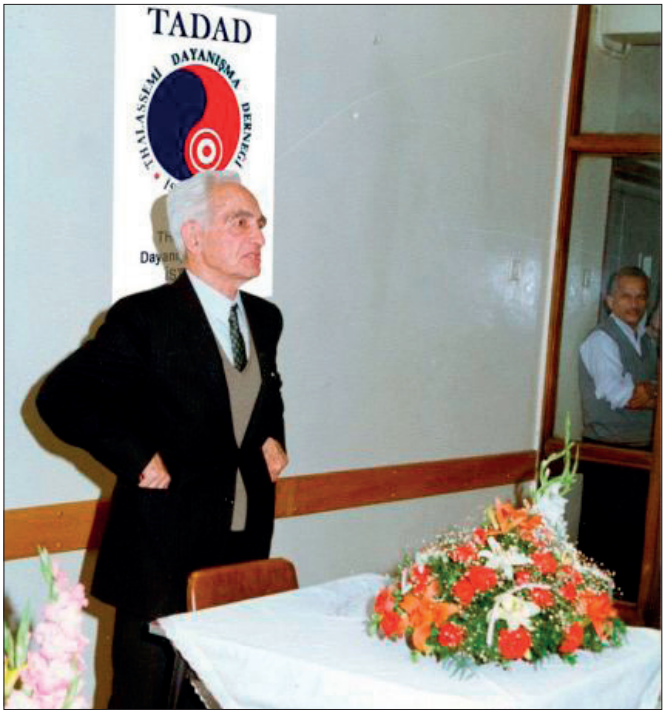
Dr. Aksoy 2015 yılında Nobel Bilim Ödülü kazanmış bilim insanı Sayın Aziz SANCAR'ın ödül töreninde teşekkür ettiği 4 bilim insanından birisidir.

Türk tıbbına kan hastalıkları konusunda çok büyük emeği geçmiş olan hocamız Sayın Aksoy'un aramızdan ayrılışının 20.yılında kendisini ve değerli eşi Nedime Aksoy'u sevgi ve saygı ile anarım.

Anahtar Kelimeler: Prof. Dr. Muzaffer AKSOY, Benzen, Thalassemia, Sickle Cell Anemia, Hematoloji, İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mersin, Şişli Etfal

Kaynak

1. Muzaffer AKSOY'un eşi Nedime AKSOY ve evlerindeki ödüller, plaketler, belgeler ve dökümanlar.



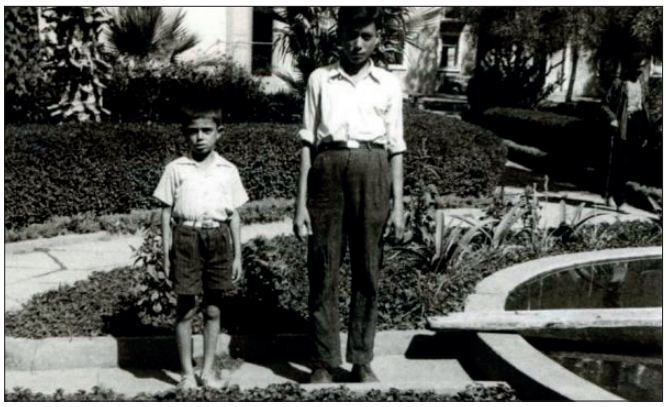
Şekil 1. Muzaffer AKSOY TADAD Genel Merkez İstanbul (Thalasemilelire yönelik toplantılarımızdan birisi.)

Şekil 2. AKSOY KKTC Sağlık Bakanı Sn. Dr. Ayten BERKAN ödül töreninde.

Şekil 3. Şişli Çocuk Hastanesi İç Hastalıkları Asistanı Dr. Muzaffer Aksoy ve arkadaşı.

SÖZEL BİLDİRİLER

Şekil 4. AKSOY'un Kıbrısda gerçekleştirdiği Thalassemia Tanı Ve Tedavi Merkezi



Şekil 5. Mersin devlet hastanesinde iki orak hücreli anemi hastası

Şekil 6. Muzaffer Aksoy, Mersin Devlet Hastanesi'nde İç Hastalıklar uzmanı olarak görev yaparken.

SÖZEL BİLDİRİLER

Hematolojik Malignitelerde Sitogenetik ve Moleküler Biyoloji / İmmunofenotipleme

SS-72 Referans Numarası: 271

AKUT MYELOİD LÖSEMİ TANI-TEDAVİ SÜRECİNDE SONUÇLARA ERİŞME ZAMANININ VE GENETİK BELİRTEÇLERİN SAĞKALIMA ETKİSİ

Esra Hanedar[1], Serdar Sezer[2], Klara Dalva[3], Nüket Kutlay[4], Meltem Kurt Yüksel[3]

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

Giriş: Akut myeloid lösemi (AML) tanı ve tedavisi acil olan hematolojik bir malinitedir. Tanı sürecinde bir çok sitogenetik anormallikler ve somatik mutasyonlar kullanılmakta ve bu değişiklikler prognostik sınıflandırmalar yapılırken ve tedavi stratejilerinin belirlenmesinde kullanılmaktadır. Bu tetkiklerin sonuçlanma sürelerinin ve genetik belirteçlerin sağkalıma etkisine dair birçok çalışma bulunmakta ve bu çalışmaların sonuçlarıyla skorlama sistemleri güncellenmektedir.

Amaç: M3 dışı AML tanılı hastalarda tanı ve tedavide kullanılan konvansiyonel tetkikler ve RT-PCR analizlerinin sonuçlarının 2017 ELN sınıflandırması eşliğinde değerlendirilmesi ve tetkik sonuçlanma sürelerinin sağkalıma etkilerini değerlendirmektir.

Yöntem: 01.10.2015-31.12.2020 tarihleri arasında AML tanısı konan hastalarda yapılan retrospektif, gözlemsel, tek merkezli bir çalışmadır. Tanımlayıcı analizler normal dağılmayan sayısal değişkenlerde ortanca (IQR, çeyreklerarası aralık) kullanılarak verilip genel sağkalım hızları Kaplan-Meier sağkalım analizi kullanılarak hesaplandı.

Bulgular: M3 dışı 124 AML tanılı hasta değerlendirildi. K/E: 1/1,25; ortanca yaş 54,6 (IQR: 41,1-63; min-max: 18,8-87,0) olarak saptandı.

Başvurudan tanıya kadar ortanca süre 2 gün (IQR:1-4; min-max: 0-92) olarak saptanmışken dış merkezden tarafımıza lösemi ön tanısıyla yönlendirilen hastalarda bu süre 1 gündür (IQR:1-2). Tanıdan tedaviye kadar geçen süre ortanca 3 gün (IQR:1-6; min-max:0-34) olup başvuru-tanı arasında geçen ortanca süre 6 gündür (IQR:3-10; min-max:0-95). Tanı ve risk skorlaması için istenen FLT3 tetkikinde sonuçlanma süresi verisi elde edilen 117 hasta değerlendirildiğinde ortanca 8 gün(IQR: 5-14, min-max: 0-153), NPM1 sonuçlanma süresi verisi olan 116 hastada da sonuçlanma süresi benzer şekilde ortanca 8 gündür (IQR: 5-14, min-max: 0-153).

Konvansiyonel ve RT-PCR teknikleriyle incelendiğinde verisi eksik ya da tanımlanabilen herhangi bir risk faktörü olmayan 40 kişi (%32,3) sınıflandırılamayan risk kategorisinde değerlendirildi. 36 kişinin (%29,0) iyi risk grubunda, 15 kişinin (%12,1) orta risk grubunda ve 33 kişinin (%26,6) ise kötü risk grubunda olduğu saptandı. En sık görülen genetik belirteçler NPM1, FLT3-ITD, t(8;21), inv(16) olup sıklıkları Tablo 1'de ve sağkalıma etkileri Şekil 1'de görülmektedir. 7 hastada ise herhangi bir risk grubuna dahil edilmeyen FLT3-TKD pozitifliği görüldü.

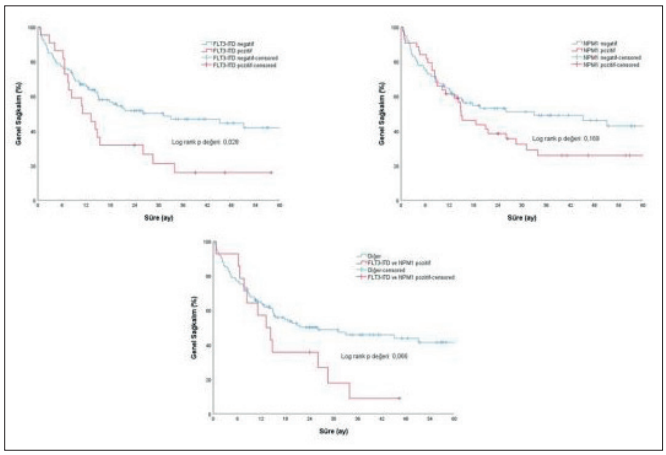
İyi-orta-kötü risk grubunda bulunan bireylerin toplam sağkalım (overall survival- OS) eğrileri, RT-PCR sonuçlanma süreleri ile sağkalım arasındaki ilişkiler incelendi. RT-PCR sonuçlanma süresi ile sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmazken gruplar arasındaki sağkalım sürelerindeki fark anlamlı bulundu. (p=0,003, %95 GA) (Şekil 2)

Sonuç ve Tartışma: Kurumumuzda akut myeloid lösemi tanısı konma süreleri yurt dışındaki çalışmalar ile benzer bulunmuştur, tanıda gecikme yaşanmamaktadır. ELN 2017 risk sınıflandırmasına uygun olarak yapılan iyi, orta ve kötü risk gruplandırmasına göre beklenen ortanca sağkalım sürelerinin ilgili risk grubuyla uyumlu olduğu görülmüştür. NPM1+ olan hasta grubundaki ortanca sağkalım süresinin NPM1 negatif olanlara göre daha kısa saptanmasının nedeni NPM1 ve FLT3 birlikteliğinin nispeten sık görülmesi olabilir. NPM1 pozitifliği durumunda ortanca sağkalım 14,9 ay, FLT3-ITD pozitifliğinde 11,1 ay, NPM1 ve FLT3-ITD pozitifliği birlikteliğinde ise 13,2 ay olup henüz standart olarak bakılmayan fakat ELN 2017 kriterlerine girmiş olan FLT3-ITD allellik oranına bakılmasının risk sınıflandırması yaparken hastanın prognozunu belirlemede ek fayda sağlayacağını düşündürmektedir. (Tablo 1, Şekil 1)

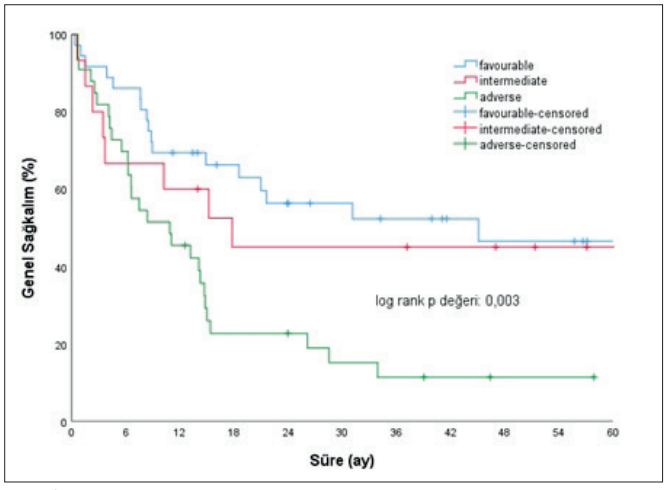
Anahtar Kelimeler: Akut myeloid lösemi, AML, NPM1, FLT3-ITD, allojenik hematopoetik kök hücre nakli, mutasyon

Kaynaklar

1. Döhner H, Estey E, Grimwade D, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. Blood. 2017;129(4):424-447. doi:10.1182/blood-2016-08-733196
2. Sheng-Chuan Huang, Hsin-An Hou, Cheng-Hong Tsai, Wen-Chien Chou, Jih-Luh Tang, Ming Yao, Bor-Sheng Ko, Feng-Ming Tien, Yuan-Yeh Kuo, Mei-Hsuan Tseng, Chien-Chin Lin, Chien-Ting Lin, Ming-Kai Chuang, Tai-Chung Huang, Chien-Yuan Chen, Szu-Chun Hsu, Chieh-Lung Cheng, Huai-Hsuan Huang, Sheng-Chieh Chou, Shang-Ju Wu, Shang-YI Huang, Hwei-Fang Tien; Re-Examination of 2017 ELN Risk Classification By a Cohort of 739 De Novo aml Patients in Taiwan: Co-Occurring Poor-Risk Mutations May Further Predict Outcome in FLT3-ITD Patients. Blood 2018; 132 (Supplement 1): 3977. doi: https://doi.org/10.1182/blood-2018-99-114315
3. Papaemmanuil E, et al. Genomic Classification and Prognosis in Acute Myeloid Leukemia. N Engl J Med. 2016 Jun 9;374(23):2209-2221. doi: 10.1056/NEJMoa1516192. PMID: 27276561; PMCID: PMC4979995.
4. Liu Y, et al. Prognostic significance of NPM1 mutations in acute myeloid leukemia: A meta-analysis. Mol Clin Oncol. 2014 Mar;2(2):275-281. doi: 10.3892/mco.2013.222. Epub 2013 Dec 10. PMID: 24649346; PMCID: PMC3917771.
5. Suzuki T, et al. Clinical characteristics and prognostic implications of NPM1 mutations in acute myeloid leukemia. Blood. 2005 Oct 15;106(8):2854-61. doi: 10.1182/blood-2005-04-1733. Epub 2005 Jun 30. PMID:15994285.



Şekil 1. NPM1, FLT3-ITD pozitif hastalarda sağkalım eğrileri



Şekil 2. İyi, orta, kötü risk gruplarında genel sağkalım eğrileri

Tablo 1. Genel sağkalım analizleri

	Genel Sağkalım, ay, ortanca (%95 GA)	p değeri
ELN Risk Grubu		**0,003**
İyi risk (n=36, %29)	45,1 (10,2-80)	
Orta risk (n=15, %12,1)	17,8 (4,7-30,9)	
Kötü risk (n=33, %26,6)	10,9 (3,6-18,1)	
FLT3-ITD		**0,028**
Negatif (n=100, %82)	31,2 (6-56,3)	
Pozitif (n=22, %18)	11,1 (4,3-17,8)	
NPM1		0,169
Negatif (n=77, %63,6)	33 (1,4-64,7)	
Pozitif (n=44, %36,4)	14,9 (9,8-20)	
FLT3-ITD ve NPM1 birlikteliği		0,066
Yok (n=109, %88,6)	26,1 (1,8-50,3)	
Var (n=14, %11,4)	13,2 (7,3-19)	
t(8;21)		0,068
Yok (n=118, %95,1)	18,6 (8,5-28,7)	
Var (n=6, %5,1)	NR	
inv(16)		0,148
Yok (n=117, %94,4)	18,6 (9,1-28,1)	
Var (n=7, %5,6)	NR	

Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

SS-73 Referans Numarası: 304

EKSTRAMEDÜLLER TUTULUMU OLAN MULTİPL MYELOM TANILI HASTALARDA TEDAVİ SONUÇLARI, SAĞKALIM VE BUNLARA ETKİ EDEN FAKTÖRLER

Murad Guliyev[1], Ali Tunç[1], Damla Ortaboz[2], Selin Küçükyurt[2], Umut Yılmaz[2], Tuba Özkan Tekin[2], Abdülkadir Erçalışkan[2], Tuğrul Elverdi[2], Ahmet Emre Eşkazan[2], Muhlis Cem Ar[2], Şeniz Öngören[2], Zafer Başlar[2], Ayşe Salihoğlu[2]

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

Giriş: Multipl myelomda (MM) bir plazma hücre klonunun kemik iliğinden dışarı çıkarak yumuşak dokuları istila etmesi ile ekstramedüller hastalık (EMH) oluşmaktadır. EMH MM tanısı sırasında (primer) veya hastalık nüksünde (sekonder) doğrudan osteolitik kemik lezyonlarından yayılabileceği gibi (kemik ile ilişkili), kemikle ilişkisi olmadan yumuşak doku ve organlarda da (ekstraosseöz) ortaya çıkabilir. Gelişmekte olan görüntüleme teknikleri ile MM'de EMH'nin saptanma sıklığı artmaktadır.

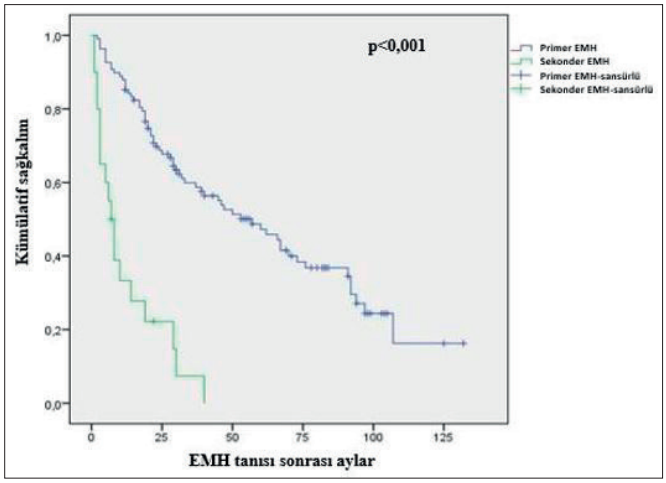
Amaç ve Yöntem: Ocak 2010 ile Ocak 2020 tarihleri arasında MM tanısı almış, tanı anında ve/veya hastalık seyri sırasında EMH gelişen hastaların klinik ve laboratuvar özelliklerini, tedavilere olan yanıtlarını, sağkalım ve bunlara etki eden faktörleri geriye dönük olarak incelemeyi amaçladık.

Bulgular: MM tanılı 534 hastanın 132'sinde (%24.7) EMH saptandı. Bunların 109'u primer, 23'ü sekonder EMH idi. Kemik ile ilişkili (EM-K) 101, ekstraosseöz (EM-E) tutulumlu 27, plazma hücreli lösemili 4 hasta mevcuttu. Ortanca yaş 60 ve erkek cinsiyet daha üstün (%59.8) bulundu. Ortalama takip süresi 39.5 aydı. Hastalık nüksü veya ilerlemesi görülen primer EMH'li 64 hastanın 11'inde (%17.2) nüks veya ilerleme döneminde sekonder EMH vardı. Sekonder EMH'lerde tanıdan itibaren ortalama EMH gelişme süresi 30.3 aydı. Primer EM-K'lerde 5 yıllık genel sağkalım (OS) oranı %32, EM-E'lerde %26'ydı. Sekonder EM-K'lerde EMH gelişim sonrası 1 yıllık OS oranı %75, EM-E'lerde %0'dı. EMH sonrası OS ve progresyonsuz sağkalım (PFS) primer EMH'de sekondere kıyasla uzundu (p<0.001; p<0.001)(Şekil 1). Hem primer hem sekonder EMH gruplarında EM-E'ye kıyasla EM-K'de daha uzun ortanca OS ve PFS görüldü. EM-K'lerde vertebra (%37.6), EM-E'lerde yumuşak doku tutulumu (%63) daha sıktı. EMH tanısında hastaların %59'unda pozitron emisyon tomografisi (PET) kullanılmış, 78 hastada EMH alanından biyopsi alınmıştı. Elli yaş altı hastalarda ortanca PFS daha uzundu (p=0.041) (Tablo 1). ISS ve R-ISS evre I hastaların ortanca PFS'si, evre II ve III'e kıyasla daha uzundu (sırasıyla: p=0.005, p=0.022). Hastaların %76.5'inde tek alanda EMH mevcuttu ve bu hastaların ortanca OS'si daha uzundu (p=0.034). Primer EMH'ye sahip 45 hastada (%42.8) anemi (Hgb<10g/dl) mevcuttu ve hem OS (p=0.006) hem PFS (p=0.001) üzerinde olumsuz etkiliydi. Böbrek fonksiyon bozukluğu (kreatinin>2mg/dl) olan 14 hastada (%13.5) ortanca PFS daha kısaydı (p=0.038). Hiperkalsemili (serum kalsiyumu>11 mg/dl) 19 hastada (%18.6) ortanca PFS daha kötüydü (p=0.016). Serum laktat dehidrogenaz (LDH) yüksekliği olan 23 (%23) hastada ortanca OS (p<0.001), beta-2 mikroglobülin yüksekliği görülen 35 (%34) hastada ortanca

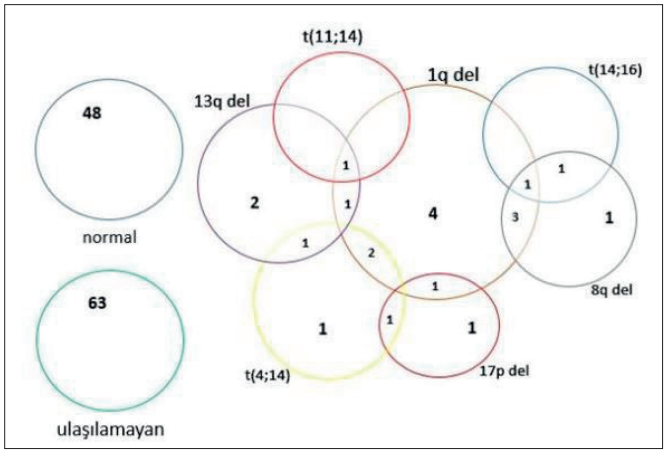
PFS (p=0.001) daha kısaydı. Kemik iliği aspirasyonunun Fluorescence In Situ Hybridization (FISH) analizlerinde 48 hastada özellik yoktu, 18'inde yüksek riskli, 3'ünde standart riskli kromozom anormalliği mevcuttu, 63 hastanın sonuçlarına ulaşılamadı (Şekil 2). Kemik iliğinde yüksek plazma hücre oranı (>40%) ortanca OS (p=0.014) ve PFS (p=0.001) üzerinde olumsuz etkiliydi. Primer EMH'li hastaların 43'üne vinkristin, adriamisin, deksametazon (VAD), 63'ne yeni ajan temelli tedavi uygulanmıştı ve iki grup arasında tedavi yanıtları benzerdi (Şekil 3). Sekonder EMH gelişimi sonrası tüm hastalara yeni ajan temelli tedavi uygulanmıştı ancak hastaların %88.8'inde hastalık ilerlemesi izlendi (Şekil 4). Otolog kök hücre nakli (OKHN) olanlarda ortanca OS (p=0.009) ve PFS (p<0.001) daha uzundu (Şekil 5).

Sonuç: Tanıda PET'in sık kullanılmasıyla MM tanılı hastaların yaklaşık %25'inde EMH saptandı. Primer EMH sekonder EMH'ye, EM-K de EM-E'ye göre daha uzun sağkalıma sahipti. Yaş, ISS, R-ISS, EMH tutulum alanlarının sayısı, anemi, böbrek fonksiyon bozukluğu, hiperkalsemi, LDH ve beta-2 mikroglobülin yüksekliği, yüksek kemik iliği plazma hücre oranı sağkalım ile ilişkili bulundu. Yeni tedavi seçeneklerine rağmen sekonder EMH çok kötü gidişata sahipti. OKHN olan hastalarda sağkalım avantajı istatistiksel olarak anlamlı saptandı.

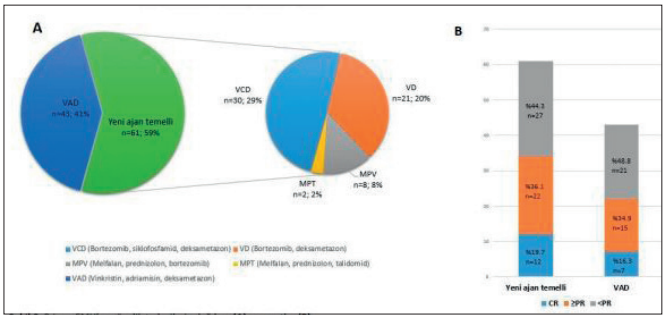
Anahtar Kelimeler: Ekstramedüller Hastalık (EMH), Multipl Myelom (MM), Otolog Kök Hücre Nakli (OKHN), Pozitron Emisyon Tomografisi (PET)



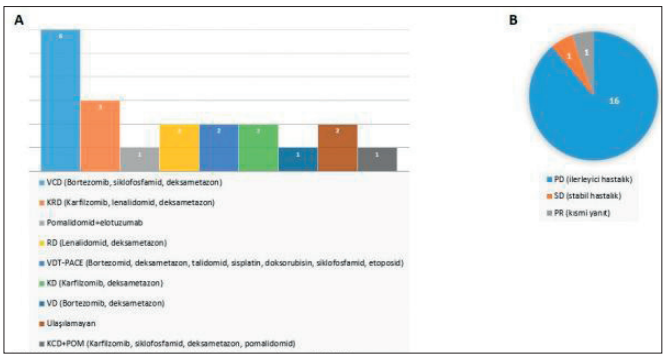
Şekil 1. Primer ve sekonder EMH'ye sahip hastaların genel sağkalım dağılımı



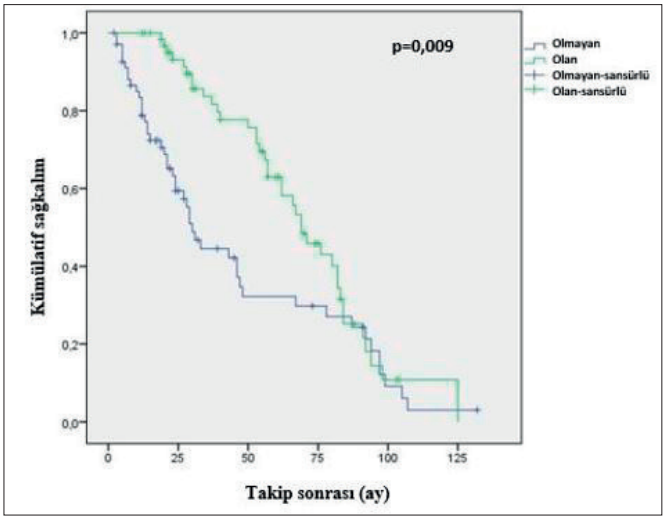
Şekil 2. FISH analizine göre sitogenetik değişikliklerin dağılımı



Şekil 3. Primer EMH'ye yönelik tedavilerin dağılımı (A) ve yanıtlar (B)



Şekil 4. Sekonder EMH'ye yönelik tedaviler (A) ve yanıtlarının (B) dağılımı



Şekil 5. OKIT olan ve olmayan hastaların genel sağkalım dağılımları

Tablo 1. Sağkalım üzerine etki eden faktörlerin dağılımı

		n	Ortanca OS (ay)	95%CI	*p* değeri	Ortanca PFS (ay)	95%CI	*p* değeri
Yaş	<=50	23	71	38,04-103,96	0,494	48	32,47-63,53	**0,041***
	>50	109	53	38,23-67,77		20	14,05-25,95	
Cinsiyet	Kadın	53	56	34,65-77,35	0,223	27	5,26-48,74	0,917
	Erkek	79	62	42,46-81,53		23	16,84-29,16	
D.S. evresi	1	5	97	-		25	4,19-45,80	
	2	14	62	40,83-83,17	0,676	23	11,47-34,53	0,461
	3A	90	54	39,48-68,51		23	9,11-36,88	
	3B	19	34	0,00-72,59		17	3,97-30,02	
ISS evresi	1	36	80	64,71-95,29		46	33,26-58,74	
	2	48	37	19,56-54,44	0,104	16	1,37-30,63	**0,005***
	3	41	66	34,63-97,37		17	13,12-20,88	
R-ISS evresi	1	31	80	65,87-94,13		46	40,45-51,55	
	2	76	46	31,57-60,43	0,071	20	13,23-26,77	**0,022***
	3	15	29	26,21-31,79		16	6,21-25,79	
EMH	Primer	108	57	36,88-77,11	**<0,001***	25	11,86-38,14	**<0,001***
	Sekonder	20	7	4,28-9,72		3	0,00-6,51	
Primer EMH	EM-K	93	57	38,14-75,86	0,858	29	15,40-42,60	0,491
	EM-E	15	33	0,00-73,40		15	10,33-19,67	
Sekonder EMH	EM-K	8	19	1,18-36,82	**0,002***	7	2,84-11,16	**0,008***
	EM-E	12	3	0,00-6,40		2	1,36-2,64	
Tutulum sayısı	Tek	101	62	47,17-76,83	**0,034***	24	17,44-30,56	0,376
	Birden fazla	31	30	12,85-47,15		19	0,00-38,16	
Hgb	>10 gr/dl	60	69	43,98-94,02	**0,006***	36	22,05-49,95	**0,001***
	<10 gr/dl	45	30	23,75-36,25		13	10,11-15,89	
Kreatinin	<2 mg/dl	90	56	39,27-72,73	0,190	23	13,50-32,50	**0,038***
	>2 mg/dl	14	66	20,17-111,83		7	0,23-13,77	
Serum Kalsiyumu	<11 mg/dl	83	57	38,08-75,91	0,062	27	14,57-39,43	**0,016***
	>11 mg/dl	19	50	0,00-102,13		10	4,68-15,32	
Beta 2 mikroglobulin	<5500ng/ml	68	56	42,09-69,91	0,520	36	21,55-50,45	**0,001***
	>5500ng/ml	35	66	37,02-94,98		16	10,43-21,57	
LDH	Yüksek	23	19	14,30-23,70	**<0,001***	14	9,95-18,05	0,190
	Normal	76	67	47,16-86,84		29	11,77-46,23	
Plazma hücre oranları	<%20	41	69	44,80-93,20		46	20,79-71,21	
	%20-%40	37	46	28,72-63,28	**0,014***	24	4,07-43,93	**0,001***
	>%40	30	31	17,73-44,27		12	7,53-16,47	
OKIT	Olmayan	69	30	23,81-36,18	**0,009***	13	9,68-16,32	**<0,001***
	Olan	63	69	57,58-80,42		45	31,68-58,32	

*$p<0,05$

■ Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

SS-74 Referans Numarası: 163

VENO OKLUZİV HASTALIĞI/SİNÜZOİDAL OBSTRÜKSİYON SENDROMU İÇİN DEFİBROİD PROFİLAKSİ ÇALIŞMALARININ SİSTEMATİK DERLEMESİ

Selim Corbacioglu[1], Saurabh Aggarwal[2], Özlem Topaloğlu[2], David Stather[3], Vian Amber[4]

[1]*University Of Regensburg, Regensburg, Germany*
[2]*Novel Health Strategies, Bethesda, Md, Usa*
[3]*Jazz Pharmaceuticals, Frankfurt, Germany*
[4]*Jazz Pharmaceuticals, Oxford, Uk*

Temel: Defibrotid, hematopoetik kök hücre transplantasyonundan (HKHT) sonra şiddetli hepatik veno-okluziv hastalık/sinüzoidal obstrüksiyon sendromu (VOH/SOS) olan >1 aydan büyük hastalar için Avrupa Birliği'nde ve HKHT sonrası renal/pulmoner disfonksiyonu olan VOH/SOS için Amerika Birleşik Devletleri'nde onaylanmıştır. Sonuçlar iken bir faz 3 defibrotid profilaksi çalışmasının (NCT02851407) protokolde tanımlanan faydasızlık kriterlerini karşıladıktan kaydı bu durdu ve bir yayınlanmayı bekliyor, yayımlanmış birçok çalışmada HKHT sonrası VOH/SOS profilaksisi için defibrotid incelenmiştir. Bu çalışmada yetişkin ve pediatrik hastalar için genel ve bireysel olarak yayımlanmış literatürler kullanılarak intravenöz (IV) defibrotid profilaksisinden sonra VOH/SOS gelişme insidansı ve riski hakkında bir tahmin sağlanmaktadır.

Yöntemler: PubMed ve Embase veritabanlarında 27 Eylül 2020 tarihine kadar VOH/SOS'un "önlenmesi" veya "profilaksisi" hakkındaki defibrotid çalışmaları için arama yapılmıştır. Faz 1 çalışmaları, vaka raporları, <10'dan az hastayı içeren çalışmalar ve incelemeler hariç tutulmuştur. %95 güven aralıklı (GA) toplanmış VOH/SOS insidans tahminleri, Freeman-Tukey çift arksinüs dönüşümünden sonra rastgele etkiler modeli kullanılarak hesaplanmıştır; genel insidans oranları ve risk oranları için sırasıyla Mantel-Haenszel yöntemi ve rastgele etkiler modellemesi (Stata Software) kullanılmıştır. Hasta yaşına göre analizler için yalnızca yetişkin/pediatrik verilerini belirten çalışmalar dahil edilmiştir. Çalışmalar arasındaki raporlama farklılıkları nedeniyle güvenlik verileri toplanmamıştır. Bildirilen *P* değerleri nominaldir.

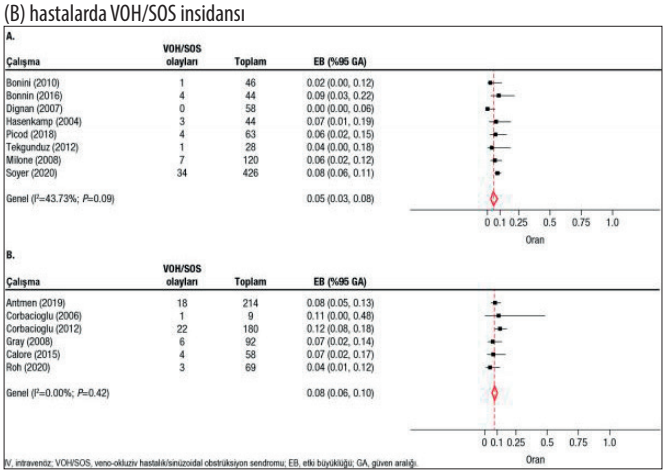
Bulgular: Genel olarak, 349 kayıt belirlenmiştir; 19'u (N=2929) VOH/SOS profilaksisi için IV defibrotid kullanımı bildiren 23 çalışma analize dahil edilmiştir (8 yetişkin çalışması; 6 pediatrik çalışması; 5 her ikisi/belirtilmemiş). Bu 19 çalışmanın 13'ü VOH/SOS şiddetini bildirmiştir (araştırmacıya göre). IV defibrotid profilaksisi ile beraber genel VOH/SOS insidansı %5 olmuştur (%95 GA: %2, %8); insidans yetişkinlerde %5 (%95 GA: %3, %8) ve pediatrik hastalarda %8 (%95 GA: %6, %10) olmuştur (Tablo 1). Şiddetli/çok şiddetli VOH/SOS'un genel insidansı hastalık şiddetini bildiren 13 çalışmada %2 olmuştur (%95 GA: %0, %4). IV defibrotid profilaksisi ve kontrol grubu (ör. heparin veya profilaksi yok) hakkında veriler içeren 8 çalışmada, kontrol grubunda VOH/SOS insidansı %16 olmuştur (%95 GA: %7, %28) ve kontrol grubuna karşı defibrotid profilaksisi ile VOH/SOS gelişme risk oranı 0,30 olmuştur (%95 GA: 0,12, 0,71; P=0,0002).

Güvenlik sonuçları, profilaksi için defibrotidin bilinen güvenlik profili ile tutarlı olmuştur. Picod *et al.* (*BBMT* 2018), IV defibrotid profilaksisi alan yetişkinlerin %22'sinde derece 2/3 kanama olayları bildirmiştir. Corbacioglu *et al.* (*Lancet* 2012), IV defibrotid profilaksisi alan pediatrik hastalarda ve kontrol grubunda sırasıyla %22 ve %21 kümülatif kanama insidansı bildirmiştir.

Sonuçlar: Bu analiz, IV defibrotid ile profilaksiyi takiben, yaş grubundan bağımsız olarak genel popülasyonda kontrol grubuna karşı %5 (yetişkinlerde %5; pediatrik hastalarda %8) kadar düşük VOH/SOS insidansı ve defibrotid profilaksisi ile VOH/SOS için 0,30 kadar düşük bir rölatif risk olduğunu göstermektedir. Bu analizin sınırlamaları arasında az sayıda kontrollü, hakemli çalışma ve çalışmalar arasında VOH/SOS tanı/şiddet kriterlerindeki varyasyonlar ve defibrotid dozları yer almaktadır.

Anahtar Kelimeler: Defibrotid; Hepatik Veno-Oklusiv Hastalık; Hematopoetik Kök Hücre Nakli

Tablo 1. IV defibrotid profilaksisi çalışmalarında tedavi edilen yetişkin (A) ve pediyatrik (B) hastalarda VOH/SOS insidansı



47. ULUSAL HEMATOLOJİ KONGRESİ

Bildiri Özetleri

Tartışmalı Poster Bildiriler

Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi

TP-01 Referans Numarası: 399

HOMOZİGOT ANTİTROMBİN EKSİKLİĞİNDE RİVAROKSABAN TEDAVİSİ: BİR OLGU SUNUMU VE LİTERATÜR TARAMASI

Umut Yılmaz[1], Adnan Nuri Güzel[2], Tülin Tiraje Celkan[3], Dilek Keskin[4], 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
[3]İstinye Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi Bilim Dalı
[4]İstanbul Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı

Giriş: Antitrombin (AT), faktör Xa ve diğer koagülasyon faktörlerinin bir kısmını inhibe eden doğal bir antikoagülandır. Heterozigot AT eksikliği iyi bilinen kalıtsal trombofili nedenlerinden biri olsa da homozigot AT eksikliği nadiren hayatla bağdaşmakta ve etkilenen hastalar küçük yaştan itibaren hayatı tehdit edici trombotik olaylarla karşılaşmaktadır. AT eksikliği olan hastaların tedavisinde AT konsantreleriyle birlikte heparin türevleri, warfarin, direkt oral antikoagülanların kullanılabilmektedir. Özellikle homozigot AT eksikliği olan hastalar için uygun tedavi yönteminde uzlaşı yoktur. Bu yazıda kliniğimizde takip edilen homozigot AT eksikliği olan bir hastada rivaroksaban deneyimimizi paylaşmayı ve literatürdeki diğer benzer vakalarla konuyu tartışmayı amaçladık.

Olgu: 30 yaşında kadın hasta, homozigot AT eksikliği ve tekrarlayan trombozlar nedeniyle 2019 yılında düzenli taze donmuş plazma (TDP) transfüzyonları ve enoksaparin tedavisiyle izlenmekteydi. TDP transfüzyonları sırasında şiddetli alerjik reaksiyonlar geçirmesi üzerine tedavisi değerlendirilen hastanın öyküsünde anne ve babasının akraba oldukları (amca çocukları) ve hayatın ilk yılından itibaren çok sayıda hayatı tehdit eden trombotik olay geçirdiği gözlendi. Bu trombotik olaylar içinde renal ven trombozu, tekrarlayan mezenterik ven ve alt ekstremite derin ven trombozları (DVT) vardı. AT düzeyi ve Anti Faktör Xa aktivitesi tüm değerlendirmelerde ölçülebilir sınırın altında kalmıştı. Hasta; geçirdiği trombotik hadiseler nedeniyle sağ nefrektomi, intestinal rezeksiyon operasyonları geçirmişti. Efektif INR düzeyilerindeki warfarin tedavisi veya enoksaparin tedavisi altında gelişen trombozları olduğu da gösterilmişti. Hasta; kısa bağırsak sendromu nedeniyle malnütrisyon kliniğindeydi ve tekrarlayan staz ülserleri ve staz dermatitleri yaşamaktaydı. İki yıldır devam eden düzenli TDP transfüzyonları altında enoksaparin tedavisiyle trombotik olay yaşamamıştı ve Anti-Faktör Xa aktivitesi bu tedaviyle 0.21U/L olarak saptanmıştı. Hastanın yaşadığı şiddetli allerjik reaksiyonlar nedeniyle TDP transfüzyon planına devam edilemeyeceğine karar verildi ve rivaroksaban başlandı. Kısa bağırsak sendromu nedeniyle malabsorbsiyonu olan hastada rivaroksabanın biyoyararlanımının yetersiz olabileceği endişesiyle günlük doz ikiye bölünerek uygulandı (20mg/gün). Bu dozda gelişen ekimozlar nedeniyle, rivaroksaban 15 mg/gün dozuna düşüldü.Bir yıl sonunda vajinal kanama ve epistaksis olması nedeniyle rivaroksaban dozu 7.5 mg/gün'e inildi. Rivaroksaban başlandıktan sonraki 18 aylık sürede trombotik olay geçirmeyen hastanın 7.5mg/gün rivaroksaban kullanırken bakılan 0.saat ve 3. saat Anti Faktör Xa aktiviteleri sırasıyla: 1.36 U/ml ve 2.06 U/ml saptandı. Hasta bu yazının yazıldığı tarih itibariyle 1 yıldır staz ülseri yaşamamaktadır. Kaybettiği vücut ağırlığını geri alarak tekrar 50 kg üzerine çıkmış ve 7.5mg/gün dozda rivaroksaban tedavisine devam etmektedir.

Tartışma: Olguda heparin türevlerinin AT desteği (konsantre veya TDP) olmadan başarısız olması, bu ilaçların AT bağımlı mekanizmalarla etki etmesine bağlanmıştır. Warfarin tedavisinin etkin olmayışında, warfarinin AT dışındaki diğer önemli iki doğal antikoagülan olan protein C ve protein S düzeylerini azaltması ve kısa bağırsak sendromunun warfarinin farmakokinetiğinde yarattığı değişiklikler etken olmuş olabilir. Direkt faktör Xa inhibitörleri AT'den bağımsız etki mekanizmalarıyla, AT eksikliği olan hastaların tromboprofilaksisinde uygun seçenekler olabilirler. Olgudaki hastanın enoksaparin ve warfarin altında trombotik olaylar yaşamış olmasına rağmen, rivaroksaban ile 18 aydır tromboemboli geçirmemiş olması, direkt faktör Xa inhibitörlerinin AT eksikliğinde etkili olabileceğini desteklemektedir. Literatürde AT eksikliği olan hastalarda edoksaban ve rivaroksaban tedavileri ile etkili tromboz profilaksisi yapılan olgular bildirilmiş olup AT eksikliğinde bu ilaçların daha kapsamlı araştırılmasını teşvik etmektedir.

Anahtar Kelimeler: rivaroksaban, AT eksikliği

Kaynaklar

1- Zuk J, Papuga-Szela E, Zareba L, Undas A. Direct oral anticoagulants in patients with severe inherited thrombophilia: a single-center cohort study [published correction appears in Int J Hematol. 2021 Jan 5;:]. Int J Hematol. 2021;113(2):190-198. doi:10.1007/s12185-020-03012-7

2- Undas A, Goralczyk T. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with severe inherited thrombophilia: a series of 33 patients. Blood Coagul Fibrinolysis. 2017;28(6):438-442. doi:10.1097/MBC.0000000000000613

3- Van Bruwaene L, Huisman A, Urbanus RT, Versluys B. Heparin-resistant Thrombosis Due to Homozygous Antithrombin Deficiency Treated With Rivaroxaban: A Case Report. J Pediatr Hematol Oncol. 2016;38(8):658-660. doi:10.1097/MPH.0000000000000608

4-Jakowenko N, Nguyen S, Ruegger M, Dinh A, Salazar E, Donahue KR. Apixaban and rivaroxaban anti-Xa level utilization and associated bleeding events within an academic health system. Thromb Res. 2020;196:276-282. doi:10.1016/j.thromres.2020.09.002

Transfüzyon Tıbbı / Aferez / Hücre İşlenmesi

TP-02 Referans Numarası : 298

TRİGLİSERİT AFEREZİNDE FARKLI REPLASMAN SIVILARININ KARŞILAŞTIRILMASI : TEK MERKEZ DENEYİMİ

Gözde Kurtuluş[2], Tuğrul Elverdi[1], Serdar Şahin[3], Selin Küçükyurt Kaya[1], Ayşe Salihoğlu[1], Ahmet Emre Eşkazan[1], Şeniz Öngören[1], Pınar Kadıoğlu[3], Muhlis Cem Ar[1]

[1]İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Hematoloji
[2]İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları
[3]İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Endokrinoloji

Ailesel hipertrigliseridemide en sık görülen eksiklik lipoprotein lipaz (apoC2) eksikliğidir. Hipertrigliseridemi aferezinde plazmalı (PRS) ve albüminli (ARS) replasman sıvısının trigliserit düşürücü etkinliği üzerine karşılaştırmalı çalışma yoktur. Teorik olarak lipoprotein lipaz içermesi sebebiyle PRS etkinliğinin yüksek olması beklenirken, yan etki ve teknik problemler sebebiyle sık tercih edilmemektedir. Bu çalışmayla PRS ve ARS arasında etkinlik farkının araştırılması planlanmıştır.

2012 – 2019 yılları arasında tek merkezde 23 hastada farklı zamanlarda yapılan toplam 109 aferez seansı öncesinde ve sonrasında bakılan trigliserit düzeyleri ve hipolipidemik tedaviler dosyalardan retrospektif olarak çıkarılmıştır. PRS, ARS (human albumin) ve her ikisinin de kullanıldığı (MRS) 3 farklı replasman grubu tanımlanmıştır. Non-parametrik testlerle işlemin verimi ve farklı replasman grupları istatistiki olarak kıyaslanmıştır. 3 grup ve sonuçları tabloda özetlenmiştir.

Ailesel hipertrigliseridemide en sık görülen eksiklik lipoprotein lipaz (apoC2) eksikliğidir. Hipertrigliseridemi aferezinde plazmalı (PRS) ve albüminli (ARS) replasman sıvısının trigliserit düşürücü etkinliği üzerine karşılaştırmalı çalışma yoktur. Teorik olarak lipoprotein lipaz içermesi sebebiyle PRS etkinliğinin yüksek olması beklenirken, yan etki ve teknik problemler sebebiyle sık tercih edilmemektedir. Bu çalışmayla PRS ve ARS arasında etkinlik farkının araştırılması planlanmıştır.

2012 – 2019 yılları arasında tek merkezde 23 hastada farklı zamanlarda yapılan toplam 109 aferez seansı öncesinde ve sonrasında bakılan trigliserit düzeyleri ve hipolipidemik tedaviler dosyalardan retrospektif olarak çıkarılmıştır. PRS, ARS (human albumin) ve her ikisinin de kullanıldığı (MRS) 3 farklı replasman grubu tanımlanmıştır. Non-parametrik testlerle işlemin verimi ve farklı replasman grupları istatistiki olarak kıyaslanmıştır. 3 grup ve sonuçları tabloda özetlenmiştir.

Toplam 23 hastanın (10 kadın, 13 erkek) yaş ortancası 31 (20-57) idi. Tüm seanslar Fresenius Comtec 2010 aferez cihazı ile santifüjle ve sürekli akım tekniği ile yapılmıştır. Bilgi eksikleri sebebiyle sadece 96 işlem incelenmiştir. Tüm hastalar omega3 yağ asidi ve 1 hasta dışındaki (miyotoksisite) tüm hastalar fibrat kullanmaktaydı. İşlem öncesi her 3 grupta trigliserit düzeyleri arasında anlamlı fark yoktu (p:0.278). Her 3 işlemle de işlem sonrası anlamlı trigliserit düşüşü sağlanmıştır. 3 farklı işlem karşılaştırması için, işlem öncesi ve sonrası trigliserit farklarının ortancaları arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Karışık gruptaki plazma miktarı değişkendi. İnsülin infüzyonu alan ve almayan gruplarda 3 grup arası anlamlı farklılık görülmemiştir. Trigliserit eşiği 500-800 ve 1000 mg/dl nin altına düşen değerler açısından incelendiğinde 3 grup arasında farklılık görülmemiştir. Sadece ARS ile plazma olan gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır. ARS ve

PRS gruplarının tek başlarına anlamlılık gösterecek istatistiki güce sahip olmadığı görülmüştür.

Bu çalışmayla PRS ının trigliserit aferezinde avantajı olmadığı bulunmuştur. Daha fazla hasta sayısıyla, daha heterojen olmayan gruplarla ve insulin infuzyonunun etkisi de katılarak yapılacak çalışmalarla plazma kullanımının ek katkısı olup olmadığı araştırılmalıdır

Anahtar Kelimeler: hipertrigliseridemi, plazma değişimi, replasman sıvısı

Tablo 1.

	PRS (n=13)	*ARS (n=14)*	*MRS (n=69)*	
Tg önce (median-IQR25-75)	1358 (1140-1795)	1375 (1303-2862)	1293 (1151-1988)	
Tg sonra (median-IQR25-75)	919 (700-1104)	1092 (630-1389)	856 (625-1165)	
fark (median-IQR25-75)	533 (218- 809)	669 (0-2065)	646 (189-1239)	P=0.886
	p= 0.002	p= 0.008	p= 0.000	

Kemik İliği Yetersizliği ve Myelodisplastik Sendromlar

TP-03 Referans Numarası : 361

APLASTİK ANEMİ HASTALARINDA İMMUNSUPRESİF TEDAVİ DENEYİMİ: TÜRKİYE ÇOK MERKEZLİ GERÇEK YAŞAM VERİSİ

Fergün Yılmaz[1], Tarık Ercan[1], Aylin Yılmaz[1], Ali Ünal[2], Serhat Çelik[2], Eren Gündüz[3], Fatih Yaman[3], Ünal Ataş[4], Ozan Salim[4], İrfan Yavaş[5], Atakan Turgutkaya[5], İnci Alacacıoğlu[6], Aylin Fatma Karataş[6], Onur Kırgızlar[7], Tuğcan Kırgızlar[7], Mustafa Merter[8], Pınar Tarkun[9], Vildan Özkocaman[10], Müzeyyen Aslaner Ak[11], Öznur Aydın[12], Fatma Keklik[13], Tayfur Toptaş[1], Tülin Tuğlular[1], Işık Kaygusuz Atagündüz[1]

[1]Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı
[2]Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı
[3]Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı
[4]Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı
[5]Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Hematoloji Bilim Dalı
[6]Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı
[7]Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı
[8]Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı
[9]Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi ,iç Hastalıkları Hematoloji Bilim Dalı
[10]Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı
[11]Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı
[12]Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı
[13]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı

Giriş: Aplastik anemi(AA), pansitopeni, retikulositopeni ve kemik iliğinde normal hematopoetik hücrelerin yerini yağ dokusunun alması ile karakterize bir kemik iliği yetmezliğidir. Vakaların çoğunda patogenezde immun mekanizmalar sorumludur ve bu nedenle immunsupresif tedavi(IST) ve allojeneik kök hücre nakli(AKHN) tedavinin temelini oluşturur. Çalışmamızda ATG+CSA tedavisinin aplastik anemi hastalarındaki etkinlik ve güvenirliliğini çok merkezli gerçek yaşam verisi olarak değerlendirmeyi hedefledik.

Gereç / Yöntem: Çalışmamıza aplastik anemi tanısı ile ATG+CSA tedavisi alan 13 merkezden toplam 80 hasta dahil edildi. Hasta ve tedavi verileri ilgili merkezlerin arşiv kayıtlarından tarandı.

Sonuçlar: Çalışmaya dahil edilen 80 hastadan(45 erkek [%56.3], 35 kadın [%43.7]) 68(%85) hasta primer, 12(%15) hasta ise sekonder AA tanısı aldı. Sekonder nedenler arasında en sık hepatit ilişkili AA mevcuttu. Hastaların ortanca yaşları 24(17-72)idi. 65 yaş üstü hasta sayısı ise 9(%11.2)'du. Tedavi alan hastaların %87.5'i(70 hasta) ciddi ve çok ciddi AA iken 10 hastanın (%12.5) ciddi olmayan AA tanısı mevcuttu. Ciddi olmayan AA hasta grubunda tedavi endikasyonu derin trombositopeni, transfüzyon ihtiyacına neden olan anemi ve nötropeni zemininde tekrarlayan nötropenik ateş olduğu görüldü. Tanı anında hastaların ortanca nötrofil, hemoglobin ve trombosit değerleri 450/microl(0-1880), 7.6gr/dl(3.6-11.7) ve 14000/microl(0-79000)idi. Kemik iliği selülaritesi ortanca %5(1-20) olarak saptandı. Kemik iliğinden sitogenetik analiz 72 hastada (%90) yapıldı. Metafaz elde edilen hastalarda sitogenetik anomali saptanmadı. PNH klonu hastaların %11.2'sinde pozitifti ve ortanca düzeyi %1.8 (0.5-7.2) idi.

Hastaların aldığı tedaviler değerlendirildiğinde 58 hasta (%72.5) ATG ve CSA kombinasyonu ± metilprednizolon alırken 3 hasta (%3.75) tekli tavşan ATG, 16 hasta (%20) CSA ± metilprednizolon ve 2 hasta CSA ve eltrombopag kombinasyonu, bir hasta ise ATG + CSA + eltrombopag kombinasyonu ile tedavi edildi. 65 yaş üstü 9 hastanın 4'ü (%44.4) ATG +CSA kombinasyonu alırken 2'si CSA +eltrombopag ile ve diğer hastalar ise CSA ± metilprednizolon ile tedavi edildi.

Hastaların %41'inde kısmı yanıt (KY) elde edilirken tam yanıt (TY) oranı %18.75 idi. Hastaların %35'i ise tedaviye refrakter idi. Diğer hastalarda ise ilk 1 ay için exitus oldukları veya takiplerine devam etmedikleri için yanıt değerlendirilmesi yapılamadı. ATG +CSA tedavisi alan hasta grubu değerlendirildiğinde ise TY ve KY oranları sırası ile %20.6 ve %34.4 olduğu görüldü. Yanıt alınan hastaların %32'sinde nüks gelişti ve 2.basamak olarak eltrombopag, AKHN ve 1. basamakta tekli CSA veya ATG alan hasta grubunda kombinasyon tedavisi verildi. İkinci basamak tedavi sonrası 3 hasta refrakter kabul edilirken diğer hastalarda en az KY elde edildi. Hastaların takibinde sadece bir hastada akut miyeloid lösemi'ye (AML) progresyon izlendi

Yan etki olarak hastalarda en sık enfeksiyon (31 hasta (%38.75)) izlendi. En sık izlenen enfeksiyonlar ise pnömoni, sepsis cilt enfeksiyonları idi. Grade 3/4 yan etki toplam 11 hastada (%13.8) izlendi. Sadece 2 (%2.5) hastada invaziv fungal enfeksiyon (invazif akciğer enfeksiyonu ve hepatosplenik kandidiazis) mevcuttu. Diğer izlenen yan etkiler hipertansiyon (2 hasta), serum hastalığı (3 hasta), akut böbrek yetmezliği (17 hasta), diş eti hipertrofisi (3 hasta), karaciğer toksisitesi (6 hasta) ve hirsutizm (1 hasta) olarak raporlandı.

Ölüm oranı %33.75 (27 hasta) idi. Ölen hastaların %74'ü son kontrolde refrakterdi. Ölüm nedenleri bir hastada AML progresyonu, bir hastada ani kardiyak arrest iken iki hastada bilinmemekteydi. Diğer hastaların ise ölüm nedeni enfeksiyon idi.

Tartışma: ATG ve CSA içeren immunsupresif tedaviler halen AKHN yapılamayacak hastalarda etkin bir tedavi seçeneğidir. Ancak IST için uygun olmayan ve relaps/refrakter hastalar için etkin ve güvenilir tedavilere halen ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Aplastik anemi,immunsupresif tedavi,ATG+CSA

Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

TP-04 Referans Numarası: 136

DİFFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMA HASTALARINDA TEDAVİ ÖNCESİ GERİATRİK BESLENME RİSK İNDEKSİNİN PROGNOSTİK ETKİSİ

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

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

Giriş: Kanser hastalarındaki kaşeksi ile kötü prognoz arasındaki ilişki çalışmalarla gösterilmiştir. Diffüz büyük B hücreli lenfomalı (DBBHL) hastalarda geriatrik beslenme risk indeksinin (GBRİ) prognostik değeri az sayıda çalışmada ele alınmıştır ve net değildir. Bu çalışma, DBBHL hastalarında GBRİ'yi analiz etmek ve DBBHL'deki prognostik değerini araştırmak için tasarlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan alınan onay sonrası (tarih ve onay numarası: 28/04/2021/KAEK-201), Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Hematoloji Bölümü'nde 2008-2020 yılları arasında tanı konulmuş DBBHL hastalarının arşiv kayıtları geriye dönük olarak incelendi. 18 yaşın üzerinde, R-CHOP ile tedavi edilmiş ve tam klinik verileri elde edilmiş 206 DBBHL hastası çalışmaya dahil edildi. Transforme DBBHL veya merkezi sinir sistemi lenfoması olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hastalar beslenme durumuna göre GBRİ tabanlı iki gruba ayrıldı. GBRİ: 1.489 x serum albümin seviyesi (g/L) + 41.7 x [gerçek vücut ağırlığı (GVA)/ ideal vücut ağırlığı (İVA) (kg)] formula ile hesaplandı. GVA, İVA'dan yüksekse, hesaplamalarımızda GVA/İVA oranını 1 olarak kabul edildi. Youden endeksi tarafından belirlenen GBRİ'nin optimal eşik değeri ≤104.238 ve eğrinin altındaki alan (AUC) değeri 0,603 (%95) olmuştur (duyarlılık = %81.25, özgüllük = %38.1).

Sonuçlar: Çalışmaya alınan 206 hastanın yaş ortalaması 58.57 ± 13.86 yıl olup, bunların %54.4'ü erkek, %45.6'sı kadındı. Hastaların toplam %69,4'ü (n=143) GBRİ ≤104.238 grubunda ve %30,6'sı (n=63) GBRİ >104.238 grubundaydı. B semptomları ve ekstranodal hastalık insidansı GBRİ ≤104.238 grubunda daha yüksekti (p <0.001). GBRİ ≤104.238 grubundaki hastalarda hemoglobin, mutlak lenfosit sayısı ve albümin değerleri daha düşük iken (p<0,001) C-reaktif protein (p<0,001), laktat dehidrogenaz (p<0,001) ve beta-2 mikroglobulin (p=0,001) değerleri daha yüksekti. GBRİ ve R-IPI arasında istatistiksel olarak anlamlı zayıf bir negatif korelasyon gözlemlendi (p <0.001). 5 yıllık progresyonsuz sağkalım (PS) oranları ≤104.238 ve >104.238 gruplarında sırasıyla %60,2 ve %69,8 idi. Gruplar arasında PS açısından anlamlı fark bulunmadı (p=0.361). 5 yıllık genel sağkalım (GS) oranları ≤104.238 ve >104.238 gruplarında sırasıyla %51.2 ve %78,5 idi ve GNRI ≤104.238 olan hastaların GS'si, GNRI >104.238 olan hastalarınkinden anlamlı derecede düşüktü (p = 0.001).

Tartışma: Literatürde, DBBHL hastalarında GBRİ'nin prognostik bir gösterge olup olmadığını araştıran uzak doğuda yapılmış az sayıda çalışma bulunmaktadır. 476 hastayla yapılan retrospektif Japon çalışmasında, GBRİ'nin DBBHL hastalarında bağımsız bir prognostik faktör olduğunu gösterilmiştir. İleri yaştaki (>65 yaş) 451 DBBHL hastasının değerlendirildiği başka bir çalışmada, bu hastalarda hem GBRİ hem de Charlson Komorbidite İndeksi prognostik göstergeler olarak bulunmuştur. Matsukawa ve ark. tarafından yapılan çalışmada 615 DBBHL hastası değerlendirilmiş ve düşük GBRİ'nin NCCN-IPI'den bağımsız olarak kötü bir prognostik gösterge olduğu bildirilmiştir. 228 hastayı içeren ve DBBHL hastalarında GBRİ ve sarkopeninin prognostik etkisini araştıran bir kohort çalışmasında, kombine bir GBRİ ve sarkopeni modelinin NCCN-IPI'den bağımsız olarak prognostik bilgi sağlayabileceğini gösterilmiştir. Öte yandan, 267 DBBHL hastasının malnütrisyon durumlarına göre gruplandırıldığı ve değerlendirildiği bir Çin çalışmasında, tek değişkenli analizlerde malnütrisyon grubundaki hastalarında kötü GS olduğu; ancak bu anlamlılığın, NCCN-IPI bağlamında tabakalı veya çok değişkenli analizlerden sonra kaybodığu bildirilmiştir. Yaptığımız nispeten büyük ve tek merkezli çalışmada, DBBHL hastalarında GBRİ'nin prognostik rolünü araştırdık ve düşük bir GBRİ'nin kötü prognostik gösterge ile ilişkili olduğunu saptadık. GBRİ ucuz, invaziv olmayan ve kolay erişilebilirdir; bu nedenle de klinik olarak yararlı bir prognostik gösterge olabilir.

Anahtar Kelimeler: Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma, Geriatrik Beslenme Risk İndeksi, Prognostik Gösterge

Kaynaklar

1. Fearon KC, Voss AC, Hustead DS. Definition of cancer cachexia: Effect of weight loss, reduced food intake, and systemic inflammation on functional status and prognosis. Am J Clin Nutr. 2006;83(6):1345-1350.
2. Simning A, Conwell Y. Suicidal Ideation and Social Capital: Community Matters. Am J Geriatr Psychiatry. 2017;25(1):48-49.
3. Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B, et al. Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas. J Clin Oncol. 1999;17(4):1244.
4. Li Z, Guo Q, Wei J, et al. Geriatric nutritional risk index is not an independent predictor in patients with diffuse large B-cell lymphoma. Cancer Biomarkers. 2018;21:813–820.
5. Kanemasa Y, Shimoyama T, Sasaki Y, et al. Geriatric nutritional risk index as a prognostic factor in patients with diffuse large B cell lymphoma. Ann Hematol. 2018;97:999–1007.
6. Lee S, Fujita K, Morishita T, et al. Prognostic utility of a geriatric nutritional risk index in combination with a comorbidity index in elderly patients with diffuse large B cell lymphoma. Br J Haematol. 2021;192(1):100-109.
7. Matsukawa T, Suto K, Kanaya M, et al. Validation and comparison of prognostic values of GNRI, PNI, and CONUT in newly diagnosed diffuse large B cell lymphoma. Ann Hematol. 2020;99(12):2859-2868.
8. Go S I, Kim HG, Kang MH, et al. Prognostic model based on the geriatric nutritional risk index and sarcopenia in patients with diffuse large B-cell lymphoma. BMC Cancer. 2020;20(1):439.

TP-05 Referans Numarası: 346

COVİD -19 İLE İLİŞKİLİ DİRENÇLİ ITP OLGUSU VE TEDAVİSİ

Gizem Çilsaat[1], Selin Eyüpoğlu[1], Yasemin Özsürekçi[2], Şule Ünal[1], Fatma Gümrük[1]

[1]Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Bilim Dalı
[2]Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Enfeksiyon Bilim Dalı

Giriş: Covid19 enfeksiyonunda erişklinlerde mortalite çoğunlukla akut respiratuar sendrom, kardiak komplikasyonlar ve tromboembolik olaylar ile ilişkili olmakla birlikte hem erişkin hem çocukta gözlenen hematolojik komplikasyonların da mortaliteyi arttırdığı bilinmektedir. Covid19'a ikincil ITP vakaları literatürde bildirilmiştir. Burada Covid19 ile ilgili sistemik bulgusu olmayan; ancak dirençli trombositopenisi bulunan ilginç bir Covid19 ile ilişkili dirençli ITP olgusu ve tedavisi sunulacaktır.

Olgu: 17 yaşında sağlıklı kız hasta; son 1 haftadır alt ekstremitelerinde başlayan peteşilerinin oral mukozasına da yayılması nedeniyle başvurduğu merkezde trombositopenisi (PLT:7x109/l) saptanması üzerine tarafımıza yönlendirildi. Fizik muayenede alt ekstremitelerde yoğun; üst ekstremitelerde daha az yoğunlukta; oral mukoza dahil tüm vücutta yaygın peteşiler saptandı; hepatosplenomegali ve LAP palpe edilmedi. Diğer sistem muayeneleri de doğaldı. Hemogramında: Hb:13,3gr/dl; Htc: %38,7; WBC: 4,6x109/l, PLT: 1x10 9/l; rtc: %2,74; PY'de trombositler nadir tekli idi, atipik hücre yoktu ve %82 parçalı %16 lenfosit, %2 monosit izlendi. Trombositopeni etiyolojisine yönelik yapılan tetkiklerde özellik saptanmadı; Covid PCR pozitif saptanan hastanın PAAC'sinde retiküler görünüm vardı ancak hastada solunum sıkıntısı ve dinleme bulgusu gelişmedi. Covid19 etiyolojisine yönelik semptomatik gözlem dışında ek tedavi planlanmadı.

ITP ön tanısı ile hastaya 1gr/kg dozunda (2gün) IVIG tedavisi başlandı, tedaviye yanıt alınamayan hastadan yapılan KİA değerlendirmesinde; matür megakaryositlerde belirgin artış ve her 3 seriye ait öncül ve geç elemanlar görüldü; malignite bulgusu saptanmadı. 3 gün 10 mg/kg/gün sonrasında 4 gün 5mg/kg/gün yüksek doz MPZ tedavilerine cevap alınamayan hastanın steroid tedavisi 2mg/kg/gün olacak şekilde düzenlenip taburcu edildi. Taburculuğu sonrasında menoraji şikayetiyle tekrar başvuran hastaya yeniden yüksek doz MPZ ve IVIG birlikte verildi ancak yanıt alınmadı. Başvurusundan 20 gün sonra hastaya 25 mg dozunda eltrombopag tedavisi başlandı; beraberinde 1mg/kg deltakortil tedavisi uygulanan hastanın tedavi başlangıcından 1 hafta sonraki poliklinik kontrolünde trombosit düzeylerinin yükselmeye başladığı görüldü; deltokortil dozlarında azaltma planına geçildi, tedavinin 2. haftasında yapılan poliklinik muayenesinde trombosit değeri 262x10 9/l saptandı.

Tartışma: Literatürde Covid19 enfeksiyonu ile ITP birlikteliği gösteren 45 vakanın irdelendiği bir meta-analiz çalışmasında 3 vaka (%7) pediatrik yaş grubunda olup, çoğunluğu orta-ağır Covid enfeksiyonu tablosunda iken; 3 vaka (%8) asemptomatik idi. Vakaların %20'sinde ITP bulguları Covid semptomları başladıktan 3 hafta sonraki; 6 vakada iyileşme döneminde ortaya çıkmıştı. Semptomatik, hastalarda Covid semptomları ile ITP tanısı alma arasında ortalama 13 gün vardı. Vakaların %31'inde tanı anında kanama bulgusu saptanmamakla beraber; intrakranial hemoraji saptanan 4 vakadan 1'inde mortalite bildirilmişti. Hastaların %29'unda sadece IVIG; %22'sinde sadece steroid; %24,5'unda kortikosteroid ve IVIG kombinasyonu uygulanmıştı. 9 vakada 5 gün ile 3 hafta arasında değişen sürelerde ikincil ajan olarak eltrombopag kullanılmıştı. Kısa süreli glukokortikoid ve IVIG tedavilerine yanıtın genel olarak iyi olduğu gözlenmiş; 30 hastada (%67) tam; 8 hastada (%18) kısmi yanıt; 4 hastada (%9) 28 ila 63 gün arası değişen sürelerde relaps saptanmış; 3 hasta ise kaybedilmişti. Tedavi cevabı ortalama 5 günde (2-8 gün); tam yanıt ortalama 8 (6-17 gün) günde ortaya çıkmıştı.

Covid19 enfeksiyon tablosuna eşlik eden trombositopeninin HLH; DİK, sepsis; antibiyoterapi, heparin kullanımı ve tromboemboli seyrinde de gelişmesi bu hastalarda ITP tanısı konulmasını güçleştirebilmektedir. Olgumuz hem çocukluk çağında asemptomatik Covid ilişkili ITP olması; hem de tedaviye yanıtsız kalması ve eltrombopag ile başarıyla tedavi edilmiş olması açısından klinisyenlerde farkındalığı artırmak adına ilginç bir olgudur.

Anahtar Kelimeler: ITP, Covid19, eltrombopag,

Kaynak

1. Bhattacharjee S, Banerjee M. Immune Thrombocytopenia Secondary to COVID-19: a Systematic Review. SN Compr Clin Med. 2020 Sep 19:1-11. doi: 10.1007/s42399-020-00521-8. Epub ahead of print. PMID: 32984764; PMCID: PMC7501509.

■ Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

TP-06 Referans Numarası: 391

COVID-19 PANDEMİSİNDE KRONİK MİYELOİD LÖSEMİLİ HASTALARIN TAKİP VE TEDAVİ UYUMLARININ İNCELENMESİ

Umut Yılmaz[1], Sertaç Tunç[2], Selin Küçükyurt[1], Ahmet Emre Eşkazan[1]

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

[2]İstanbul Üniversitesi-cerrahpaşa Cerrahpaşa Tıp Fakültesi

Giriş ve amaç: Kronik faz kronik miyeloid lösemide (KF-KML) tirozin kinaz inhibitörü (TKİ) tedavisiyle çoğu hastada lösemi kontrolü sağlanırken yaşam kalitesi de korunmaktadır. Ulaşılan bu standardın sürdürülebilmesi ve geliştirilmesi amacıyla hazırlanan rehberlerde takip planları da yer almaktadır. Moleküler yanıtların elde edilme ve yan etkilerin kontrol altına alınma sürecinde daha sık olmak üzere, çoğu merkez üç ay aralıkla klinik ve moleküler değerlendirmeler yaparak KF-KML hastalarını izlemektedir. COVID-19 pandemisi sırasında elektif klinik başvuruların ertelenmesi, seyahat yasakları, raporlu ilaçların hekim reçetesi olmaksızın temin edilebilmesi ve hastaların tercihleri gibi nedenlerle KML hastalarının klinik takiplerinin düzensizleştiğini gözlemledik. Bu düzensiz takibin yaratmış olabileceği klinik ve moleküler sonuçları tanımlamayı ve takipler konusunda ne kadar esnek davranılabileceğini tartışmayı amaçladık.

Materyal ve metod: Çalışma, tek merkezde takip edilen tüm KML hastalarının dahil edildiği kesitsel bir araştırmadır. KML ve komorbiditelerle ilgili klinik öykü ve takip verileri hastanenin dosya arşivi ve dijital kayıtlarından toplandı. Kliniğe başvuran hastalara yüz yüze, diğerlerine telefon üzerinden anket uygulandı. Bulguların istatistiksel analizinde tek yönlü varyans analizi ve ki-kare yöntemleri kullanıldı.

Bulgular: 2019 yılında merkezimizde aktif tedavi alan 210 KML hastası vardı. Mart 2020'de bu hastaların 190'ı (%90,5) major moleküler yanıtta (MMY) tedavilerini sürdürmekteydi. Hastaların 172'si (%81,9) imatinib kullanmaktaydı. Tam sitogenetik yanıta (TSY) ulaşamamış 8 hasta vardı. 01/04/2019-31/03/2020 arasında KML hastalarının polikliniğe toplam başvuru sayısı 1131, bu sürede yapılan moleküler analiz (BCR-ABL1 QRT-PCR) ise 689'du. 01/04/2020-31/03/2021 arasında ise bu sayıların sırasıyla 435 ve 314'e indiği dikkat çekiciydi (Tablo 1, p<0.0001). Pandeminin ilk 12 ayında 41 hasta (%19,5) kliniğe hiç başvurmamıştı. Çalışmanın sonuçlarının değerlendirildiği 31/07/2021'de 206 hasta hayatta ve 205'i TKİ tedavisine devam etmekteydi. Anket uygulanabilen 187 hastanın 41'i (%21,9) pandemi öncesinde TKİ tedavisini her zaman düzenli kullanamadıklarını belirtirken, bu sayı pandemi döneminde azalarak 21'e (%11,2) inmişti. Pandemi döneminde TKİ'ye erişimde zorluk yaşadığını ifade eden hasta yoktu ve COVID-19 riskini artıracağı endişesiyle TKİ'den kaçınan hasta saptanmadı. COVID-19'a 21 hastanın yakalandığı, bunların 17'sinin enfeksiyon sırasında TKİ tedavisini sürdürdüğü öğrenildi. COVID-19 nedeniyle yoğun bakım ihtiyacı gelişen ya da hayatını kaybeden hasta olmadı. Pandeminin ilk yılında bir hasta blastik dönüşüm, üç hasta da komorbidieteler nedeniyle hayatını kaybetmişti. Pandemi başlangıcından hemen önce ve 12-15 ay sonraki moleküler yanıtlarına ulaşabildiğimiz 150 hastanın 4'ü MMY'yi, biri TSY'yi kaybetmiş ve iki hastada blastik dönüşüm gerçekleşmişti. Aynı kohortun bir önceki yılki moleküler takipleriye kıyaslandığında bu üç gelişme pandemi yılında daha sık olmakla birlikte istatistik anlam taşımamaktaydı. Blastik dönüşüm gelişen ve TSY'yi kaybeden hastaların kronik fazdaki son moleküler analizlerinde uyarı durumlarında olduğu, fakat bu sonuçların değerlendirilmesi için kliniğe başvurmadıkları gözlendi. Dikkat çekici olan bir başka nokta ise, üç hastanın kliniğe ulaşamadığı ve yan etki şüphesiyle (dispne ve döküntü) hematolog denetimi olmadan TKİ dozlarının değiştiği ya da tedavinin sonlandığıydı. Yan etki şüphesiyle TKİ tedavisi kesilen hastanın derin moleküler yanıtını kaybettiğini gözlemledik.

Sonuç: Çalışma, pandeminin ilk yılında KML hastalarının klinik ve moleküler takip düzeninin bozulduğunu ortaya koymakta ve bu değişikliğin olgular bazında olumsuz sonuçlara neden olabileceğini düşündürmektedir. Pandemi gibi olağanüstü durumlarda, klinik takip planları yeniden düzenlenmeden önce işlevsel bir hasta-hekim iletişim ağının sağlanmasının bu dönemlerde yaşanabilecek aksamaların önüne geçebileceği kanaatindeyiz.

Anahtar Kelimeler: Kronik Miyeloid Lösemi, KML, COVID-19, pandemi, moleküler takip

Kaynaklar

1- Hochhaus A, Baccarani M, Silver RT, et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. Leukemia. 2020;34(4):966-984. doi:10.1038/s41375-020-0776-2

2- Breccia M, Abruzzese E, Bocchia M, et al. Chronic myeloid leukemia management at the time of the COVID-19 pandemic in Italy. A campus CML survey. Leukemia. 2020;34(8):2260-2261. doi:10.1038/s41375-020-0904-z

3- Demeter J, Weisinger J, Nagy Z. Mild Clinical Course of COVID-19 Infection in Chronic Myeloid Leukemia (CML) Patients Receiving Tyrosine Kinase Inhibitors (TKIs) without Interruption. Mediterr J Hematol Infect Dis. 2021;13(1):e2021022. Published 2021 Mar 1. doi:10.4084/MJHID.2021.022

4 Bonifacio M, Tiribelli M, Miggiano MC, et al. The serological prevalence of SARS-CoV-2 infection in patients with chronic myeloid leukemia is similar to that in the general population [published online ahead of print, 2021 Aug 31]. Cancer Med. 2021;10.1002/cam4.4179. doi:10.1002/cam4.4179

Tablo 1: Pandemiden önceki bir yıl ile pandeminin ilk yılında hastaların poliklinik takip verilerinin karşılaştırılması (*41 Hasta moleküler analiz için başvurmadı).

	2019-2020 n (%)	2020-2021 n (%)	*p* değeri
Hematoloji kliniğine toplam başvuru sayısı/ hastaların yıllık başvuru sayısı ortancası	1131 / 4 Aralık: (0 – 13)	435 / 1 Aralık: (0 – 4)	**<0,00001**
Toplam BCR-ABL1 QRT-PCR analiz sayısı/hastaların yıllık BCR-ABL1 QRT-PCR analiz sayısı ortancası	689 / 3 (Aralık: 0 -6)	314 / 1 (Aralık: 0 – 4)	**<0,00001**
TKİ tedavisini düzenli kullanmayan hasta sayısı ve oranı	41 (19,5)	21 (9,8)	**0,0059**
Tam sitogenetik yanıtı olmayan hasta	8 (3,9)	4 (2,6)	0,26
MMR yanıtını kaybeden hasta sayıları	3 (1,4)	4 (2,6)	0,71
Blastik Dönüşüm	1 (0,5)	2(1)	0,56

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

TP-07 Referans Numarası: 139

B-HÜCRELİ NHL TANILI HASTALARDA SUBKUTAN RİTUKSİMAB TEDAVİ SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Hava Uskudar Teke, Neslihan Andıç, Nur Oğuz Davutoğlu, Fatih Yaman, Eren Gündüz

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Eskişehir

Giriş: Non-Hodgkin Lenfoma, en sık görülen hematolojik malignitedir. NHL, pek çok değişik alt tipi içermektedir. Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma (DBBHL) en sık görülen histolojik tip olmakla birlikte, her sene yeni tanı konulan olguların %30'unu oluşturmaktadır. 2.sıklıkta ise folliküler lenfoma görülmektedir (1-3). Rtx+CHOP tedavisi standart tedaviyi oluşturmaktadır. IV Rtx doz uygulaması uzun infüzyon süresi (375 mg/m2 olup infüzyon süresi 90 dk ile 5-8 saat), infüzyonla ilişkili reaksiyonları da içeren yan etkiler yanında hastaların rahatsız olduğu invazif prosedürleri de içermektedir (4,5). Aynı etkinliğe sahip olan subkutan rituksimabın uygulaması ise 5-7 dk arasında olup daha kolay bir uygulama yolu sağlamakta, klinikte uygulama sürelerini kısaltmakta, hastanın memnuniyetini artırmakta ve hastanede kalış süresi ilgili maliyetleri azaltmaktadır (6-9). Çalışmamızın amacı, DBBHNHL veya FL tanısı olup intravenöz rituksimab sonrası SC rituksimab kullanan hastalarımızın demografik özelliklerini, klinik bulgularını, tedavi yanıtlarını, varsa yan etkileri ve hastaların memnuniyetini retrospektif olarak değerlendirerek az sayıdaki gerçek yaşam verileri ile karşılaştırmaktır

Bulgular: Çalışmaya toplam 28 hasta alındı. Hastaların 16'sı (%57) erkek, yaşları 53,8±13,5 (26-78) yıl idi. 19 (%68) hastanın tanısı DBBHL iken, 9'u (%32) FL tanılı idi. 5 hasta (%17.9) evre 1, 10 hasta (%35.7) evre 2, 6 hasta (%21,4) evre 3 ve 7 hasta (%25) evre 4 idi. 28 hastanın 4'ü (%14.3) takiplerde ex olmuştu. 14 hastanın (%50) en az bir kronik hastalığı mevcuttu. Hastaların 21'inde (%75) ECOG performansı 0 iken, 7'sinde (%25) ECOG 1 idi. 1 hastanın (%3.6) HBsAg pozitifliği mevcutken, 12 hastanın (%42.9) antiHBc-total pozitifliği mevcut olup bu nedenle Rtx öncesi antiviral başlandı. 3 hastanın ara yanıt değerlendirmesinde kısmı yanıttan fazla yanıt mevcut olup, tedavi sonu yanıt değerlendirmesinde 1 hastada progrese

hastalık saptandı. Hastalar vücut yüzey alanlarına göre (BSA) düşük (≤1.73), orta (≥1.74, ≤1.92) ve yüksek (≥1.93) olarak 3 gruba ayrıldığında hastaların 10'u (%35,7) düşük, 9'u (32.1) orta, 9'u (%32.7) ise yüksek grubunda idi. Hastaların hepsine hem IV hem de subkutan Rtx öncesi premedikason uygulanmıştı. 4 hastada nötropeni gözlenmedi. 17 hastada (%60.7) IV Rtx sonrası, 4 (%14.3) hastada SC Rtx sonrası, 3 (%10.7) hastada ise hem IV hem de SC Rtx sonrası nötropeni gelişmişti. 1 hastada pnömoni, 4 hastada FEN gelişti. 22 hasta R-CHOP, 3 hasta R-COP, 3 hasta R-Bendamustin tedavisi almıştı. IV Rtx ilk dzou tüm hastalarda 8 saatte infüze edildi. IV Rtx alan hiçbir hastada infüzyon ilişkili reaksiyon gelişmedi. SC Rtx ile lokal reaksiyon olarak enjeksiyon bölgesinde kızarıklık, hafif ödem ve ağrı dışında yan etki gözlenmedi.Hastaların boyu 165.4±7.3 (150-177) cm, kilo 76.2 ±14.7 (55-106) kg, m2 ise 1.84±0.19 (1.52±2.20)idi. IV Rtx dozu 685.2±63,5 (580±790) mg, uygulanan SC Rtx sayısı hasta bazında 3.53±1.37 (1-5) doz, hastaların takip süresi 20±8.2 (7-39) ay idi.

Tartışma: SABRINA çalışması rituksimab aktivitesinin uygulama yolundaki değişiklikten etkilenmediğini göstermektedir. Subkutan Rtx'ın fix doz olması nedeniyle zayıf hastalarda yan etkinin fazla olabileceği, kilolu hastalarda ise etkinliğin yetersiz olabileceği akla gelebilen sorulardandır. Yapılan çalışmalarda düşük, orta ve yüksek vücut yüzey alanı (BSA) olanlarda fix doz SC Rtx kullanımı ile, düşük BSA olanlarda daha yüksek bir yan etki gözlenmemiştir. BSA düşük, orta ve yüksek olarak sınıflandırıldığında ise etkinlik açısından da fark saptanmamıştır. Bizim çalışmamızda da düşük, orta ve yüksek vücut yüzey alanı (BSA) olanlarda fix doz SC Rtx ile yan etki ve etkinlik açısından fark saptanmamıştır. Hiçbir hastada SC Rtx'a bağlı lokal reaksiyon dışında yan etki görülmedi.

Sonuç: Hastaların hepsi SC Rtx kullanımından rahat ilaç uygulaması, daha az duygusal sıkıntı, daha az enjeksiyon ağrısı ve günlük yaşam hareketine daha fazla etki en önemlisi de zaman tasarrufu nedeniyle memnun idi.

Anahtar Kelimeler: Lenfoma, subkutan rituksimab

Kaynaklar

1. Swerdlow SH CE, Harris NL, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, France: IARC Press;; 2008. 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): 265-76.
3. Sant M, Allemani C, Tereanu C, De Angelis R, Capocaccia R, Visser O, MarcosGragera R, Maynadie M, Simonetti A, Lutz JM, Berrino F. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. Blood. 2010; 116(19): 3724-34.
4. 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. 2010.
5. Sehn LH, Berry B, Chhanabhai M, Fitzgerald C, Gill K, Hoskins P, Klasa R, Savage KJ, Shenkier T, Sutherland J, Gascoyne RD, Connors JM. The revised International Prognostic Index (R-IPI) is a better predictor of outcome than the standard IPI for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. Blood. 2007; 109(5): 1857-61.
6. Salar A, Avivi I, Bittner B, et al. Comparison of subcutaneous versus intravenous administration of rituximab as maintenance treatment for follicular lymphoma: results from a twostage, phase IB study. J Clin Oncol. 2014;32:1782–1791.

Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi

TP-08 Referans Numarası: 345

GRİ PLATELET SENDROMUNUN OTOİMMÜNİTEYE BAKAN YÜZÜ: ÇOK NADİR BİR HASTALIKTA ÜÇ OLGU DENEYİMİ

Eren Müngen, Şule Ünal, Fatma Gümrük

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematolojisi Bilim Dalı

Giriş: Gri trombosit sendromu(GPS); makrotrombositopeni, miyelofibrozis, splenomegali, periferik kan yaymasında trombositlerin büyük ve gri görünümü ile karakterize, çok nadir görülen ve NBEAL2 genindeki mutasyonların yol açtığı kalıtsal bir kanama bozukluğudur. Elektron mikroskobi trombositlerde α-granüllerin belirgin yokluğunu ortaya koyar. Bu hastaların trombositlerinde; PF4, vWF, fibronektin ve faktör V dahil olmak üzere alfa-granül proteinleri ya hiç yoktur veya belirgin şekilde azalmıştır. Bu çalışmada nadir görülmeleri nedeniyle Gri trombosit sendromu tanısı alan iki olgumuz son yıllarda tanımlanan eşlik eden immun bozukluklar ve otoimmuniteye yatkınlık açısından detaylı incelenerek sunulmuştur.

Olgu 1: Onüç yaşında erkek hasta kliniğimize trombositopeni ve splenomegali nedeniyle başvurdu. Öyküsünden bu bulguların iki yaşından bu yaşına saptanarak otoimmun lenfoproliferatif sendrom tanısıyla takip edildiği öğrenildi. Soygeçmişte anne baba arasında 2.derece kuzen evliliği mevcuttu. Fizik incelemede dalak subkostal 3 cm ele geliyordu. Tam kan sayımında Hb:11,3gr/dl, MCV:75 fl, RDW: %15,4, WBC:5,3x109/L, PLT:92x109/L bulundu. Periferik yaymasında gri plateletler görüldü. Kemik iliği biyopsisinde yaygın fibrozis izlendi. NBEAL2 geninde homozigot mutasyon saptandı. Vitamin B12:>1500 ng/L olarak görüldü. TCR Alfa - Beta + CD4 - CD8 - %1, c-Reaktif Protein(CRP):0,238 mg/dL, IgA(Kan):176 mg/dL, IgG(Kan):1930 mg/dL (yüksek), IgM(Kan):163 mg/dL, ANA:negatif olarak geldi.

Olgu 2: Onyedi yaşında kız hasta menstrüasyon kanamalarının yoğun olması nedeniyle başvurdu. Özgeçmişte özellik yoktu, soygeçmişinde anne baba 1.kuşak kuzen evliliği mevcuttu. Fizik incelemede splenomegali mevcuttu. Hbg:10,6gr/dl, WBC:5,7x103/µL, PLT:24x103/µL olarak bulundu. Periferik yaymada gözyaşı hücreleri, eliptositler, gri trombositler saptandı. Vitamin B12:>1500 ng/L olarak görüldü. Kİ biyopsisinde diffüz fibrozis saptandı. Hastanın moleküler incelemesinde NBEAL2 geninde homozigot mutasyon saptandı. Hasta şu anda 43 yaşında olup, yapılan immünolojik testlerinde ANA negatif, ANCA negatif, Anti kardiolipin antikor IgG negatif GPL/mL, Anti kardiolipin antikor IgM negatif MPL/mL, Anti-TPO Ab 0,9 IU/mL, Anti-triglobulin antikor < 0,9 IU/mL, ASMA negatif, Beta-2 glikoprotein IgG negatif RU/mL, Beta-2 glikoprotein IgM 26,3 RU/mL, ENA (RNP, Sm, SS-A, SS-B,Jo-1, Scl-70) negatif RU/mL, IgA (Kan) 278 mg/dL, IgG (Kan) 1520 mg/dL (yüksek), IgM (Kan) 297 mg/dL olarak geldi.

Olgu 3: Trombositopeni etiolojisi(plt 88x109/L) araştırılan kız hastada çocukluk döneminde NBEAL2 geninde homozigot mutasyon saptandı. Hasta halen 35 yaşında olup, 20 yaşında eklem ağrıları nedeniyle başvurduğunda SLE tanısı konularak hidroksiklorokin ve steroid tedavileri başlandı. Hastanın vitamin B12 düzeyi 1131 ng/mL olarak ölçüldü.

Tartışma: Yakın zamanda yapılan bir çalışmada GPS'li hastalarda immün sistemde bozukluk ve otoimmün hastalıkların normal popülasyonda beklenenden çok yüksek olduğu bildirilmiştir. Bu nedenle GPS'nin trombosit bozukluğunun ötesinde immün sistemi de tutan daha geniş kapsamlı sistemik bir hastalık olduğu düşünülmektedir. Splenomegali, trombositopeni, otoantikor pozitiflikleri ve yüksek B12 vitamini ve sFASL seviyeleri olan hastalarda GPS olası bir tanı olarak düşünülmelidir. Atipik otoimmun lenfoproliferatif sendrom Gri platelet sendromu ile sıklıkla karıştırılabilir. İkisinin ayrımında anahtar inceleme periferik kan yaymasıdır. Literatürde hematopoetik kök hücre nakli ile ilgili veri sınırlıdır ancak hastalardaki immun bozuklukları da düzeltebileceğinden uzun dönemde tedavide daha sık kullanılabileceği öngörülebilir. Ayrıca kemik iliğinde fibrozis olan trombositopenik hastalarda ayırıcı tanıda gri patelet sendromu mutlaka akılda bulundurulmalıdır. Yüksek vitamin B12 düzeyleri de hastalığa sıklıkla eşlik ettiği görülmektedir. Çocukluk döneminde tanı alan hastaların uzun dönemde otoimmün hastalıklar geliştirebileceği akılda bulundurulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: gri platelet sendromu, otoimmunite

Kaynaklar

1. Rao AK, Rao DA. Gray platelet syndrome: immunity goes awry. Blood. 2020 Oct 22;136(17):1898-1900. doi: 10.1182/blood.2020008196. PMID: 33091137; PMCID: PMC7582557.
2. Glembotsky AC, De Luca G, Heller PG. A Deep Dive into the Pathology of Gray Platelet Syndrome: New Insights on Immune Dysregulation. J Blood Med. 2021 Aug 11;12:719-732. doi: 10.2147/JBM.S270018. PMID: 34408521; PMCID: PMC8364843.

Erişkin Akut Lösemiler

TP-09 Referans Numarası: 215

HEMATOLOJİK MALİGNİTELİ NÖTROPENİK DÖNEMDEKİ HASTALARIN PERİANAL PATOLOJİLERİNİN RETROSPEKTİF İNCELENMESİ

Bedrettin Orhan[1], Fahir Özkalemkaş[1], Vildan Özkocaman[1], Büşra Gürbüz[2], Tuba Ersal[1], İbrahim Ethem Pınar[1], Cumali Yalçın[1], Ömer Candar[1], Rıdvan Ali[1]

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

Giriş ve Amaç: Perianal patolojiler, Fournier gangreni dahil, değişken rekürrens ve mortalite oranları ile, hızlı tanı ve müdahale gerektiren

özellikle nötropenik hastalarda hayatı tehdit eden bir komplikasyondur [1]. Bu konudaki litaratür verisi son derece azdır. Bu çalışmamızda Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi (BUÜTF) Erişkin Hematoloji kliniğinde tedavi görmüş hematolojik maligniteli hastaların anal patolojilerini incelemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: BUÜTF Hematoloji Bölümü'nde Ocak 2010-Mayıs 2021 tarihleri arası yatmış 480 hastanın verileri incelendi. Hastaların cinsiyetleri, yaşları, tanıları, tanı anı tam kan sayımları, biyokimyasal parametreleri, perinanal patoloji tipleri, opere olup olmadıkları değerlendirildi. Bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntüleme ve ultrasonografik görüntüleme ile perianal patoloji tespit edilen ve bu üç yöntemden en az biri ile tanı alan hastalar çalışmaya dahil edildi. İstatistik analizleri SPSS 23 paket programı ile yapıldı.Gruplar arası karşılaştırmada Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik veriler Ki-Kare testi ile değerlendirildi. İstatistiksel anlamlılık $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

Sonuçlar: Çalışmaya toplam 42 hasta dahil edildi. Hastaların demografik verileri ve tedavi özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Perianal patoloji görülme oranı %8.7 olarak bulundu. Hastaların tanı anı ortanca yaşı 41 (18-70)'di. Hastaların 29'u erkek 13'ü kadındı. Hastaların 31'i akut myeloid lösemi (AML), 7'si akut lenfoblastik lösemi (ALL), 3'ü Burkitt lenfoma, 1'i ise multipl myelomdu. Tanı veya tedavi öncesi anorektal hastalık hikayesi olanların sayısı 18, olmayanların 24'tü. Sitotoksik tedavi sonrası gelişen perianal komplikasyonların 30'u anal abse, 7'si anal fistül, 4'ü anal fissür, 1'i external hemoroid idi. Bu hastaların 13'i opere olurken, 29 hastada operasyona gerek görülmedi. Hastaların 27'sinde aktif hastalık bulunurken, 15'i konsolidasyon tedavisi almaktaydı. Gruplar arası karşılaştırma yapıldığında anal abse oluşumu ile nötrofil sayısı, periferik blast sayısı, kemik iliği aspirat/imprint blast sayısı, nötropenide kalış süresi, geçmiş perianal patoloji hikayesi ile istatistiksel anlamlılık bulunamadı. Ancak hastaların tanısı ile anal abse gelişimi arasında AML lehine istatistiksel anlamlılık saptandı (p=0.002, X2=11.638) (Tablo 2). Anal patoloji nedeniyle opere olan ve olmayan hastalar, tanı anı beyaz küre sayısı (WBC) ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0.0209) (Şekil 1).

Tartışma: Nötropenik hastalar herhangi bir anorektal komplikasyona duyarlıdır ve semptomatik anorektal patoloji hematoloji-onkoloji hastalarının %2-32'sini etkilemektedir [1]. Çalışmamızda perianal patoloji görülme oranının %8.7 olması ile hastaların 29'unun erkek, 14'ünün kadın olup erkek predominansının olması, yapılan çalışmalar ile benzerlik göstermektedir [2,3]. Erkek predominansı çalışmamızda AML hastalarının daha çok olması ve AML insidansının erkeklerde fazla olması ile açıklanabilir [4]. Çalışmamızda perianal komplikasyonların çoğunluğunu anal apse oluşturmaktadır ve hastaların tanısı ile anal abse gelişimi arasında AML lehine istatistiksel anlamlılık saptanmıştır (p=0.002).

Büyükaşık ve ark. yaptıkları bir çalışmada tanı anı nötrofil sayısının anal abse nedeniyle operasyon olma durumunu ve operasyon sonrası kür olasılığını etkilediği gösterilmiştir ancak lökosit sayısından bahsedilmemiştir [3]. Çalışmamızda tanı anı lökosit sayıları ile operasyon olma durumu arasında istatistiksel anlamlılık saptanmıştır (p=0.0209). Yüksek beyaz küre sayısı ile prezente olan hastalarda operasyon sıklığı, düşük beyaz küre sayısı ile prezente olanlara göre düşük bulunmuştur. Bu ilişki literatürde ilk kez gösterilmiştir ve tartışılıp doğrulanması gerekmektedir.

Sonuç olarak anal patolojinin seyrini, operasyon gereksinimini öngörebilmek ve uygun tedavi verebilmek adına daha fazla hasta ile büyük ölçekli randomize yapılmış çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: nötropeni, lösemi, apse

Kaynaklar

1. Solmaz S, Korur A, Gereklioğlu Ç, Asma S, Büyükkurt N, Kasar M, Yeral M, Kozanoğlu İ, Boğa C, Ozdoğu H. Anorectal Complications During Neutropenic Period in Patients with Hematologic Diseases. Mediterr J Hematol Infect Dis 2016;8:e2016019.
2. Chen CY, Cheng A, Huang SY, Sheng WH, Liu JH, Ko BS, Yao M, Chou WC, Lin HC, Chen YC, Tsay W, Tang JL, Chang SC, Tien HF. Clinical and microbiological characteristics of perianal infections in adult patients with acute leukemia. PLoS One 2013;8:e60624.
3. Büyükaşik Y, Ozcebe OI, Sayinalp N, Haznedaroğlu IC, Altundağ OO, Ozdemir O, Dündar S. Perianal infections in patients with leukemia: importance of the course of neutrophil count. Dis Colon Rectum 1998;41:81-85.
4. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. CA Cancer J Clin 2012;62:10-29.

Tablo 1: Hastaların demografik verileri ve tanı özellikleri

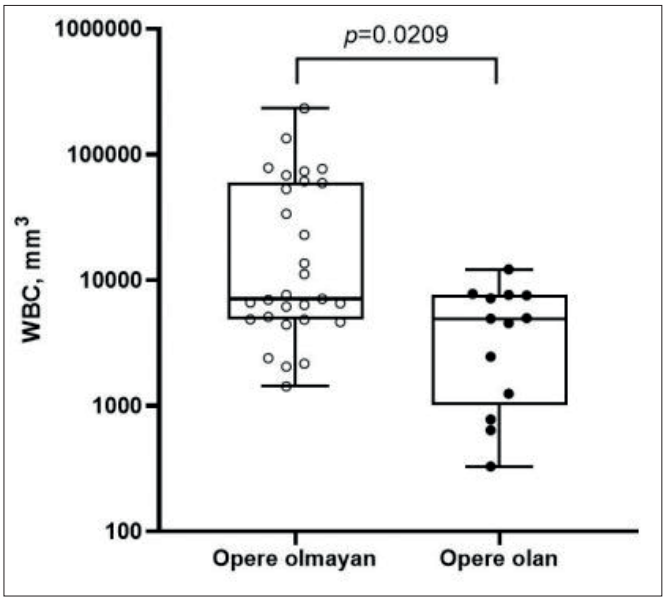
Tanı Yaşı; median (min-max)		63.6(39.4-85.8)	
Cinsiyet	*Erkek*	29	(%69.1)
	Kadın	13	(%30.9)
Tanı Anı WBC (K/µL); median (min-max)		6810 (330-232900)	
Tanı	*AML*	31	(%73.8)
	ALL	7	(%16.6)
	Burkitt Lenfoma	3	(%7.1)
	Multiple Meylim	1	(%2.5)
Tanı Öncesi Anorektal Hikaye	*Var*	18	(%42.9)
	Yok	24	(%57.1)
Anal Patoloji	*Anal Abse*	30	(%71.4)
	Anal Fistül	7	(%16.6)
	Anal Fissür	4	(%9.5)
	Eksternal Hemoroid	1	(%2.5)
Aktif Hastalık	*Var*	27	(%64.2)
	Yok	15	(%35.8)
Operasyon	*Var*	13	(%30.9)
	Yok	29	(%69.1)

AML: akut myeloid lösemi; ALL: akut lenfoblastik lösemi; WBC: beyaz küre sayısı

Tablo 2: AML, ALL ve diğer grup hastalarda anal apse görülme durumu

	AML	ALL	Diğer	p değeri* X^2 değeri
Apse olma durumu	25/31 (%80.6)[a]	1/7 (%14.3)[b]	4/4 (%100)[a]	p=0.001 X^2=11.817
Pairwise comparisons (ikili karşılaştırma)				
AML – ALL				p=0.002 X^2=11.638
AML – Diğer				p=0.999 X^2=0.934
ALL – Diğer				p=0.015 X^2=7.543

a-b: Aynı satırda farklı harfi taşıyan gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0.05).
* Fisher's Exact ki kare Testi kullanılmıştır (p<0.05).



Şekil 1. Operasyon olan ve olmayan anal apse vakalarında tanı anı WBC düzeyleri.

■ Pediatrik Akut Lösemiler

TP-10 Referans Numarası: 226

AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİ TANISIYLA TEDAVİ EDİLEN ÇOCUKLARDA KEMİK SAĞLIĞININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Rabia Çoban[1], Funda Tekkesin[2], Ülkü Miray Yıldırım[2], Begüm Şirin Koç[2], Selime Aydoğdu[2], Heves Kırmızıbekmez[3], Suar Çakı Kılıç[2]

[1]Sbü Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
[2]Sbü Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji
[3]Sbü Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Endokrinoloji ve Metabolizma

Giriş: Akut lenfoblastik lösemi (ALL), pediatrik hastalar arasında en yaygın kanserdir ve tüm lösemi vakalarının %75'ini oluşturmaktadır. Glukokortikoidler, tedavi protokollerinde en çok kullanılan ilaçlardır, uzun süreli ve tekrarlayan yüksek doz kullanımları kemik sağlığını bozmaktadır. Osteoporozun hastaların yaşam kalitesini ve fizik aktivitelerini büyük ölçüde etkilemesi nedeniyle tedavinin önemli bir geç yan etkisidir.

Amaç: Çalışmamızda ALL tedavisinde sistemik steroid kullanımının sonuçlarını belirlemeyi, osteoporozdan korunma ve erken tedavi yaklaşımlarını geliştirmeyi planladık.

Materyal metod: Çalışma grubumuz Mayıs 2017 ile Haziran 2021 tarihleri arasında hastanemizde ALL tanısıyla takip ve tedavisi devam eden 1 yaş-18 yaş arasındaki 34 (21 erkek, 13 kız) hastadan oluşmaktaydı. Hastaların yaş ortalaması 91.2 ay olup en küçüğü 24 ay, en büyüğü 206 ay idi. BFM ALL IC 2009 kemoterapi (KT) protokolü alan ve tedaviye devam eden hastalardan ilk 33 gün kortikosteroid tedavisini (indüksiyon KT) tamamlayanlar çalışmaya alındı. S.B.Ü Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan onay alındı. Hastalar tanı tarihine göre KT dönemleri dikkate alınarak 5 gruba ayrıldı. Buna göre;

1. Grup: Tedavinin ilk 33 gününü tamamlayan idame tedavisine geçilmemiş

2. Grup: İdamenin ilk 6 ayı içinde

3. Grup: İdamenin 6 ay ile 1 yılı içinde

4. Grup: İdamenin 1 yılını tamamlamış ve idame sonuna kadar olan dönemde

5. Grup: Tüm tedavisi sonlanmış ve kontrole gelenler

Hastaların hematolojik bulguları, biyokimyasal değerleri, D vitamini düzeyleri ve DXA yöntemi ile kemik yoğunluğu değerlendirildi. DXA görüntülemesi ile lomber vertebraların (L1-L4) ve femur boynunun kemik mineral yoğunluğu g/cm² olarak hesaplandı. Elde edilen değer Z skoru olarak hesaplandı. ALL tanılı her çocuk için DXA ile yapılan Z skoru ölçümü, kendi yaş grubuna göre heaplanarak değerlendirildi. Z skoru değerleri -1 ile -2 arasında ise osteopeni, -2 altında ise osteoporoz olarak tanımlandı.

İstatistik: Veriler SPSS 25.0 paket programı kullanılarak analiz edildi. Tanımlayıcı istatistiksel metodların (ortalama, standart sapma, frekans) yanısıra parametrik veriler için Ki Kare analizi kullanıldı. Mann-Whitney U, Pearson lineer korelasyon testi testi kullanıldı. P değeri < 0.05 saptanan sonuçlar anlamlı kabul edildi.

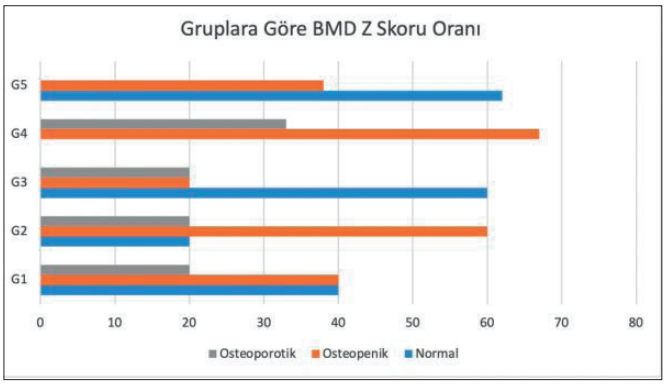
Bulgular: Çalışmamızda kız cinsiyet, Tanner evre, VKİ'nin kemik yoğunluğu ile doğru orantılı ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı. Ağrı varlığında daha düşük BMD Z skor ortalaması elde edildi, istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Yüksek PTH düzeyleri BMD Z skorunun daha düşük olmasını destekledi, istatistiksel olarak anlamlı değildi. Vitamin takviyesi alan hastaların almayanlarla BMD Z skor ortalamaları yakın değerler olarak hesaplandı. Tedavisini bitirmiş ve kontrole gelen hastaların oluşturduğu grupta BMD Z skorunun en yüksek olduğu görüldü. Yoğun glukortikoid tedavisinden 12-18. ay sonrasını kapsayan G4 grubunun en düşük BMD Z skoruna sahip olduğu görüldü.

Tartışma ve Sonuç: ALL tedavisi alan tüm hastalara kemik mineral içeriğini güçlendirici önlemler alınmalı ve vitamin D profilaksisi başlanmalıdır. ALL tanısı alan hastalarda tedavi başlangıcında alınan rutin tetkikler arasında PTH, 25-OH vitamin D değerlerinin de dahil edilmesi ayrıca DEXA ölçümünün yapılması ilerde karşımıza çıkabilecek osteoporoz, osteonekroz ve kırıkları önlemek için egzersiz yapmaya yönlendirme ve vitamin D profilaksisi açısından yol gösterici olacaktır. ALL tedavisinin 6. Ayından itibaren belirli aralıklarla DEXA ile BMD Z skor ölçümlerinin yapılması, osteoporoz, osteonekroz ve kırıkları önlemek için ise fiziksel egzersizlere yönlendirme kemik yapımının hızlandığı adolesan döneminde büyük önem taşımaktadır. ALL tanısı konulan hastalara nutrisyonel açıdan destek verilmesi obezitenin önlenmesi gereklidir.

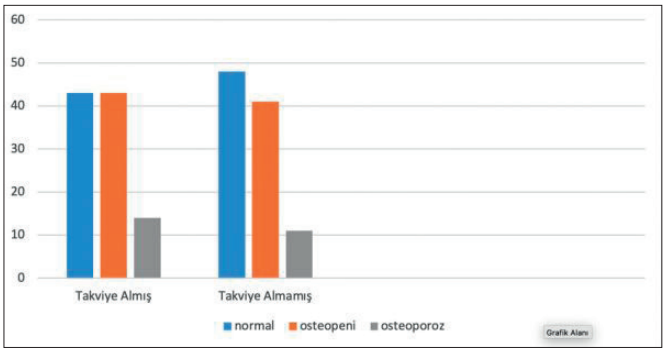
Anahtar Kelimeler: lösemi, steroid, osteoporoz

Kaynaklar

1. Pufall MA. Glucocorticoids and cancer. AdvExp Med Biol. 2015;872:315-33.
2. Kızılocak H, Okcu F. Late Effects of Therapy in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Survivors. Turk J Haematol. 2019 Mar; 36(1): 1–11.
3. Allgrove J, Shaw NJ (eds): Calciumand Bone Disorders in Children and Adolescents. 2nd, revised edition. Endocr Dev. Basel, Karger, 2015, vol 28, pp 176–195



Şekil 1. Gruplara göre BMD Z Skor Oranları (yüzde olarak)



Şekil 2. D Vitamini Takviyesine Göre BMD Z Skoru Değerleri

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

TP-11 Referans Numarası: 379

R-ICE KURTARMA TEDAVİSİNİN FARKLI DİFFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMA ALT GRUPLARINDA ETKİNLİĞİ

Başak Ecem Bircan[1], Selver Yaylamaz[1], Selin Küçükyurt[2], Damla Ortaboz[2], Umut Yılmaz[2], Tuba Özkan Tekin[2], Abdülkadir Erçalışkan[2], Tuğrul Elverdi[2], Ahmet Emre Eşkazan[2], Şeniz Öngören[2], Zafer Başlar[2], Muhlis Cem Ar[2], Ayşe Salihoğlu[2]

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

Giriş: Nüks/dirençli diffüz büyük B hücreli lenfomada (DBBHL) en uygun kurtarma tedavisi hakkında az bilgi bulunmaktadır. Köken aldığı hücreye göre DBBHL kabaca germinal merkez B hücre benzeri (GMB) ve aktive B-hücre benzeri (ABH) olarak sınıflandırılabilir. GMB alt grubunda rituksimab, deksametazon, yüksek doz sitarabin, sisplatin (R-DHAP) kurtarma tedavisinin rituksimab, ifosfamid, karboplatin, etoposid (R-ICE) kurtarma tedavisine oranla daha uzun bir progresyonsuz sağkalım sağladığına dair bilgiler mevcuttur. Bir rejimin diğerine üstünlüğü kontrollü çalışmalar ile gösterilmemiştir. Bu çalışmada nüks/dirençli ABH ve GMB DBBHL hastalarında R-ICE uygulanması sonrası otolog nakil olan ve olmayan hastaların yanıtları ve akıbetleri incelenmiştir.

Metod: Bu çalışmada Şubat 2008 ile Şubat 2020 arasında tanı alan, en az 19 ay takip süresine sahip, birinci nükste ve/veya dirençli hastalık varlığında, kurtarma rejimi olarak R-ICE ve ICE alan (3 hasta) 37 DBBHL'li hasta geriye dönük olarak incelendi. Lenf bezi biyopsi örnekleri immünhistokimya ile değerlendirildi, Hans algoritmasına göre hastalar GMB ve ABH olarak sınıflandırıldı. İlk sıra tedavi altında hastalığı aynı kalan veya ilerleyen hastalar dirençli olarak kabul edildi. Hastaların tanı anındaki IPI (Uluslararası Prognostik İndeks) skoru hesaplandı. R-ICE sonrası nakil olan ve olmayan hastalar belirlendi. Sağkalım analizi için Kaplan Meier analizi kullanıldı.

Sonuçlar: Çalışmaya alınan 37 hastanın tanı anındaki ortanca yaşı 45 (16-71) idi. Hastaların 13'ü kadın, 24'ü erkek idi. Hastaların özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir. Hastaların %89.2'sinin ilk sıra tedavisi R-CHOP idi. Hastaların %35.1'inde (n:13) nüks hastalık, %64.9'unda (n:24) dirençli hastalık mevcuttu. Nükseden 11 hastadan nüks sırasında biyopsi alındı. Sadece 2 hastada tanı anındaki ve nüks sırasındaki DBBHL alt grupları farklı idi. Dirençli hastalığı olanların %50'sinden (n:12) biyopsi alındı, 1 hastada tanı anındaki ve nüks sırasındaki DBBHL alt grupları farklı idi. Toplam 21 hasta (%56.7) ABH, 16 hasta (%43.2) GMB DBBHL olarak değerlendirildi. Nüks eden 13 hastanın 4'ü (%10.8) ilk 12 ay içinde nüks eden hastalardı. Bu hastaların 2'si GMB, 2'si ABH alt grubuna sahipti. Ortanca IPI GMB grubunda 1,5 (0 – 3); ABH grubunda 2 (0 – 4) olarak hesaplandı. Otuz bir (%83.8) hastaya otolog kök hücre transplantasyonu uygulandı. Bir hastada kemorefrakter olması nedeniyle allogeneik kök hücre nakli yapıldı. Nükseden/Dirençli hastalık sonrası ortanca 28 aylık takip süresinde her iki grupta toplam sağkalım farkı saptanmadı.

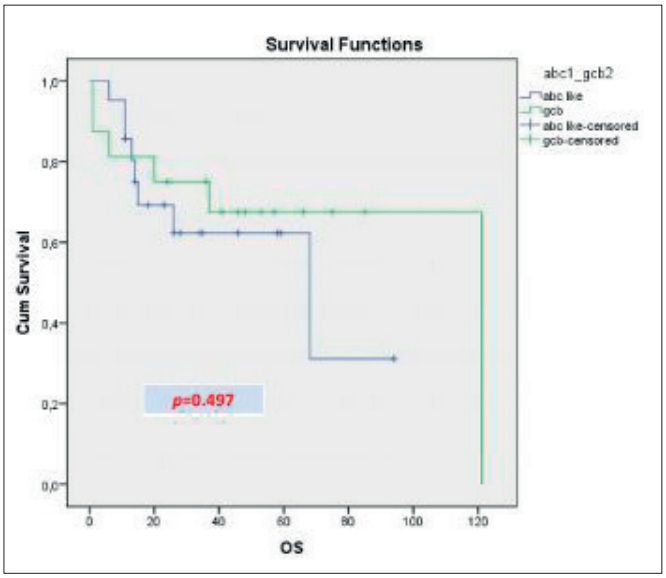
Tartışma: Rituksimab sonrası bile DBBHL'li hastaların %10-15'i tam yanıt elde edememektedir. Nüks/dirençli DBBHL'li hastaların tekrar edilen biyopsilerinde 3 hastada DBBHL alt grubunun değiştiği gözlenmiştir. ABH alt grubu GMB'ye göre daha kötü bir sağkalıma sahiptir. Otolog kök hücre transplantasyonu uzun süren hastalık kontrolü sağlayabilmektedir. Merkezimizde kurtarma tedavisi olarak çoğunlukla ayaktan uygulanabilen R-ICE tedavi protokolü kullanılmakta olduğundan R-ICE ile R-DHAP tedavilerinin karşılaştırılması söz konusu olmamıştır.

ABH alt tipinin GMB'ye göre daha kötü bir gidişata sahip olduğu bilinmektedir. Bu olumsuzluğun yanı sıra çalışmaya katılan ABH'lı hastaların ortanca IPI skorunun GMB'ye göre daha yüksek olması göz önüne alındığında her iki grupta sağkalım farkının olmaması ABH'da R-ICE'ın geçerli bir kurtarma rejimi olduğunu düşündürmüştür. R-ICE kurtarma tedavisine tam yanıt oranı GMB grubunda %50 iken, ABH grubunda %38.1'dir. R-ICE kurtarma tedavisi alan bu hasta grubunun R-DHAP uygulanmış hastalar ile karşılaştırılması planlanmaktadır.

Anahtar Kelimeler: diffüz büyük B hücreli lenfoma, germinal merkez B-hücre benzeri, aktive B-hücre benzeri, rituksimab, ICE

Tablo 1: Hastaların demografik ve klinik özellikleri (ABH, Aktive B hücre benzeri; GMB, Germinal merkez B-hücre benzeri; IPI, Uluslararası Prognostik İndeks; R/R, relaps/refrakter; CR, tam yanıt

Parametre	Toplam (n: 37)	ABH (n: 21)	GMB (n: 16)	*P* değeri
Cinsiyet, n (%)				
Erkek	24 (64.9)	13 (61.9)	11 (68.8)	0.666
Kadın	13 (35.1)	8 (38.1)	5 (31.2)	
Tanı sırasında yaş, yıl				
Ortanca (Aralık)	45 (16 – 71)	49 (16 – 71)	44 (18 – 65)	
Yaş kategorileri, n (%)				
< 40 yaş	13 (35.1)	7 (33.3)	6 (37.5)	0.793
≥ 40 yaş	24 (64.9)	14 (66.7)	10 (62.5)	
> 60 yaş	5 (13.5)	4 (19.0)	1 (6.25)	
ECOG Performans Skoru				
0-1	33 (89.2)	17 (81.0)	16 (100)	0.065
≥2	4 (10.8)	4 (19.0)	0	
Laktat dehidrogenaz				
Normal sınırda	13 (35.1)	8 (52.4)	5 (56.2)	
Normalin üstünde	20 (54.1)	11 (38.1)	9 (31.2)	0.71
Bilinmeyen	4 (10.8)	2 (9.5)	2 (12.5)	
Ekstranodal tutulum, n (%)	26 (70.3)	16 (76.2)	10(62.5)	0.367
Ann Arbor Evre, n (%)				
Erken evre (Evre I-II)	11 (29.7)	5 (23.8)	6 (37.5)	0.367
İleri evre (Evre III-IV)	26 (70.3)	16 (76.2)	10 (62.5)	
IPI skoru				
0-1puan (düşük risk)	17 (45.9)	9 (42.8)	8 (50)	
2 puan (düşük-orta risk)	11 (29.7)	5 (23.8)	6 (37.5)	0.343*
3 puan (yüksek-orta risk)	8 (21.6)	7 (28.6)	2 (12.5)	
4-5 puan (yüksek risk)	1 (2.7)	1 (4.8)	0 (0)	
Aldığı ilk sıra tedavi				
R-CHOP	33 (89.2)	18 (85.7)	15 (93.75)	0.435
Diğer	4 (10.8)	3 (14.3)	1 (6.25)	
Relaps				
Erken (<12 ay)	4 (10.8)	2 (9.5)	2 (12.5)	
Geç (>12 ay)	9 (24.3)	6 (28.5)	3 (18.7)	
Primer refrakter hastalık	24 (64.9)	13 (61.9)	11 (68.8)	0.666
R/R hastalıkta aldığı salvage rejim sayısı				
1 sıra	22 (59.5)	11 (52.4)	11 (68.8)	0.315
>1 sıra	15 (40.5)	10 (47.6)	5 (31.2)	
R-ICE tedavisine yanıt				
CR	16 (43.2)	8 (38.1)	8 (50)	
CR olmayan	20 (54.0)	13 (61.9)	7 (43.7)	0.339
Değerlendirilemeyen	1 (2.7)	0	1 (6.3)	
Otolog kök hücre nakli				
Yapılanlar	31 (83.8)	18 (85.7)	13 (81.2)	0.715
Yapılmayanlar	6 (16.2)	3 (14.3)	3 (18.8)	
Otolog nakil sonrası nüks				
Var	14 (45.1)	9 (50)	5 (38.5)	0.765
Yok	17 (54.8)	9 (50)	8 (61.5)	



Şekil 1. İki grupta R-ICE kemoterapisi sonrası toplam sağkalım karşılaştırması

Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

TP-13 Referans Numarası: 52

POLİSİTEMİA VERA'DA (PV) RUXOLİTİNİB DENEYİMİ: TÜRKİYE VERİSİ

İstemi Serin[1], Mehmet Hilmi Doğu[2], Ömer Ekinci[3], Gülsüm Akgün Çağlıyan[4], Abdülkadir Baştürk[5], Merih Reis Aras[6], Sinan Demircioğlu[7], Burhan Turgut[8], Mustafa Merter[9], Sibel Kabukçu Hacıoğlu[4], Metin Bağcı[10], Murat Albayrak[6], Serdal Korkmaz[11], Mehmet Ali Erkurt[12], Mehmet Sinan Dal[13], Fadime Ersoy Dursun[14], Anıl Tombak[15], İsmet Aydoğdu[16], Turgay Ulaş[17], Fevzi Altuntaş[13, 18]

[1]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği
[2]İstinye Üniversitesi, İç Hastalıkları ve Hematoloji Kliniği, Liv Hospital Ulus
[3]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği
[4]Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı
[5]Medicana İnternational Hastanesi, Hematoloji Bölümü
[6]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dış Kapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği
[7]Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı
[8]Namık Kemal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı
[9]Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı
[10]Selçuk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı
[11]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kayseri Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği
[12]İnönü Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı
[13]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği
[14]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği
[15]Mersin Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı
[16]Celal Bayar Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı
[17]Yakın Doğu Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı
[18]Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı

Giriş: Polisitemia vera (PV) miyelofibrozise ve akut lösemiye dönüşme riski taşıyan, eritroid dizinin ekspansiyonu ile karakterize bir miyeloproliferatif bozukluk olarak karşımıza çıkmaktadır. Yüksek tromboemboli riski taşıyan bu hastalık, genellikle 6. dekad ve sonrasında tanı almaktadır. Vakaların %95'i JAK V617F mutasyonu taşımaktadır. PV tedavisi hematokrit düzeyinin %45 altında tutulması amacıyla aralıklı flebotomi ve düşük doz aspirinden oluştmaktadır. Yüksek riskli olarak tanımlanan hastalarda ise(60 yaş üzeri ve trombohemorajik olay varlığı)sitoredüktif tedavi endikasyonu mevcut olmaktadır. Sitoredüksiyon için önerilen ilk ajan hidrosiüre(HU) olup, en fazla tecrübe HU için mevcuttur. Ruxolitinib, JAK-STAT yolunu hedefleyen JAK1/2'nin küçük moleküllü bir inhibitörüdür.RESPONSE 1 ve RESPONSE 2 çalışmaları ile HU intoleran veya HU yanıtsız hasta grubunda etkinliği kanıtlanmıştır. Bu çalışmada amacımız, PV'de tedavi seçeneği olarak ruxolitinibin kullanımı ile elde edilen sonuçların ve yan etki profilinin ortaya konulması idi.

Materyal-metod: Çalışmaya 18 farklı merkezden toplam 34 PV tanılı hasta dahil edilmiştir. Hastaların başlangıç demografik verilerinin (yaş, cinsiyet) yanında, başlangıç dalak ve karaciğer boyutu, laboratuar değerleri(lökosit, hemoglobin, trombosit), başlangıç ruxolitinib dozu, takip süreleri, yan etki profili ve alınan yanıtlar kaydedildi. Hastaların tamamı, ruxolitinib öncesi hidroksiüre tedavisine maruz kalmışlardı. Ruxolitinibe hidroksiüre intoleransı, massif splenomegali, ciddi ve tedavi yanıtsız konstitüsyonel semptomlar, kontrol altında olmayan polisitemi veya ciddi kaşıntı nedeniyle geçilmiştir. Ruxolitinib altındaki yanıtın değerlendirilmesinde başlangıç boyutuna göre splenomegalideki gerileme (splenomegali boyutunda ≥%35)ve hematokritin kontrol altına alınması (≤%45)olarak belirlendi. Herhangi bir yan etki görülen hastalar (Grade 0-5) kayıt altına alınmıştır.

Sonuçlar: Çalışmaya alınan toplam 34 hastanın 21'i kadın(%61,8), 13'ü erkek(%38,2) idi. Ruxolitinib öncesi median tedavi basamağı 1,5 (aralık: 1-3) idi. Medyan başlangıç dozu 30 (aralık: 20-40) idi. Ruxolitinib başlangıcında en sık endikasyon HU intoleransı idi (15 hasta, %44,1). Median takip süresi 13,5 (aralık: 7-61) olarak görüldü. Tedavinin 3. ayında hem splenomegali hem de hematokrit kontrolü sağlanan hasta sayısı 19 (%55,9) iken, 6. ayda 3. aya göre değerlendirildiğinde bu sayı 10 (%29,4) idi. Başlangıç dozu herhangi bir gerekçe ile azaltılan hasta sayısı toplamda 4 idi (%11,7); bu hastaların 2'si anemi, 1'i trombositopeni;1'i ise her ikisi sebebiyle doz azaltılmıştır. En sık görülen yan etkiler ise 8'er hasta ile (%23,5) trombositopeni ve konstipasyon olmuştur. 3-6. yanıtları ve başlangıç parametreleri açısından yapılan istatistiki analizde; 3. ay splenomegali gerilemesi elde edilen grubun önceden aldığı tedavi sayısının anlamlı olarak daha az olduğu saptanmıştır (p= 0,017). Yapılan istatistiksel analizde, yan etki sayısı splenomegalideki gerileme ile negatif korele iken (Spearman's rho-.365;p=0,034); hematokrit düşüşü pozitif yönlü (Spearman's rho=0.375; p=0,029) korele olarak saptanmıştır. 3. Ay splenomegalide gerileme olanlarda aynı zamanda konstipasyon da azalmış; splenomegalide gerileme olmayanlar ise daha fazla konstipasyon yaşamışlardır (ki-kare=5.988; Fisher's Exact Test p= 0.033). T

artışma ve Sonuç: Gerçek yaşam verileri içeren çalışmamız ile PV'de ruxolitinib kullanım sonuçları ortaya konulmuştur. En sık görülen hematolojik yan etki trombositopeni, en sık non-hematolojik yan etki ise konstipasyon olmuştur. Yan etki sayısı splenomegalide gerileme ile negatif korele iken; hematokrit kontrolü ile pozitif yönlü korele olarak saptanmıştır. 3. Ay splenomegalide gerileme olanlarda aynı zamanda konstipasyon da azalmış; splenomegalide gerileme olmayanlar ise daha fazla konstipasyon yaşamışlardır. PV'de ruxolitinib kullanımı ve splenomegalinin önemi açısından daha büyük hasta gruplu çalışma planlarına ışık tutmaktadır.

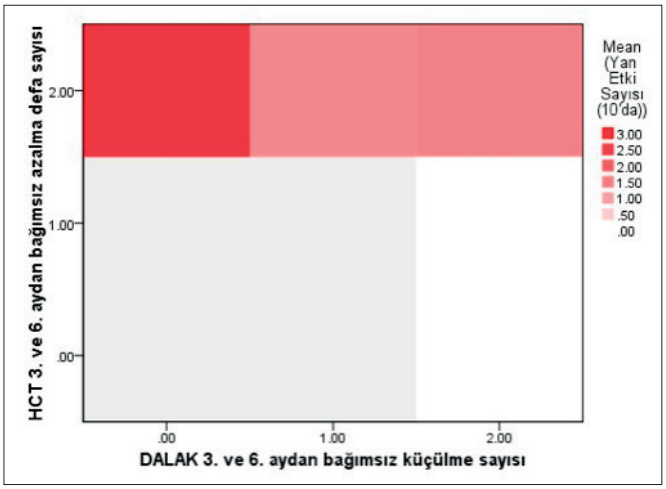
Anahtar Kelimeler: Polisitemia vera, ruxolitinib, gerçek yaşam verileri, yan etki, etkinlik

Kaynaklar

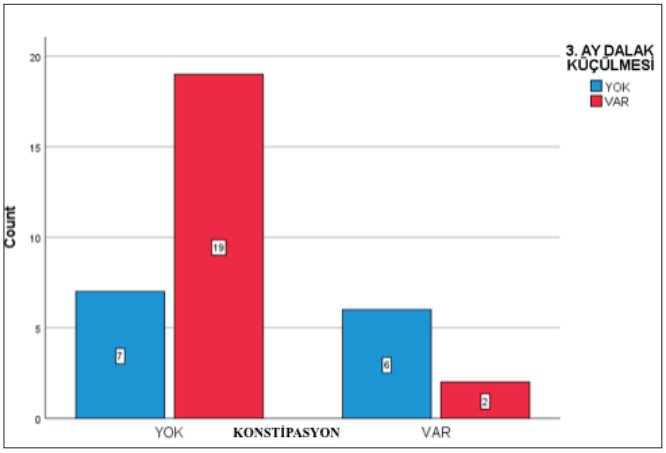
1. Tefferi A, Thiele J, Vardiman JW. The 2008 World Health Organization classification system for myeloproliferative neoplasms: order out of chaos. Cancer. 2009 Sep 1;115(17):3842-7. doi: 10.1002/cncr.24440.
2. Marchioli R, Finazzi G, Specchia G, et al. Cardiovascular events and intensity of treatment

in polycythemia vera. N Engl J Med. 368:22-33 (2013).
3. Landolfi R, Marchioli R, Kutti J, et al. European Collaboration on Low-Dose Aspirin in Polycythemia Vera Investigators. Efficacy and safety of low-dose

aspirin in polycythemia vera. N Engl J Med 2004; 350:114-24.
4. Colafigli G, Scalzulli E, Pepe S, Di Prima A, Efficace F, Martelli M, Foà R, Breccia M. The advantages and risks of ruxolitinib for the treatment of polycythemia vera: What is the optimal strategy after hydroxyurea failure? Crit Rev Oncol Hematol. 2016 Sep;105:112-7. doi: 10.1016/j.critrevonc.2016.06.013.
5. Nazha A, Khoury JD, Verstovsek S, Daver N. Second line therapies in polycythemia vera: What is the optimal strategy after hydroxyurea failure? Crit Rev Oncol Hematol. 2016 Sep;105:112-7. doi: 10.1016/j.critrevonc.2016.06.013.



Şekil 1. Hematokrit kontrolü/ Dalak boyut kontrolü ile yan etki sayısı arasındaki durum



Şekil 2. Konstipasyon varlığı- 3.ay dalak boyutunda küçülme

Tablo 1: Tedavi-yanıt tablosu

			Dalak boyutu (mm)	Karaciğer boyutu (mm)	Hb (gr/dl)	Lökosit (/mm³)	Trombosit (/mm3)	Takip süresi (Ay)	Yaş	Tedavi basamağı
3. ay Splenomegalide Gerileme	Yok	Ortalama	187.35	158.54	13.87	11419	389769	19	65	2.15
	Var		201.76	172.1	14.73	11940	364238	14	66	1.43
	Mann - Whitney U	p	0.958	0.131	0.215	0.929	0.446	0.887	0.817	**0.017**
3. ay Hematokrit Düşüş	Yok	Ortalama	241.25	145	13.3	11150	258500	13	63	1.25
	Var		190.25	169.83	14.55	11819	389400	16	66	1.77
	Mann - Whitney U	p	0.708	0.077	0.487	0.556	0.438	0.321	0.377	0.232
6. ay Splenomegalide Gerileme	Yok	Ortalama	179.92	167.21	15.04	10814	334263	12	65	1.74
	Var		216.93	166.53	13.61	12914	424333	21	67	1.67
	Mann - Whitney U	p	0.068	0.715	0.103	0.435	0.150	0.149	0.305	0.925
6. ay Hematokrit Düşüş	Yok	Ortalama	237	156	13.44	13084	304200	17	61	1.4
	Var		189.22	168.79	14.57	11509	386034	16	67	1.76
	Mann - Whitney U	p	0.48	0.342	0.422	0.865	0.697	0.807	0.137	0.411

■ Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları

TP-14 Referans Numarası: 265

EDİNSEL HEMOFİLİ A OLGULARININ RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ: 9 HASTA, TEK MERKEZ

Selin Küçükyurt[1], Umut Yılmaz[1], Duygu Seyhan[2], Abdülkadir Erçalışkan[1], Tuba Özkan Tekin[1], Damla Ortaboz[1], Tuğrul Elverdi[1], Zafer Başlar[1], Muhlis Cem Ar[1]

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

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

Giriş: Edinsel hemofili A (EHA), Faktör VIII'e karşı gelişen otoantikorların, FVIII aktivitesini nötralize etmesiyle kanamaya yol açabilen nadir bir kanama hastalığıdır. Sıklığı yaşla artar. Olguların yarısında idiopatiktir. EHA'da yumuşak doku, abdominal ve retroperitoneal kanama daha sıktır. EHA hastalarında kanama, FVIII aktivitesi ve inhibitör titresi korelasyon göstermeyebilir. EHA'da tedavi, akut kanama için bypass edici ajanlarla hemostatik tedaviyi, FVIII inhibitör antikorlarını yok etmek için immünsupresif tedaviyi (İST) ve varsa, altta yatan hastalığın tedavisini içerir. EHA hastaları, inhibitör antikorlar tamamen ortadan kalkana kadar ciddi kanama riski altındadır.

Metod: Çalışmaya 2003-2021 yılları arasında merkezimizde FVIII düzeyleri <50 IU/dL ve FVIII inhibitör antikor düzeyleri >0.6BU/mL olup EHA tanısı alan ≥18 yaş hastalar dahil edildi. Hastaların demografik özellikleri, komorbiditeleri, aldıkları tedaviler ve tedavi yanıtları gibi klinik verileri geriye dönük olarak manuel ve elektronik tıbbi kayıtlardan elde edildi. MSS gibi hayati organ kanamaları ve/veya hemoglobin düzeyinde ≥2 g/dL azalma ve/veya ≥2 ünite eritrosit transfüzyon yapılmış olması majör; bunun dışındaki kanamalar minör kanama olarak tanımlandı. Tam remisyon (CR), FVIII inhibitör antikorların saptanmaması ve <20 mg/gün metilprednizolon dışındaki diğer immünsupresiflerin kesilmesi olarak tanımlandı. Kısmi remisyon (PR), FVIII seviyesi ≥50 IU/dL'ye yükselmesi ve hemostatik tedavi kesildikten sonra > 24 saat aktif kanama olmadığı durum olarak tanımlandı. Nüks, CR veya PR elde edildikten sonra FVIII seviyesinin <50 IU/dL'ye düşmesi olarak tanımlandı. Toplam takip süresi; tanı anından son poliklinik başvurusuna kadar geçen süre olarak tanımlandı.

Bulgular: Çalışmaya toplam 9 hasta dahil edildi. Hastaların %66.6'sı (n: 6) kadın ve tanıda ortanca yaş 41 (26-77) idi. Olguların %33.3'ünde altta yatan bir hastalık saptanmadı (Tablo 1). FVIII düzeyi 7 hastada %1'in altında; 5 hastada inhibitör titresi ≥20 BU/mL'nin üstündeydi. %44'ü majör olmak üzere olguların tamamı kanama ile başvurdu.

İlk kanama atağının kontrolünde çoğunlukla FEIBA olmak üzere hastaların %77.8'inde bypass edici ajan kullanıldı. Desmopressin alan hasta olmadı. Bir hastaya plazmaferez ve embolizasyon yapıldı. Olguların %66.7'si başlangıçta tek başına metilprednizolon ile tedavi edildi (Tablo 2).

Bir hastada tek başına FEIBA alırken popliteal ven trombozu gelişti. İki hasta hayatını kaybetti, bir hasta takipten çıktığı için nedeni öğrenilemedi, diğeri travma sonrası retroperitoneal kanama nedeniyle vefat etti. Hastaların tümünde ilk sıra İST ile kısmi veya tam yanıt elde edildi, kısmi veya tam yanıta ulaşma süresi ortanca 60 gün (44 – 480 gün) idi. Toplam takip süresi ortanca 20 ay (2-156 ay) idi. Hastaların %44.4'ü (n:4) nüks etti, bunlardan 2'si birden fazla kez nüks etti ve tekrar yanıt elde edilemedi.

Tartışma ve Sonuç: Bizim kohortumuzda tanı sırasındaki yaş önceki çalışmalara göre daha gençti ve etyolojik nedenin saptandığı hastalarda tedavi yanıtları daha iyiydi.

Literatürle uyumlu olarak tanı sırasında FVIII inhibitör titresi <20BU/ml olan 4 hastadan 3'ünde kısa sürede CR elde edildi.

Edinsel hemofili A nadir hematolojik acillerden biridir. Kendisinde veya ailesinde kanama eğilimi öyküsü olmayan erişkin bir hastada uzamış aPTT saptandığında, kanama olup olmamasına bakılmaksızın karışım testi yapılmalı ve faktör seviyesi çalışılmalıdır. Altta yatan nedenin saptandığı hastalarda kalıcı yanıt elde etmek daha mümkün görünmektedir, bu yüzden nedene yönelik tetkiklerin yapılması önemlidir. FVIII düzeyi ve inhibitör titre tayininin sınırlı merkezde çalışılması ve geç sonuçlanması hem tanı sürecini hem de başlangıçtaki İST yönetimini olumsuz etkilemektedir.

Anahtar Kelimeler: edinsel hemofili, kanama, bypass edici ajan, immünsupresif tedavi

Tablo 1: Hastaların demografik ve klinik özellikleri (FVIII, Faktör VIII)

Parametre	Toplam (n: 9)
Cinsiyet, n (%)	
Erkek	3 (%33.3)
Kadın	6 (%66.7)
Tanı sırasında yaş, yıl	
Ortanca (Aralık)	41 (26 – 78)
Yaş kategorisi, n (%)	
> 60 yaş	2 (%22.2)
Altta yatan hastalık	
İdiopatik	3 (%33.3)
Otoimmün hastalık	2 (%22.2)
Gebelik	4 (%44.4)
Tanı sırasında hemoglobin (g/dL)	
Ortanca (Aralık)	10.2 (5.8 – 14.7)
Tanı sırasında FVIII düzeyi (IU/dL)	
Ortanca (Aralık)	0.6 (0.1 – 5)
Tanı sırasında FVIII inhibitor titresi (BU/mL)	
Ortanca (Aralık)	32 (1.06 – 104.4)
Tanı sırasında kanamanın şiddeti, n (%)	
Major	4 (%44.4)
Minor	5 (%55.6)
Tanı sırasında kanayan bölge sayısı, n (%)	
1	2 (%22.2)
≥2	7 (%77.8)
Tanı sırasında kanayan bölge sayısı, tümü, n (%)	
Cilt ve cilt altı	6 (%33.3)
Mukoza	2 (%11.1)
Eklem	2 (%11.1)
Kas	5 (%27.8)
Gastrointestinal sistem	1 (%5.6)
Genitoüriner sistem	2 (%11.1)

Tablo 2: Hastaların klinik özellikleri, aldıkları tedaviler ve tedavi yanıtları (CR, tam yanıt; CTX, siklofasfamid; İST, immünsupresif tedavi; MP, metilprednizolon; PR, kısmi yanıt; RTX, rituksimab)

Hasta No	Tanı Yaşı	Altta yatan hastalık	Major/ Minor kanama	Birinci Sıra Hemostatik Tedavi	Birinci Sıra İST	Yanıta kadar geçen süre	Yanıt	Nüksе kadar geçen süre	İkinci veya Sonraki Sıra Hemostatik Tedavi	İkinci veya Sonraki Sıra İmmünsupresif Tedavi	Yanıt	Toplam Takip Süresi
1	77	Büllöz pemfigoid	Major	rFVIIa Bir süre rFVIIa ve FEIBA birlikte (toplam 3 ay)	CTX (1 yıl)	12 ay	CR	olmadı				15 ay
2	41	İdiopatik	Major	yok	MPZ (16 ay)	16 ay	CR	2 ay	rFVIIa ve FEIBA birlikte	MPZ+ CTX tek ajan CTX Tek ajan RTX	Yanıtsız	156 ay
3	30	Gebelik	Minor	yok	MPZ (4 ay)	2 ay	CR	olmadı				44 ay
4	56	İdiopatik	Major	FEIBA (24 gün) rFVIIa (6 gün)	MPZ (6 ay) MPZ+ CTX (2 ay) CTX (4 ay)	13 ay	CR	50 ay	FEIBA	MPZ + RTX 6 ay sonra nüks MPZ+ RTX	Henüz yanıtsız	76 ay
5	26	Gebelik	Minor	FEIBA (6 gün)	MPZ (3.5 ay)	2 ay	CR	15 gün	FEIBA	MPZ + RTX	10 aydır CR	20 ay
6	78	Büllöz pemfigoid	Major	FEIBA (1.5 ay) *plazmaferez *embolizasyon	MPZ + RTX (2 ay)	48 gün	CR	29 gün	FEIBA	MPZ + CTX	14. günde PR	3.5 ay
7	34	İdiopatik	Minor	FEIBA (2.5 ay)	MPZ + CTX (5 ay)	160 gün 13 ay	PR CR	olmadı				24 ay
8	39	Gebelik	Minor	rFVIIa (2 gün)	MPZ (azaltılıyor)	44 gün	PR	olmadı				2 ay
9	41	Gebelik	Minor	FEIBA (1 gün) rFVIIa (1 gün)	MPZ (2 ay)	44 gün	CR	olmadı				10 ay

Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

TP-15 Referans Numarası: 344

DİFFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMA HASTALARINDA FERRİTİN DÜZEYİ VE TROMBOZ İLİŞKİSİ

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

[1]Sağlık Bakanlığı Üniversitesi, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Bölümü
[2]Hitit Üniversitesi Erol Olçok Eğitim ve Araştırm Hastanesi, Hematoloji Bölümü

Amaç: Kanser, tedavisi ve takibi ile ilişkili süreçleri iyi bilinen ve tromboz riskini arttıran durumlardır. Solid tümörlerde olduğu gibi lenfomalarda özellikle de yüksek dereceli B hücreli lenfomalarda venöz tromboemboli (VTE) riski oldukça yüksektir. Bu grubun da en önemli parçası diffüz büyük B hücreli lenfoma (DBBHL) hastalarıdır. Çalışmamızın amacı DBBHL hastalarında tanı anında ki ferritin düzeyinin tromboz üzerine etkisini belirlemektir.

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, santral venöz katater varlığı ve laboratuvar sonuçları kayıt altına alındı.

Sonuç: Çalışmaya dahil edilen hastaların medyan yaşı 62.63±15.16 yıl idi. Hastaların 58'i erkek 54'ü kadın, tanı anında evre 0-1: 20 hasta, evre 2-4: 92 hasta vardı. Medyan takip süresi 17,2 (0,2-109,2) ay olarak hesaplandı. Hastaların toplam 14'ünde tromboz gözlendi. Tromboz gözlenen ve gözlenmeyen grup arasında medyan ferritin düzeyleri sırasıyla 331,5 ug/L ve 108,5 ug/L olarak gözlendi (p:0,029). Tromboz varlığı açısından incelenen ferritin değeri ROC analizi sonucu 207,5 ug/L olarak belirlendi. Yapılan logistic regresyon analizinde de ferritin düzeyi ≥207,5 ug/L olanlarda tromboz gelişme riski 7 kat daha yüksek olarak gözlendi

Tartışma: Hiperferritinemi DBBHL hastalarında tromboz gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olabilir. Hastalarda hiperferritinemi görülmesi halinde tromboprofilaksi başlanması uygun bir yaklaşım olabilir.

Anahtar Kelimeler: DBBHL, ferritin, tromboz

Kaynaklar

1. Park, L.C., et al., Incidence, risk factors and clinical features of venous thromboembolism in newly diagnosed lymphoma patients: results from a prospective cohort study with Asian population. Thrombosis research, 2012. 130(3): p. e6-e12.
2. Bergqvist, D., Venous thromboembolism and cancer: prevention of VTE. Thrombosis research, 2001. 102(6): p. V209-V213.
3. Prandoni, P., A. Falanga, and A. Piccioli, Cancer and venous thromboembolism. The lancet oncology, 2005. 6(6): p. 401-410.
4. Blom, J.W., et al., Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. Jama, 2005. 293(6): p. 715-722.
5. Stein, P.D., et al., Incidence of venous thromboembolism in patients hospitalized with cancer. The

Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

TP-16 Referans Numarası: 354

YENİ TANI MULTİPL MYELOM HASTALARINDA KEMİK TUTULUMUNUN B-2 MİKROGLOBULİN-WBC İNDEKSİ İLE İLİŞKİSİ VE SAĞKALIMA ETKİSİ

Merve Ergin, Erman Öztürk, Işıl Erdoğan Özünal

Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi

Amaç: Multipl myelom tanısı alan hastaların tedavilerinin planlanması ve sağkalımın öngörülmesinde prognostik faktörlerinin değerlendirilmesi önem taşır. Bu çalışmada amaç, yeni tanı almış multipl myelom hastalarında tanıdaki kemik tutulumu varlığının ve şeklinin beta-2 mikroglobulin-lökosit indeksi, prognoz, tedavi yanıtı ve sağkalıma olan etkisini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Kliniğimizde Ocak 2015 ile Aralık 2020 tarihleri arasında multipl myelom tanısı almış, tanıda kemik tutulumunun değerlendirilmesi için PET/BT, BT ve/veya MR görüntülemeleri yapılmış 98 hasta çalışmaya dahil edildi. Demografik bilgiler, performans durumu, tam kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, eritrosit sedimentasyon hızı, serum kalsiyumu, serum beta-2 mikroglobulin, ürik asit, serum laktat dehidrogenaz seviyeleri hasta dosyalarından geriye dönük olarak incelendi. Hastaların beta-2 mikroglobulin-lökosit indeksi beta 2 mikroglobulin x globülin / lökosit formülüne göre hesaplandı ve ROC analizi yapılarak sağkalıma etkisini değerlendirmek için cut-off değeri belirlendi.

Bulgular: Çalışmaya alınan 98 hastadan 56'sı (%57.1) erkekti, yaş dağılımı 38 ile 85 yıl arasındaydı. Medyan yaş 66'ydı (aralık: 38-85) ve %56'sı 65 yaş ve üzerindeydi. Medyan takip süresi 19 aydı (aralık 0-110). Hastaların demografik özellikleri ve laboratuvar değerleri tablo 1 ve 2'de özetlenmiştir. ISS'ye göre hastaların 18'i (%19) erken evre (evre I) 77'si (%81) ileri evreydi (evre II ve III).

PET/BT-BT ve MR sonuçlarına göre 66 hastada tanıda kemik tutulumu varken (%68), 31hastada (%32) kemik tutulumu yoktu. Kemik tutulum şekli 17 hastada (%25.7) plazmositom, 43 hastada litik lezyon (%65), 21 hastada fraktür (%31.8) şeklindeydi. 17 (%25) birden fazla şekilde kemik tutulumu mevcuttu (2 hastada plazmositom + fraktür, 11 hastada litik lezyon + fraktür, 4 hastada plazmositom + litik lezyon). Fraktür saptanan 11 hastada kırık vertebrada çökme fraktürü iken, 10 hastada vertebra dışı alanlarda (örn; humerus, clavikula, skapula) patolojik kırık şeklindeydi. Kemik tutulumuna yönelik tedavi için hastalara bisfosfonat, lokal radyoterapi, vertebroplasti, protez, internal veya eksternal stabilizasyon uygulanmıştı.

Beta 2 MG-lökosit indeksi (BLİ) beta 2 mikroglobulin x globülin / lökosit formülü ile tanıda beta 2 MG düzeyi bakılmış olan 88 hastada hesaplandı. ROC analizine göre cut-off değer 3,92 olarak belirlendi (sensitivite %54 spesifite %53). Medyan BLİ değeri 3.92 olarak saptandı. BLİ 44 hastada (%50) düşükken 44 hastada (%50) yüksek bulundu. BLİ ile kemik tutulum paterni arasında anlamlı ilişki bulunamadı (p=0.443). Hastalar ISS'ye göre erken (evre I) ve ileri evre (evre II+III) şeklinde gruplandırıldığında evre ile kemik tutulumu varlığı arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmazken (p=0.8) BLİ'nin yüksekliğinin ileri evre ile ilişkili olduğu görüldü (p<0.05). Kemik tutulumu ve sağkalım arasında da istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı (p=0.744). BLİ ile sağkalım arasında anlamlı ilişki bulunamadı (p=0.612).

Yaşa göre yapılan değerlendirmede hastalar 70 yaşın altı ve üstü olacak şekilde 2 gruba ayrıldı, ileri yaşın ileri evre ile ilişkili olduğu görüldü (p=0.007). İleri yaş ile kemik tutulumu arasında anlamlı ilişki bulunamadı (p=0.408). BLİ ile yaş arasında da istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı (p=0.513).

Sonuç: Multipl myelomda kemik hastalığı yıkıcı bir komplikasyondur. Çalışmamızda kemik tutulumu ile sağkalım arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmamıştır. Ancak BLİ'nin ileri evre ile ilişkili olduğu dikkati çekmiştir. Geliştirilen farklı tedavi yöntemleri ile myelom tanılı hastaların sağkalımının uzaması, kemik hastalığına yönelik medikal ve cerrahi tedavilerin varlığı hasta grubumuzda bu yıkıcı komplikasyonun sağkalıma olan etkisini iyileştirmiş olabilir.

Anahtar Kelimeler: Multipl myelom, kemik tutulumu, indeks, prognoz, beta 2 mikroglobulin

Tablo 1. hastaların demografik ve tanısal özellikleri

toplam hasta sayısı	98
cinsiyet kadın	42 (%43)
cinsiyet erkek	56 (%57)
Yaş (medyan/aralık)	66 (38-85)
ISS evre I	18 (%19)
ISS evre II	41 (%43)
ISS evre III	36 (%38)
ağır zincir tipi IgG	48 (%62)
ağır zincir tipi IgA	26 (%34)
ağır zincir tipi IgD	3 (%4)
hafif zincir tipi kappa	49 (%50)
hafif zincir tipi lambda	48 (%49)
non sekretuar MM	1 (%1)
kemik tutulumu var	66 (%68)
kemik tutulumu yok	31 (%32)
kemik tutulum şekli:	
plazmositom	17 (%25,7)
litik lezyon	43 (%65)
fraktür	21 (%31,8)
birden fazla kemik tutulum şekli	16 (%24)
Toplam sağkalım (medyan/aralık)	19 ay (0-110)
ECOG 0	24 (%29)
ECOG 1	15 (%18)
ECOG 2	18 (%22)
ECOG 3	18 (%22)
ECOG 4	7 (%8,5)
ECOG bilinmiyor	16 (%19,5)

Tablo 2. Laboratuar Verileri

Parametre	*Medyan*	*Aralık*
Hemoglobin (g/dL)	9,6	(4,6-15,2)
Lökosit (hücre/mikroL)	6,4	(1,6-18,3)
Lenfosit (hücre/mikroL)	2,0	(0,4-3,9)
Kalsiyum (mg/dL)	9,5	(7,6-17,2)
Kreatinin (mg/dL)	1,2	(0,6-16,4)
B12 (pg/mL)	301	(68-2000)
LDH (IU/L)	190	(84-1248)
Ürik asit (mg/dL)	6,4	(2,5-20,2)
Beta 2 mikroglobulin (g/L)	4870	(1320-31800)
Albümin (g/dL)	3,5	(1,8-5)
Sedimentasyon (mm/sa)	51	(2,140)

Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

TP-17 Referans Numarası: 144

OTOLOG KÖK İLİĞİ NAKLİ UYGULANAN MİYELOM HASTALARINDA TANI ANINDA KEMİK İLİĞİ FİBROZİSİ VARLIĞININ ÖNEMİ

Senem Maral[1], Murat Albayrak[1], Gülten Korkmaz[3], Simten Dağdaş[3], Hacer Berna Afacan Öztürk[1], Aynur Albayrak[4], Ünsal Han[2], Merih Reis Aras[1], Gülsüm Özet[3]

[1]Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi,hematoloji Kliniği
[2]Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi,patoloji Kliniği
[3]Ankara Şehir Hastanesi ,hematoloji Kliniği
[4]Ankara Şehir Hastanesi ,patoloji Kliniği

Giriş: Multiple miyelom hastalarında yeni ilaçların kullanıma girmesi ile yanıt oranları ve yaşam süresinde olumlu gelişmeler elde edilmiştir. Bununla birlikte otolog kök hücre nakli (OKHN) genç ve seçili yaşlı hastalarda standart tedavi olarak yerini korumaktadır(1,2). Kemik iliğinden perifer kana CD34+ kök hücre salınmasında çeşitli sitokinler, stromal faktörler ve adhezyon molekülleri rol oynar. Mobilizasyon başarısızlığı trombositopeni, ileri yaş (>60), radyoterapi ve fazla tedavi öyküsü ile ilişkilendirilmiştir. Bu çalışmamızda miyelom hastalarında tanı anında kemik iliğinde fibrosis varlığının OKHN üzerine etkisini araştırmayı amaçladık.

Materyal-metod: İki merkezde takip edilen, bortezomib bazlı protokol ve ardışık olarak OKHN ile tedavi edilen yeni tanı miyelom hastaları çalışmaya dahil edildi. Hastaların tanı anındaki kemik iliği fibrosis düzeyi patoloji örnekleri tek bir patoloji uzmanı tarafından yeniden değerlendirildi. Örnekler Avrupa Uzlaşı metodu esas alınarak fibrosis düzeyine göre 0-3/3 arası 4 gruba ayrıldı. Hastane kayıtlarından hastaların demografik özellikleri, aldıkları tedaviler, yanıt durumu, nakil verileri elde edildi. Fibrozis durumuna göre toplama başarısı, engraftman süresi, yanıt ve nüks durumu ilişkisi araştırıldı.

Sonuç: Çalışma dahilinde yaş ortalaması 57.58±7.16 olan 73 (48 erkek,23 kadın) myelom hastası değerlendirildi. Hastalara indüksiyon sırasında ortanca 4 siklus (2-7 siklus) bortezomib içeren tedavi uygulanırken, 8 hastada (11%) yanıtsızlık nedeni ile lenalidomide içeren ek tedavi uygulanmıştı. Mobilizasyon sırasında %74 (n:54) hastada GCSF+siklofosfamid uygulanırken, 5 hastada yetersiz mobilizasyon nedeni ile plexiafor kullanılmıştı. Toplanan CD34+ kök hücre ortanca sayısı 7.10x106/kg iken gruplar arasında istatistiksel farklılık saptanmadı (p=0.99).Ancak fibrozis düzeyi yüksek olan hastalarda yeterli kök hücre toplanması için uygulanan aferez sayısı anlamlı olarak yüksek bulundu (p=0.04).Çoklu analizlerde, aferez sayısına etkili olabilecek faktörler (fibrosis düzeyi, indüksiyon tedavisi, indüksiyon yanıt durumu, mobilizasyon rejimi, lenalidomide maruziyeti) ilişkisi irdelendiğinde düşük fibrosis düzeyi olan vakalarda aferez sayısı anlamlı düşük bulundu. Gruplar arasında nötrofil ve trombosit engraftman süreleri açısından farklılık saptanmadı (p = 0.15 ve 0.49). Benzer şekilde nakil öncesi ve sonrası 100. gün yanıtları gruplar arasında benzer bulundu. Ortanca hastalıksız sağ kalım süresi 24.80 (95% CI:18.66-30.63) ay iken, ortanca sağ kalım 41.93 (95% CI: 36.72-47.35) ay olarak belirlendi. Nüks açısından incelendiğinde, yüksek dereceli fibroz (derece 3/3) saptanan hastalarda nüks görülmesi arasında anlamlı ilişki saptandı (p=0.007).

Tartışma: Çalışmamızda fibrozis düzeyinin hedeflenen sayıda kök hücre toplama başarısı üzerine etkisini gözlemlemedik. Fakat hedeflenen kök hücrenin toplanması için uygulanan aferez sayısının artmış olmasının, işlem ilişkili yan etki gelişimi açısından olumsuz etkiler yaratacağını düşünüyoruz. Ayrıca bu olgularda geniş volüm aferez ihtiyacı doğabilir. Bu durum da hemoglobin ve trombosit düşüşü, elektrolit dengesizliği ve kardiyak aritmi gibi yan etkilerin gelişmesine yol açabilir(3,4). Ayrıca kök hücre infüzyonu esnasında volum yüklenmesini önlemek amaçlı çoklu seansta infüzyonlar uygulanması, hasta ve nakil ekibi açısından dezavantaj oluşturmaktadır. Önceki çalışmalar kemik iliği fibrozis durumu ile hastaların sağkalımı arasında ilişki olmadığını ortaya koymuştur(5). Çalışmamızda fibrozis düzeyi ile hastalık nüksü arasında ilişki gözlemledik. Fakat hastalık nüksüne etki edebilecek önemli unsur olan sitogenetik risk faktörlerinin hastalarımızda çalışılmamış olması çalışmamızın sınırlayıcı kısmı olarak yer almaktadır.

Sonuç: Tanı anında kemik iliğinde fibrozis saptanan hastalarda, kök hücre toplama ve kök hücre nakli sırasında sıkıntı yaşanabileceği akılda tutulmalı, tedavi planlaması yapılırken bu durumun göz önünde tutulması gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: multiple miyelom, kök hücre nakli, kemik iliği fibrozisi

Kaynaklar

1.Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM, Sotto JJ, Fuzibet JG, Rossi JF, Casassus P, Maisonneuve H, Facon T, Ifrah N, Payen C, Bataille R. A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. Intergroupe Français du Myélome. N Engl J Med 1996; 335: 91-97

2. Child JA, Morgan GJ, Davies FE, Owen RG, Bell SE, Hawkins K, Brown J, Drayson MT, Selby PJ; Medical Research Council Adult Leukaemia Working Party. High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for multiple myeloma. N Engl JMed 2003; 348: 1875-1883

3.Ypma PF, Muradin A, Kerkhoffs JL. Large volume apheresis: electrolyte imbalance and loss of platelets; watch for clinically relevant disturbances. Transfus Apher Sci. 2013 Apr;48(2):149. doi: 10.1016/j.transci.2013.02.011. Epub 2013 Mar 16.

4. Maral S, Albayrak M, Pala C, Yildiz A, Sahin O, Ozturk HB. Dimethyl Sulfoxide-Induced Tonic-Clonic Seizure and Cardiac Arrest During Infusion of Autologous Peripheral Blood Stem Cells. Cell Tissue Bank. 2018 Dec;19(4):831-832.

5. Paul B, Zhao Y, Loitsch G, Feinberg D, Mathews P, Barak I, Dupuis M, Li Z, Rein L, Wang E, Kang Y. The impact of bone marrow fibrosis and JAK2 expression on clinical outcomes in patients with newly diagnosed multiple myeloma treated with immunomodulatory agents and/or proteasome inhibitors. Cancer Med. 2020 Aug;9(16):5869-5880.

Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

TP-18 Referans Numarası: 24

HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE NAKLİ OLAN HASTALARDA İLAÇ ETKİLEŞİM MODÜLLERİNİN UYUMUNUN FLEİSS KAPPA FORMÜLÜ İLE HESAPLANMASI

Ayşe Günay[1], Ali Ünal[2], Eren Demirpolat[1]

[1]*Erciyes Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Klinik Eczacılık Anabilim Dalı*
[2]*Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı*

Giriş: İlaç-ilaç etkileşimleri hematopoietik kök hücre nakli sürecinde sıklıkla karşımıza çıkar (1). İlaç-ilaç etkileşimlerini belirlemek için çeşitli yazılımlar piyasaya sürülmüştür. Klinisyenler ve klinik eczacılar ilaç-ilaç etkileşimi tespit modüllerinden sıklıkla yararlanmaktadır, ancak modüller arasında ciddi farklılıklar göze çarpmaktadır (2).

Metot: Çalışmamıza 50 allojenik kök hücre nakli hastası ve 50 otolog kök hücre nakli hastası dahil edilmiştir. Hastaların nakil öncesi, nakil günü ve nakil sonrası olmak üzere toplam 21 günlük ilaçları 4 ayrı modülde incelenmiştir. Bu amaçla Uptodate, Micromedex, Drugs.com ve Epocrates'e ait modüller kullanılmıştır. Modüllerin etkileşimlere atadıkları ciddiyet skorları kaydedilmiştir. Elde edilen veriler Fleiss kappa formülü kullanılarak yorumlanmıştır.

Bulgular: 100 hastada tedavileri süresince 1400 farklı etkileşim görülmüştür. Etkileşimlerin hepsini tespit eden modül olmamıştır. En fazla etkileşim saptayan modül Drugs.com'a aittir ve 1400 etkileşimin 905'ini tespit etmiştir. Ardından 881 etkileşim tespiti ile Epocrates'e ait modül ve 655 etkileşim tespiti ile Uptodate'e ait modül gelmektedir. En az etkileşimi Micromedex'e ait modül saptamıştır ve 412 etkileşim raporlamıştır. Modüllerin ciddiyet skorlaması açısından uyumu Fleiss kappa formülü ile hesaplanmıştır ve sonuç 0,12 olarak bulunmuştur. Bu değer önemsiz derecede uyuma işaret eder (3). Analizde p değeri 0 olarak tespit edilmiştir ve <0,05'lik güven aralığında yer almaktadır.

Yorum: İlaç-ilaç etkileşimlerinin doğru ve klinik olarak yararlı olarak saptanması ilaç-ilaç etkileşim tespit yazılımı kullanıcıları için önemlidir. Çalışmamızda incelenen 4 modülün etkileşimleri aynı oranda raporlamadığı ve birbiriyle ciddiyet skorlaması açısından uyum göstermediği saptanmıştır. Etkileşimlerin modüllerce listelenmesi faydalı olsa da bazen aşırı uyarı kullanıcıların duyarsızlaşmasına neden olabilir. Modüller klinik olarak anlamlı ilaç-ilaç etkileşimlerini listelemeli ve kullanıcılar tedavi kararlarını literatür ışığında vermelidir. Etkileşimlerin modüllerce listelenmesi faydalı olsa da bazen aşırı uyarı kullanıcıların duyarsızlaşmasına neden olabilir. Modüller klinik olarak anlamlı ilaç-ilaç etkileşimlerini listelemeli ve kullanıcılar tedavi kararlarını literatür ışığında vermelidir.

Anahtar Kelimeler: HKHN, kemik iliği nakli, ilaç-ilaç etkileşimleri, fleiss kappa

Kaynaklar

1. Valverde, I. A., da Silva, M. J., & Retto, M. P. (2019). Association between potential drug interactions and clinical outcomes in hematopoietic stem cell transplantations. Journal of Oncology Pharmacy Practice, 25(5), 1105-1111.

2. Muhič, N., Mrhar, A., & Brvar, M. (2017). Comparative analysis of three drug–drug interaction screening systems against probable clinically relevant drug–drug interactions: a prospective cohort study. European journal of clinical pharmacology, 73(7), 875-882.

3. Landis, J. R., & Koch, G. G. (1977). The measurement of observer agreement for categorical data. biometrics, 159-174.

Tablo 1: Modüllere göre tespit edilen etkileşimlerin ciddiyet sınıflamasına göre sayıları

Modül/ciddiyet	Uptodate	Micromedex	Drugs.com	Epocrates
Kontrendike	17	18	5	8
Majör	101	268	144	172
Orta	433	118	637	489
Minör	95	8	119	210
Aralarında etkileşim yok	9	0	0	0
Etkileşim veritabanında yok	745	961	442	466
İlaç veritabanında yok	0	27	53	53
Terapötik avantaj	0	0	0	2

Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları

TP-19 Referans Numarası: 11

İMMÜN TROMBOSİTOPENİLİ HASTALARDA DALAK SEKESTRASYON ÇALIŞMASININ YERİ

Alev Çınar

Gülhane Eah.nükleer Tıp Kliniği

Giriş: Splenektomi, glukokortikoidlerin başarısız olduğu kronik primer immün trombositopeni (ITP) hastalarında ikinci basamak tedavi olarak kabul edilir. Trombositopeninin birincil mekanizmasının hızlı yıkım olduğu hastaların dalağın çıkarılmasından büyük ölçüde fayda sağladığını varsayılmakta, ancak trombosit ömrü azalmış ve üretimi bozulmuş hastalar splenektomiden fayda görememektedir. Radyoaktif işaretli trombositlerin enjeksiyonundan sonra farklı zamanlarda elde edilen dalak/karaciğer indeksleri, splenektomi sonucunu tahmin etmek için en çok kullanılan parametreler olmuştur.

Materyal-Metod: Sintigrafik parametreleri kullanarak ITP hastalarında splenektominin başarısını öngörebilecek parametreyi belirlemeyi amaçlayan toplam 25 hastaya ait sintigrafik görüntülere retrospektif bir ön değerlendirme yaptık.Tc-99m HMPAO işaretli denatüre trombositler ile yapılan dalak sekestrasyon çalışmasında, Dalak/Karaciğer oranı ve zaman içerisinde azalma/artma eğilimi (1.,4.,24. saatlerde), dalak boyutu, ekstrasplenik hipersplenizm ile uyumlu olabilecek patolojik aktivite tutulumu bakılmıştır.

Sonuçlar: Sonuçlarımıza göre, Dalak/Karaciğer oranı1. ve 4.saat indeksleri arasında belirgin fark izlenmemiş olup, ortalama 10.7 değeri splenektomi başarısını öngörmede faydalı olduğunu düşündürmüştür. Bu değer, karaciğerde normal bir alım ile birlikte dalakta artan ve ilerleyici trombosit birikimini temsil etmekte olup, işaretli trombositlerin baskın yıkım bölgesinin dalak olduğunu göstermektedir.

Tartışma: Trombosit işaretlenerek elde edilen sintigrafik indeksler, trombosit yıkımında artış olup olmadığını ve yıkım paterninin esas olarak dalak olup olmadığını bilmek için yıllardır kullanılmaktadır. ITP hastalarında splenektomiyi takiben tromboembolizm ve sepsis riskinde artış, sepsise yol açan enfeksiyonların artmış insidansı nedeniyle splenektomi yapılmasına yönelik son karar, hem trombosit yıkım paterni hem de klinik durum dikkate alınarak verilmelidir. Dalak sekestrasyon çalışması ideal şartlarda Cr-51 işaretli eritrositler ile yapılmaktadır. Olgularda, dalak/karaciğer aktivite oranının dalak lehine artışı hipersplenizmi düşündürmekle birlikte, belirli bir cut-off değeri bulunmadığından bulguların hastanın kliniği ile korele edilmesi,önerilmektediR (1,2). Splenektomiden fayda görecek ITP'li olgularda dalak karaciğer oranı 3,3+/-1,4 olarak; In-111-oxine işaretli trombositler ile yapılan çalışmada 4. Saatte bu oranın 12.3 olarak bulunduğu çalışmalar literatürde mevcuttur.Literatürlerde tanımlanan indekslerden 24. saat indeksindeki Dalak/Karaciğer değeri >3 olduğunda splenektomi için iyi bir prognostik gösterge olarak belirtilmiştir. Bu ön çalışmamız İTP hastalarında sintigrafik parametrelerin splenektomi sonucunu tahmin etmede yardımcı olabileceğini göstermiş, 1 ve 4. Saatlerde yapılan

değerlendirme arasında fark bulunmadığından tek bir çekimin yeterli olabileceği değerlendirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: İTP, DALAK SEKESTRASYON, HMPAO, SPLENEKTOMİ

Kaynaklar

1. Indium-111 OXINE scintigram in children with cITP: clinical usefulness for indicating splenectomy.Suenobu SI, Akiyoshi K, Korematsu S, Takuma M, Mori H, Izumi T.Int J Hematol. 2008 Mar;87(2):233-235. doi: 10.1007/s12185-008-0022-6. Epub 2008 Jan 29.PMID: 18228113

2. Platelet destruction in autoimmune thrombocytopenic purpura: kinetics and clearance of indium-111-labeled autologous platelets. Stratton JR, Ballem PJ, Gernsheimer T, Cerqueira M, Slichter SJ.J Nucl Med. 1989 May;30(5):629-37.PMID: 2497234

■ Transfüzyon Tıbbı / Aferez / Hücre İşlenmesi

TP-20 Referans Numarası: 239

ERİTROSİTLERE KARŞI ALLOİMMUNİZASYONUN ETYOPATOGENEZİNDE HASTALIK, TRANSFÜZYON VE DİĞER NEDENLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Akın Hizmetçi, Tuğba Ten, Eyüp Naci Tiftik

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi

Eritrosit alloimmunizasyonu, eritrositlerin üzerinde olmayan antijenlere karşı antikor gelişmesidir. Bu çalışmada, eritrositlere karşı alloimmünizasyonun etyopatogenezinde hastalık, transfüzyon ve diğer nedenleri retrospektif olarak analiz etmeyi amaçladık.

Çalışmamızda Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kan Merkezinde 2007-2019 yılları arasında indirekt coombs pozitifliğiyle (İC+) takip edilen 141 (714 test) ve indirekt coombs negatifliği olan 2485 (40738 test) hastanın klinik bulguları ve laboratuvar tetkikleri değerlendirildi.

Çalışmamızdaki hastaların erkek/kadın oranı 50/91'dir. Ortanca yaş 61 (18-90) di. Genel olarak İC+'liği %5,3 olarak bulundu. Hastalıklar tanılarına göre hemoglobinopatiler (HEP), hematolojik kanserler (HEK), onkolojik kanserler (ONK), otoimmün hastalıklar (OİH) ve diğer hastalıklar (DİĞ) olarak 5 ana gruba ayrıldı. Ana gruplar da hastalık tiplerine göre alt gruplara ayrıldı. Her ana gruptaki alloimmunizasyon oranları HEP'te %15, HEK'te %8, ONK'da %5, OİH'da %9 ve DİĞ'de %2 idi. Bu oranlar Orak hücreli anemi (OHA) hastalarında %20, talasemi hastalarında ise %3'tü. Hasta başına düşen eritrosit transfüzyon sayısı İC + hastalarda 8,7 iken, İC- hastalarda 5,9'dur. Bu oran HEP-OHA hastalarında İC+ grubunda 20,8 iken, İC- grubunda 39,4'tür. HEP-TAL hastalarında ise bu oranlar 14 karşılık 104,2 dir. İC+'liği ile direkt coombs (DC) +'liğinin birlikte görülme oranları; HEP'te %81, HEK'te %89, ONK'da %66, OİH'da %88 ve DİĞ'de %60'dır. Bazı hastalarda birden çok defa tespit edilmekle birlikte toplamda 40 hastada antikor tespit edilmiştir. Bunlar içinde sıklık sırasına Lutheran sistemi Lu^a (36), Lu^b(1), Kell sistemi K (26), k (3), Rh sistemi c (7), e (3), C (2), E (2), KİDD sistemi Jk^a (2), Jk^b (1), MNS sistemi (1) ve Duffy sistemi FY^a (1) kez bulunmuştur. İmmünsupresif ilaçların İC+'liğini negatifleştirme oranları %20 ile %42 arasında değişmektedir.

Sonuç olarak cinsiyet, hastalık ve transfüzyonla ile indirekt coombs pozitifliği arasında direkt ilişki bulunmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Alloimmunizasyon, alloantikor, indirekt coombs testi, eritrosit antijenleri

Tablo 1: İndirekt coombs pozitif ve negatif hastaların gruplarındaki toplam hasta sayısına göre yüzdeleri

Tanı Grubu	*İndirekt coombs (+) hasta sayısı ve yüzdesi*	*İndirekt coombs (-) hasta sayısı ve yüzdesi*
Hemoglobinopati (HEP)	16 (%15)	90(%85)
HEP-OHA	15 (%20)	58(%80)
HEP-TAL	1(%3)	32(%97)
Hematolojik Kanserler (HEK)	31 (%8)	337 (%92)
HEK-MYE	12(%6)	164(%94)
HEK-LEN	19(%10)	173(%90)
Onkolojik Kanserler (ONK)	12 (%5)	202 (%95)
Otoimmün Hastalıklar (OİH)	44 (%9)	444 (%91)
OİH-HEM	23(%20)	87(%80)
OİH-DİĞ	21(%5)	357(%95)
Diğer Hastalıklar (DİĞ)	38 (%2)	1412 (%98)
DİĞ-HEM	13(%2)	431(%98)
DİĞ-DİĞ	25(%2)	981(%98)
Toplam	141	2485

Tablo 2: İndirekt coombs pozitif ve indirekt coombs negatif hastaların hasta başına düşen eritrosit sayılarının tablosu

Tanı Grubu	*İC(+) Ert / Hasta*	*İC (-) Ert / Hasta*	*Medyan değer*	*Min*	*Max*
Hemoglobinopati (HEP)					
HEP-OHA	20,8	39,4	24	0	43
HEP-TAL	14	104,2	14	14	14
Hematolojik Kanserler (HEK)					
HEK-MYE	21	13,4	19	2	73
HEK-LEN	7,2	7,1	5	0	26
Onkolojik Kanserler (ONK)	10	7,9	6,5	1	33
Otoimmün Hastalıklar (OİH)					
OİH-HEM	4,5	3,9	3	0	31
OİH-DİĞ	3,2	1,2	2	0	21
Diğer Hastalıklar (DİĞ)					
DİĞ-HEM	1,9	2,3	2	0	7
DİĞ-DİĞ	8,4	2,3	4	0	38
ORTALAMA ERİTROSİT SAYISI	8,7	5,9			

Tablo 3: İndirekt coombs pozitif hastaların hastalık grubuna göre direkt coombs verileri

Tanı Grubu	*DC(+)*	*DC(-)*	*Bakılmamış Hasta Sayısı*	*Hasta Sayısı*
Hemoglobinopati				
HEP-OHA	12	3	0	15
HEP-TAL	1	0	0	1
Hematolojik Kanserler				
HEK-MYE	10	1	1	12
HEK-LEN	15	2	2	19
Onkolojik Kanserler	8	4	0	12
Otoimmün Hastalıklar				
OİH-HEM	22	1	0	23
OİH-DİĞ	17	4	0	21
Diğer Hastalıklar				
DİĞ-HEM	4	9	0	13
DİĞ-DİĞ	17	5	3	25
Toplam	106	29	6	141

■ Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

TP-21 Referans Numarası: 266

LANGERHANS HÜCRELİ HİSTİOSİTOZLU HASTA VERİLERİNİN RETROSPEKTİF İNCELENMESİ, TEK MERKEZ DENEYİMİ

Aydan Akdeniz[1], Mehtap Bozkaya[2], Gözde Pempe[2]

[1]Mersin Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı
[2]Mersin Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Giriş: Langerhans hücreli histiyositozis (LHH) dentritik hürelerden köken alan, daha çok çocuklarda görülen, kemiklerde osteolizis, organ hasarları ve kitlesel lezyonlar ile karakterize nadir bir hastalıktır. Yıllık insidansı bilinmemekle beraber 1 milyonda 0.5-5.4 olduğu düşünülmektedir. Patogenezde viral enfeksiyonlar (HHV-6, CMV, parvovirüs), immün disregülasyon ve genetik faktörler sorumlu tutulmaktadır (1). Özellikle kemik, cilt, tırnak, lenf nodları, ağız mukozası, endokrin organlar, santral sinir sitemi tutulumu daha sıktır. Hematopoetik sistem, karaciğer ve/veya dalak tutulumu; riskli organ tutulumu olarak tanımlanır ve kötü seyirle ilişkilidir. BRAFV600E mutasyonu hastaların yarısından fazlasında pozitiftir. Semptom ve bulgular tutulduğu bölgeye göre değişmektedir. Tutulu alandan alınan biyopsi materyalnde, eozionofiller, nötrofiller ve küçük lenfositler ile brlikte CD1a, S100, and CD207 (langerin) pozitif boyanan ve birbeck granülleri içeren multinükleer dev hücreler oluşturan histiositler tipiktir (1).

Biz de oldukça nadir görülen bu tanı ile kliniğimizde takipli hastaların demografik verileri, klinik semptomları ve tedavi yanıtlarını incelemeyi amaçladık.

Metod: Hastanemizde 2000 ile 2021 yılları arasında LHH ile takipli hastaların dosyaları retrospektif incelendi. Demografik verileri, klinik, patolojik, genetik özellikleri, aldıkları tedaviler, tedavi yanıtları kaydedildi. Literatür eşliğinde değerlendirildi.

Bulgular:Üçü kadın, 13'ü erkek 16 hasta değerlendirildi.Tanı yaş ortalaması 42 ,ortalama takip süresi 49.9 ay idi. Hastalardan 10'u sistemik tutulum nedeniyle, 1 hasta vertebral tutulum ve kollaps riski nedeniyle sistemik tedavi aldı. Hastalara ait özellikler Tablo-1'de özetlenmiştir. Vinblastin-prednizolon tedavisi alan hastaların ortalama takip süresi 51 ay idi, 2'si (%33.3) tedaviye direnç nedeniyle kladribin tedavisi aldı, 1 hasta olumlu yanıt verdi. Yanıtsız olan, BRAFV600E pozitifliği ve LHH/Erdheim Chester overlap sendromu olan hastaya vemurafenib tedavisi başlandı, yanıt alındı. Sitarabin alan hastaların ortalama takip süresi 47 ay idi, 2'si (%50) tedaviye direnç nedeniyle vinblastin-prednizolon tedavisi aldı, ikisi de yanıt vermedi. Allojenik kemik iliği nakli olan 1 hastada nakil sonrası karaciğer sirozu gelişti. Hastalardan biri hastalık progresyonu ile, diğeri COVID enfeksiyonu nedeniyle eks oldu.

Tartışma: LHH'li hastalar, tanının geciktiği ve hematoloji öncesi farklı bölümlerce tetkik edilen hasta grubunu oluşturur. Başka malignitelerin eşlik ettiğini gösteren çalışmaların aksine sadece 1 hastada cilt kanseri mevcuttu (2,3). Biyopsi materyalleri CD1A negatif olan LHH/ECD overlap sendromlu 1 hastanınki hariç tanı ile uyumlu idi. Bu hastada BRAFV600E mutasyonu pozitifti, klinik, patolojik, ve radyolojik özellikleri, vemurafenib ile olumlu sonuçlar, literatürde az sayıdaki vaka ile örtüşmekteydi (5). Hastalarımızdaki düşük BRAFV600E mutasyon pozitiflik oranı bazı çalışma sonuçlarını desteklese de bu sonuç; teknik ve sosyoekonomik nedenlerden dolayı tüm hastalarda araştırılamaması ve bazılarında hematopoetik tutulum olmamasına rağmen periferik kan örneği incelenerek yanlış negatif sonuçlanmasıyla ilişkilendirildi (6,7). Etyolojide rolü olabilecek sigara, alkol, kimyasal maruziyeti gibi bilgiler yetersiz dosya kaydı nedeniyle değerlendirilemedi (8). Hastaların %62'sinde literatüre benzer şekilde multisistemik tutulum vardı ancak riskli organ tutulum oranı daha sıktı (9). İlk basamakta vinblastin-prednizolon tedavisi alan hastalarda takip süresi sitarabin alanlardan 4 ay daha uzundu ve bu kombinasyonun önerildiği çalışmaları desteklemektedir (10).

Anahtar Kelimeler: Langerhans hücreli histiyositozis ,vemurafenib, BRAFV600E

Kaynaklar

1. Erişkin Başlangıçlı Langerhans Hücreli Histiyositoz.Turk J Dermatol 2014;8:236-239
2. Langerhans cell histiocytosis Associated With Renal Cell Carcinoma Is a Neoplastic Process:Clinicopathologic and Molecular Study of 7 Cases. Am J Surg Pathol. 2020 Dec;44(12):1658-1665.PMID:32910018.
3. Langerhans cell histiocytosis in adults is associated with a high prevalence of hematologic and solid malignancies. Cancer Med, 8(1) (2019),pp.58-6
4. Langerhans cell histiocytosis.Blood. 2020 Apr 16;135(16):1319-1331.PMID:32106306.
5. Histopathological and Clinical Findings in Cutaneous Manifestation of Erdheim-Chester Disease and Langerhans Cell Histiocytosis Overlap Syndrome Associated With the BRAFV600E Mutation. Am J Dermatopathol. 2017 Jul;39(7):493-503.PMID: 27898473.
6. Recurrent BRAF mutations in Langerhans cell histiocytosis.Blood. 2010 Sep 16;116(11):1919-23. PMID: 20519626.
7. Clinical features and outcomes of adult Langerhans cell histiocytosis: a single-center experience. Int J Hematol. 2020 Aug;112(2):185-192. PMID: 32514929.
8. Psychological features of adult patients with langerhans cell histiocytosis. PLoS One. 2021 Feb 12;16(2):e0246604. PMID:33577606.
9. Langerhans cell histiocytosis: therapeutic strategy and outcome in a 30-year nationwide cohort of 1478 patients under 18 years of age, Br J Haematol, 174 (6) (2016), pp. 887-898
10. Therapy prolongation improves outcome in multisystem Langerhans cell histiocytosis. Blood. 2013 Jun 20;121(25):5006-14. PMID: 23589673.

Tablo1:

Tanı biyopsisinin alındığı organ	7 hastada lenf nodu 9 hastada kemik biyopsisi
Malignite eşlik eden hasta sayısı	1 hasta cillte bazal hücreli karsinom
Malignite dışında eşlik eden diğer hastalıklar	3 hastada diabetes mellitus 2 hastada Hipertansiyon 1 hastada Kr bronşit 1 hastada Erdheim Chester sendromu
Sistemik tutulum olan hasta sayısı	10
Dalak tutulumu olan hasta sayısı	4
Karaciğer tutulumu olan hasta sayısı	0
İskelet sistemi tutulumu olan hasta sayısı	9 (5'inde kalvaryum tutulumu mevcut)
Cilt mukoza tutulumu	8
1. basamak sistemik tedavi alan hasta sayısı	11 (7 Vinblastin-prednizolon) (4 Sitarabin)
Allojenik kemik iliği nakli olan hasta sayısı	1
Eks olan hasta sayısı	2
2. basamak sistemik tedavi alan hasta sayısı	5 (2 Kladribin) (1 Vemurafenib) (2 Vinblastin-prednizolon)
BRAFV600E Mutasyonu (Pozitif/Toplam hasta sayısı)	3/10

■ Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları

TP-22 Referans Numarası: 64

ÇOCUKLUK ÇAĞINDA KALITSAL ANTİTROMBİN EKSİKLİĞİ: ÇOK MERKEZLİ BİR ANKET ÇALIŞMASI

Ayşegül Ünüvar[1, 2], Nazan Sarper[3], Uğur Demirsoy[3], İbrahim Eker[4], Nilgün Eroğlu[4], Namık Özbek[5], Neşe Yaralı[5], Zühre Kaya[6], Deniz Aslan[6], Nihal Karadaş[7], Kaan Kavaklı[7], Aylin Canbolat[8], Tiraje Celkan[9], Melike Evim[2], Serap Karaman[1, 2], Hale Ören[10, 2]

[1]İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi Bilim Dalı; Tphd-hemostaz, Tromboz ve Hemofili Alt Komitesi
[2]Tphd-hemostaz, Tromboz ve Hemofili Alt Komitesi
[3]Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi Bilim Dalı
[4]Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı
[5]Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı
[6]Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi Bilim Dalı
[7]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi Bilim Dalı
[8]Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi Bilim Dalı
[9]İstanbul Üniversitesi-cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi Bilim Dalı
[10]Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi Bilim Dalı; Tphd-hemostaz, Tromboz ve Hemofili Alt Komitesi

Kalıtsal antitrombin (AT) eksikliği, ciddi ve hayatı tehdit eden tromboz- özellikle venöz tromboz- gelişimi için nadir, fakat güçlü kalıtsal risk faktörlerinden biridir. Bu kalıtsal trombofili risk faktörü ile ilgili literatürdeki veriler çok kısıtlıdır, özellikle bu hastaların yönetimiyle ilgili kanıta dayalı veri yoktur, özellikli bir tromboz tedavi yaklaşımı ve hasta izlemi gerekmektedir. Bu çalışmanın amacı; ulusal, çok merkezli bir çalışma ile ülkemizde kalıtsal AT eksikliği ile izlenen hastalarımızın ayrıntılı verilerini bir araya getirmek, sonuçlarını paylaşmak ve bu konudaki farkındalığı artırmaktır. Türk Pediatrik Hematoloji Derneği (TPHD)- Hemostaz, Tromboz

ve Hemofili Alt Komitesi tarafından 15 sorudan oluşan bir anket formu hazırlandı ve derneğe kayıtlı tüm uzmanlara e-mail yoluyla gönderildi. Dokuz merkezden, Ocak 1991-Şubat 2021 tarihleri arasında ilk başvurusu olan, toplam 19 kalıtsal AT eksikliği (AT aktivite düzeyleri <%70) olan vaka bildirildi (ikisi kardeşti). İlk başvuruda akut tromboz ve kalıtsal AT eksikliği tanısı ile 16 hasta (9 kız, 7 erkek) ve aile öyküsü nedeniyle 3 asemptomatik kız çocuk (ilk başvuruda 5.5, 7 ve 11 yaşında) takibe alınmıştı. İlk tromboz atağı sırasında en küçük yaş 8 gün, en büyük yaş 17.5 yaş idi. Tromboz yaş dağılımına bakıldığında pik yaptığı iki dönem görüldü: Yenidoğan/sütçocukluğu ve adölesan dönem. En düşük AT düzeyi %2, en yüksek %62 olarak bildirildi. Aile öyküsü, 19 çocuğun 11'inde pozitifti. İlk tanıda 14 hasta derin ven trombozu (DVT), iki hasta arteriyel (serebral ve brakiyal arter) trombozla başvurmuştu. DVT yerleşimleri: alt ekstremite DVT (n:5), serebral sinovenöz tromboz (n:4), renal ven (n:3, biri vena cava inferior trombozu ile birlikte), sol hepatik venlerden vena kava inferiora uzanım gösteren DVT (n:1) ve üst ekstremite DVT (n:1). Dokuz trombozlu hastada enfeksiyon,kateter, travma ya da sigara kullanımı gibi tromboz için edinsel risk faktörleri de mevcuttu ve bir hasta post-partum 10. günündeydi. Kalıtsal diğer tromboz risk faktörlerinin de sorulduğu ankette trombozla başvuran ve laboratuvar tetkikleri yapılabilen hastalarda; heterozigot protein C eksikliği (n:1) ve MTHFR polimorfizmleri (n:4, birinde PAI heterozigot mutasyonu ile) saptanırken sadece aile öyküsü nedeniyle izleme alınan çocuklardan birinde protrombin G20210A heterozigot mutasyonu, diğerinde MTHFR A1298C, PAI heterozigot mutasyonları ve ACE D/D genotip mutant birlikteliği de vardı. Hastaların son durumları değerlendirildiğinde; hiçbir hastada mortalite gelişmediği (ancak 5 hastanın aile öyküsünde 40 yaş altında ciddi tromboza bağlı ölümler vardı), bir hastanın halen akut tromboz tedavisi aldığı, bir hastanın tedavisinin başka bir merkezde devam ettiği, trombozla başvuran vakalardan 5'inin, aile öyküsü nedeniyle izlenen vakalardan ikisinin izlem dışı olduğu saptandı. Tüm trombozlu hastalar izlemleri süresince değerlendirildiğinde; 10 hastada trombozlarıyla ilişkili komplikasyonlar gelişmişti: Post-trombotik sendrom (PTS, n:2), ekstremite ampütasyonu, tek taraflı nefrektomi ve PTS, tek taraflı nefrektomi, PTS ve barsak rezeksiyonu, renal atrofi, hafif psikomotor retardasyon, hemiparezi, osteonekroz. Ayrıca, izlemde üç hastada pulmoner emboli ile birlikte farklı venlerde ya da intrakardiyak ikinci tromboz atağı ile trombozun tekrarladığı ve post-partum dönemde tanı alan hastanın daha sonra iki gebeliğinin 24 haftalık intrauterin ölüm ve düşükle sonlandığı bildirildi. Akut tromboz tedavisi tamamlanmış 14 hastanın 10'u farklı antikoagülan ilaçlarla ömür boyu tromboz profilaksisi programına alınmıştı. Sonuç olarak; kalıtsal antitrombin eksikliği özellikle çocukluk çağında, gebelik ve post-partum dönemde ciddi, hayatı/organı/uzvu tehdit eden ve tekrarlama riski taşıyan tromboz gelişimi için güçlü bir kalıtsal trombofili risk faktörüdür, tromboz tedavisinin akut dönem ve uzun dönem yönetiminin bu konuda deneyimli merkezlerde yapılması önemlidir, özel bir tedavi yaklaşımı ve izlem gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Antitrombin eksikliği, Kalıtsal, Tromboz

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

TP-23 Referans Numarası: 235

NODULER LENFOSİT PREDOMİNANT HODGKİN LENFOMA TEDAVİSİNDE R-CHOP VE ABVD REJİMLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Fatma Keklik Karadağ[1], Zuhal Demirci[1], Derya Demir[2], Nur Soyer[1], Fahri Şahin[1], Filiz Vural[1], Mahmut Töbü[1], Güray Saydam[1]

[1]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Hematoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye
[2]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Tıbbi Patoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

Giriş: Nodüler lenfosit predominant hodgkin lenfoma (NLPHL), Hodgkin lenfomaların (HL) %5'ini oluşturan ve HL'dan oldukça farklı nadir bir hastalıktır. Klasik hodgkin lenfomaya göre daha yavaş seyirli ve daha iyi prognozludur. Erken evre (Ann-Arbor evre 1-2) hastalar sadece radyoterapi (RT) ya kemoterapi ile kombine RT ile tedavi edilirken ileri evre (Ann-Arbor evre 3-4) hastaların tedavisinde ABVD, CHOP, CVP ya da bu rejimlerin rituksimab (R) ile kombine edilmiş hali kullanılmaktadır. NLPHL hastaları önceki yıllarda HL gibi tedavi edilirken son yıllarda bu hastaların tedavisinde tek başına R ya da R eklenmiş rejimlerin uzun dönem katkıları gündeme gelmiştir. Bu çalışmada kendi merkezimize ABVD alan tarihsel kontrol grubu ile R-CHOP alan NLPHL hastalarının verilerinin karşılaştırılarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve metot: Ocak 2010-Ekim 2020 arasında Ege Üniversitesi hematoloji bilim dalında NLPHL tanısı ile izlenen 27 hasta değerlendirilmiştir. Hastalardan 3'ü yeterli klinik veriye ulaşılamadığı için 1'i sadece RT ile takip edildiği için çalışmaya dahil edilmemiş olup 23 hasta çalışmamızda analiz edilmiştir. NLPHL tanılı hastaların tanı sırasındaki sosyodemografik verileri, hastalık evresi, aldıkları tedaviler, tedaviye yanıtları ve biyopsi materyalindeki immunhistokimyasal bulgular ve sağ kalım verileri retrospektif olarak kaydedilmiştir. İlk sıra tedavi olarak R-CHOP alan 9 hasta ile ABVD alan 14 hastanın klinik verileri karşılaştırılmıştır.

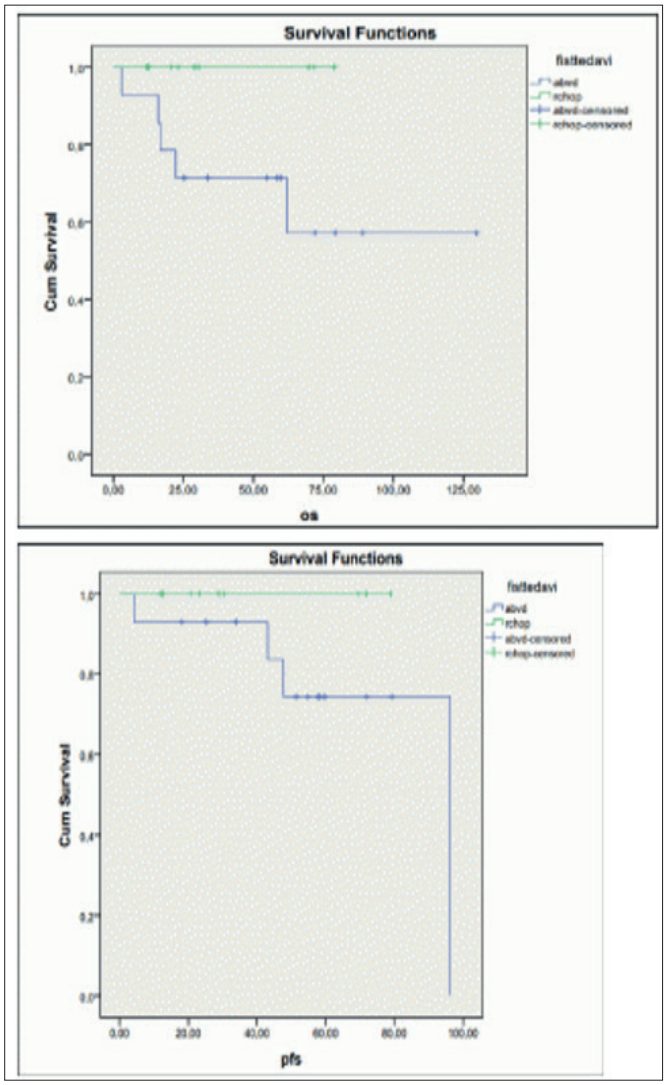
Bulgular: NHPL tanısı ile izlenen 23 hastanın ortanca yaşı 47 (dağılım aralığı 21-72) saptanmış olup ortanca takip süresi 33 aydır (dağılım aralığı 3-124). R-CHOP alan grup ile ABVD alan grubun ortanca yaşları sırasıyla 40 ve 56 olup benzerdir (p=0,524) (tablo-1). R-CHOP alan 9 hastanın 5'i (%55,6) erkek; 4'ü (%44,4) kadın cinsiyette iken, ABVD alan 14 hastada kadın ve erkek hasta sayısı eşittir. Her iki grupta ileri evre hastalığı (Ann-Arbor evre 3-4) olan hasta sayısı benzerdir (sırasıyla 7/9 (%77,7) ve 12/14 (%85, 7)). ABVD alan grupta b semptomları olan hasta sayısı %50 iken R-CHOP grubunda %22,2'dir. Kemik iliğinde hastalık infiltrasyonu olan yalnızca bir hasta olup ABVD alan hasta grubundaydı. R-CHOP alan hasta grubunda medyan takip süresi 28 ay (12-78) olup; 43,5 ay (3-124) olan ABVD alan hasta grubuna göre daha kısadır ancak fark anlamlı bulunmamıştır (p=0,344). R-CHOP alan hasta grubunda nüks gelişen hasta görülmemişken ABVD alan grupta nüks olan 4 hasta izlenmiş olup ortanca nüks süresi 45 ay'dır (4-96). Nüks gelişen 2 hastaya 2. Sıra tedavi olarak R içeren rejimler (R-bendamustin ve r-chop) verilmiş ve tam yanıt alınmıştır. Hayatını kaybeden 5 hastanın tamamı ABVD alan hasta grubundaydı (p=0,043). 5 yıllık sağ kalım tüm hastalarda %81; R-CHOP kolunda hayatını kaybeden hasta yokken ABVD kolunda %71, 4 (p=0,088) saptanmıştır (grafik-1). R-CHOP kolunda nüks izlenen hasta olmamış olup ABVD alan hasta grubunda 5 yıllık progresyonsuz sağ kalım %74 saptanmıştır (p=0,262) (Grafik 2).

Tartışma: NLPHL, nadir olması ve yavaş seyirli bir hastalık olması sebebi ile ideal bir tedavi şeması henüz tanımlanmamıştır. Tedavide kullanılan ajanlara bağlı akciğer toksisitesi, nörotoksiste, infertilite göz önünde bulundurularak erken evrelerde tek başına R kullanımının ve ileri evre hastalıkta tedaviye R eklenmesinin etkili olduğunu gösteren çalışmalar vardır. R-CHOP alan hastalarda progresyonsuz sağ kalımın daha uzun olduğunu ve toplam sağ kalımın daha yüksek oranda olduğu bildirilmiştir. Ancak yine tedavi üstünlüğünü göstermek için daha fazla hasta sayısına sahip prospektif, çok merkezli ve karşılaştırmalı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: nodüler lenfosit predominant hodgkin lenfoma, sağ kalım, progresyonsuz sağ kalım, hodgkin lenfoma, rituksimab

Kaynaklar

1. Nogová, L ve ark. Lymphocyte-Predominant and Classical Hodgkin's Lymphoma: A Comprehensive analysis from the German Hodgkin study group. J. Clin. Oncol. 2008, 26, 434–439.
2. Borchmann S, ve ark. Active surveillance for nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma. Blood. 2019 May 16;133(20):2121-2129. doi: 10.1182/blood-2018-10-877761. Epub 2019 Feb 15. PMID: 30770396; PMCID: PMC7022227.
3. Fanale MA, ve ark. Encouraging activity for R-CHOP in advanced stage nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma. Blood. 2017 Jul 27;130(4):472-477. doi: 10.1182/blood-2017-02-766121. Epub 2017 May 18. PMID: 28522441; PMCID: PMC5578726.



Grafik-1. R-CHOP ve ABVD Rejimleri Hastalarda Toplam Sağ Kalım Eğrisi

Tablo 1. Hastaların Demografik ve Klinik Özellikleri

		R-CHOP	ABVD	P değeri
Hasta sayısı		9	14	
Yaş (ortanca) (dağılım aralığı)		40 (21-67)	56,5 (21-72)	0,524
Takip süresi (ortanca) (dağılım aralığı)		28 (12-78)	43,5 (3-124)	0,344
Cinsiyet	Erkek	5 (%55,6)	7 (%50)	
	Kadın	4 (%44,4)	7 (%50)	
Ann-Arbor Hastalık Evresi	1	1 (%11,1)	0	
	2	1 (%11,1)	2 (%14,3)	
	3	5 (%55,5)	7 (%50)	
	4	2 (%22,2)	5 (%35,7)	
B semptomları	Var	2 (%22,2)	7	
	Yok	7 (%77,8)	7	
Bulky kitle olan hasta sayısı		1 (%11,1)	0	
Kemik iliği tutulumu	Var	0	1 (%7,1)	
	Yok	9(%100)	13 (%92,9)	
immunhistokimya	CD15 (+)	0/6	0/13	
	CD30 (+)	3/7	5/14	
	CD20 (+)	9/9	14/14	
	BCL-2 (+)	3/6	1/6	
İlk sıra tedavi sonrası yanıt	Yanıtsız	0	0	
	Kısmi yanıt	0	1 (%7,1)	
	Tam yanıt	9 (%100)	11 (%78,6)	
	Progresyon	0	1 (%7,1)	
İlk tedavi sonrası progresyon görülen hasta sayısı		0	4	0,078
Progresyona kadar geçen ortanca zaman (ay) (aralık)		-	45,5 (4-96)	
Hayatını kaybeden hasta sayısı		0	5	0,043

■ İnfeksiyon ve Destek Tedaviler

TP-24 Referans Numarası: 18

HİPOMETİLE EDİCİ AJAN KULLANAN AML VE MDS HASTALARININ ENFEKTİF SÜREÇLER AÇISINDAN DEĞERLENDİRİLMESİ

Tugay Avcı[1], Hava Üsküdar Teke[2], Neslihan Andıç[2], Fatih Yaman[2], Nurettin Erben[3], Eren Gündüz[2]

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

Amaç: Miyelodisplastik sendrom (MDS) ve akut miyeloid lösemi (AML), anormal DNA metilasyonunun patogenezde kritik rol oynadığı hastalıklarıdır. Moleküler biyoloji araştırmalarının çığır açmasıyla birlikte, hipometile edici ajanlar (HMA) MDS ve AML tedavisi için kullanıma girmişlerdir. MDS tedavisinde etkinliği kanıtlanmış iki hipometile edici ajan 5-azasitidin ve 5-aza-2'-deoksisitidin (desitabin)'dir. Yüksek doz tedaviye uygun olmayan hastalarda sağkalımı arttırdıkları gösterilmiştir. Azasitidin ve desitabinin AML hastalarında da genel sağkalım avantajı sağlayan düşük yoğunluklu tedaviler olarak kullanılmaktadır. Klinik uygulamada, miyelosupresyon HMA tedavisine bağlı sık görülen bir yan etki olup doz azaltılmasına veya tedavi kesilmesine neden olabilmektedir. Buna ek olarak HMA tedavisi alan hastalarda ağır nötropeni ve buna sekonder febril nötropeni (FEN) atakları görülebilmektedir. Yapılan çalışmalarda HMA alan hastalarda %1-50'sinde oranında FEN bildirilmiştir. Çalışmamızda HMA tedavisi alan hastalarda gelişen enfektif süreçlerin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmaya Ağustos 2010-Şubat 2020 tarihleri arasında WHO 2008 AML ve MDS tanı kriterlerine göre tanısı konmuş, en az 4 siklus HMA tedavisi alan, 18 yaş üstü 120 hasta dahil edildi (Tablo 1).

Hastanın aldığı toplam HMA kür sayısı, varsa HMA öncesi aldığı tedaviler, tedavi sırasında G-CSF kullanımı, tedavi sırasında FEN gelişip gelişmediği, kaçıncı kür sonrası FEN geliştiği, FEN sırasında kullanılan antibiyotikler, kültür üremesi olup olmadığı (Tablo 2), tedavi süresince gelişen FEN atak sayısı, tanı ile ölüm arasında geçen süre retrospektif olarak değerlendirildi. Veriler SPSS 22.0 istatistik programı ile analiz edildi.

Bulgular: Hastaların 74'ü (%61.7) erkek, 46'sı (%38.3) kadındı. Tanılar 63 (%52.5) hastada MDS, 57 (%47.5) hastada AML idi. Tanı anında hastaların yaş ortalaması 69.9±12 yıl idi. Hastaların 64'ü (%53.3) azasitidin, 8'i (%6.7) desitabin ve 48'i (%40) ardışık azasitidin ve desitabin tedavisi almıştı. Hastaların 96'sında (%80) FEN gelişirken desitabin alan hastalarda FEN sıklığı, azasitidine göre anlamlı derecede yüksekti (%66.9 vs %87.5, p=0.008). FEN atağı en sık 1.kür sonrası gelişmiş olup azasitidin alan hastaların 44'ünde (%58.6), desitabin tedavisi alan hastaların ise 28'inde (%57.1) 1.kür sonrasında FEN gelişmişti. FEN gelişen hastaların tamamı değerlendirildiğine bu hastalarda ortalama 2±1.7 kez FEN atağı geliştiği görüldü. FEN sırasında hastaların 96'sı (%80) sadece antibakteriyel ajan almışken, 60'ı (%50) ek olarak antifungal ajan da almıştı. Azasitidin-desitabin ardışık alan hastalarda sadece azasitidin ve sadece desitabin alan hastalara oranla FEN atağı anlamlı derecede daha yüksekti (sırasıyla %93.8, %70.3 ve %75, p=0.005)

Sonuç: HMA tedavisi AML ve MDS hastalarında düşük yoğunluklu tedaviler olarak kullanılmakla beraber hastalarda hematolojik yan etkiler ve FEN gelişebilmektedir. Çalışmamızda desitabin alan hasta grubunda azasitidine oranla daha sık FEN atağı görüldüğü ve atakların her iki ajanla da en sık 1.kür sonrasında geliştiği saptandı. FEN atağının varlığı ve sayısı artmış mortaliteyle ilişkiliydi. Sonuçlarımız hastane florası ve kliniklerin anti-enfektif tedavi pratiklerine bağlı değişkenlik gösterebileceğinden çok merkezli ve prospektif çalışmalarla desteklenmesi önem arz etmektedir.

Anahtar Kelimeler: Akut miyeloid lösemi; miyelodisplastik sendrom; azasitidin; desitabin; hipometile edici ajanlar, febril nötropeni

Kaynaklar

1. Schoofs T, Berdel WE, Müller-Tidow C. Origins of aberrant DNA methylation in acute myeloid leukemia. Leukemia. 2014;28(1):1-14.
2. Ali AM, Weisel D, Gao F, Uy GL, Cashen AF, Jacoby MA, et al. Patterns of infectious complications in acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes patients treated with 10-day decitabine regimen. Cancer medicine. 2017;6(12):2814-21.
3. Fenaux P, Mufti GJ, Hellstrom-Lindberg E, Santini V, Finelli C, Giagounidis A, et al. Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomised, open-label, phase III study. Lancet Oncol. 2009;10(3):223-32.

Tablo 1: MDS ve AML Hasta Özellikleri

Özellik	MDS (n=63)	AML (n=57)	p değeri
Cinsiyet	20 (%31.7) kadın 43 (%68.3) erkek	26 (%45.6) kadın 31 (%54.4) erkek	0.17
Yaş (yıl)	68.2±13.3	71.7±10.1	0.18
Tedavi	34 (%54) Azasitidin 7 (%11.1) Desitabin 22 (%34.9) Azasitidin ve desitabin	30 (%52.6) Azasitidin 1 (%1.8) Desitabin 26 (%45.6) Azasitidin ve desitabin	0.06
Tedavi başlama süresi (gün)	5.2±3.7	5.1±2.8	0.86
Tedavi Öncesi	ort±ss	ort±ss	
• Hemoglobin (g/dl)	9±2.15	8.9±2.2	0.80
• MCV (fl)	94.8±7.8	93±9.34	0.25
• Lökosit (x10⁹/L)	4.740±5.580	31.130±41	**<0.001**
• Nötrofil (x10⁹/L)	2.420±4.760	11.470± 18.800	**0.02**
• Trombosit (x10⁹/L)	109.800± 120	79.640± 72.750	0.22
FEN atağı varlığı	44 (%69.8)	52 (%91.2)	**0.007**
FEN sayısı	1.57±1.8	2.4±1.6	**<0.001**
Azasitidin kür sayısı	7.5±5.6	7.4±5.2	0.80
Desitabin kür sayısı	1.9±4.5	1.8±2.65	0.51

Tablo 2: Kültür Üremeleri

Kültürde saptanan üreme	n (%)
• *Escherichia coli*	23 (%19.2)
• *Acinetobacter türleri*	19 (%15.8)
• *Candida türleri*	18 (%15)
• *Staphylococcus epidermidis*	13 (%10.8)
• *Klebsiella pneumoniae*	13 (%10.8)
• *Enterococcus faecalis ve faecium*	12 (%10)
• *Staphylococcus hominis*	12 (%10)
• *Staphylococcus haemolyticus*	5 (%4.2)
• *Staphylococcus aureus*	5 (%4.2)
• *Pseudomonas aeruginosa*	5 (%4.2)
• *Stenotrophomonas maltophilia*	4 (%3.3)
• *Streptococcus türleri*	3 (%2.5)
• *Aspergillus türleri*	1 (%0.8)
• *Proteus vulgaris*	1 (%0.8)

Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

TP-25 Referans Numarası: 25

HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE NAKLİ HASTALARINDA İLAÇ ETKİLEŞİM MODÜLLERİNİN UYUMUNUN COHEN'S KAPPA FORMÜLÜ İLE HESAPLANMASI

Ayşe Günay[1], Ali Ünal[2], Eren Demirpolat[1]

[1]Erciyes Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Klinik Eczacılık Anabilim Dalı
[2]Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı

Giriş: Hematopoietik kök hücre nakli ilaç-ilaç etkileşimlerinin sık görüldüğü zorlu bir süreçtir (1). Ücretli ve ücretsiz ilaç-ilaç etkileşimi tespit yazılımları piyasaya sürülmüştür ve son yıllarda yaygın biçimde kullanılmaktadır. Bu yazılımların birbiriyle içerik yönünden uyum göstermediği birçok çalışmada vurgulanmıştır (2).

Metot: Hematopoietik kök hücre nakli yapılan 100 hastanın nakil öncesi, nakil günü ve nakil sonrası olmak üzere toplam 21 günlük sürede kullandıkları ilaçlar ücretli yazılımlar olan Uptodate ve Micromedex'e ait modüllerde ve ücretsiz yazılımlar olan Drugs.com ve Epocrates'e ait modüllerde etkileşim yönünden test edilmiştir. Etkileşimlere atanan ciddiyet ve literatür desteği skorları Cohen's kappa ile incelenmiştir. Sonuçlar %95 güvenlik aralığı ile yorumlanmıştır.

Sonuçlar: 100 hastada 1400 birbirinden farklı etkileşim saptanmıştır. Çalışmada yer alan modüller incelendiğinde, bu etkileşimlerin hepsini birden saptayan modül bulunmamaktadır. Drugs.com'a ait modül 1400 etkileşimden 905'ini saptayarak çalışmada yer verilen modüller arasında en çok raporlama yapan modül olmuştur. Epocrates'e ait modül 881 etkileşimi saptarken Uptodate'e ait modül 655 etkileşim tespit etmiştir. En az etkileşim ise Micromedex'e ait modül tarafından tespit edilmiştir ve 412 etkileşim raporu bulunmaktadır. Modüller Cohen's kappa formülü ile ikili olarak karşılaştırılmıştır. Micromedex ve Uptodate'e ait modüllerin ciddiyet skorlaması açısından Cohen's kappa değerleri 0.236 olarak hesaplanmıştır.

Kappa değerleri Micromedex-Drugs.com için 0,202, Uptodate-Drugs.com için 0,138, Micromedex-Epocrates için 0,132, Uptodate-Epocrates için 0,081 ve Drugs.com-Epocrates için 0,051 olarak hesaplanmıştır. Micromedex ve Uptodate'e ait modüller literatür skorlaması yönünden kıyaslanmıştır ve Cohen's kappa değeri 0,258 olarak bulunmuştur. Micromedex ve Uptodate'ye ait modüller ciddiyet ve literatür desteği skorlaması yönünden orta derecede uyum göstermektedir. Diğer modül çiftleri ise ciddiyet seviyesi yönünden önemsiz derecede uyum göstermiştir (3).

Yorum: İlaç-ilaç etkileşimlerinin belirlenmesi hematopoietik nakil hastaları gibi riskli gruplarda önem teşkil eder. Paralı ve parasız yazılımlar sıklıkla kullanılmaktadır ve her kullanıcı her modüle eşit oranda erişemeyebilir. Çalışmamızda incelenen modüllerden iki ücretli modül olan Micromedex ve Uptodate'ye ait modüller diğer modül çiftlerine göre en yüksek uyumu sergilemiştir. Ücretsiz hizmet veren Drugs.com'a ait modülün ücretli modüllerle uyum derecesi dikkat çekmiştir. Sonuç olarak kullanıcıların modüller arasındaki farklılıkları dikkate almasını ve hastaların

etkileşimlerini en az iki modülde test etmesini tavsiye ediyoruz. Etkileşimler multidisipliner yaklaşımla ve yalnızca modüllere sadık kalınmadan, literatür desteği ile incelenmelidir.

Anahtar Kelimeler: HKHN, kemik iliği nakli, ilaç etkileşimleri, kappa

Kaynaklar

Gholaminezhad, S., Hadjibabaie, M., Gholami, K., Javadi, M. R., Radfar, M., Karimzadeh, I., & Ghavamzadeh, A. (2014). Pattern and associated factors of potential drug-drug interactions in both pre-and early post-hematopoietic stem cell transplantation stages at a referral center in the Middle East. Annals of hematology, 93(11), 1913-1922.

2. Bossaer, J. B., & Thomas, C. M. (2017). Drug interaction database sensitivity with oral antineoplastics: An exploratory analysis. Journal of oncology practice, 13(3), e217-e222.

3. Landis, J. R., & Koch, G. G. (1977). The measurement of observer agreement for categorical data. biometrics, 159-174.

Tablo 1: Cohen's kappaya göre modüllerin uyum derecesi

Modül	Modül	Kappa	Standart hata	Alt değer	Üst değer
Micromedex	Uptodate	0,236	0,017	0,203	0,269
Micromedex	Drugs.Com	0,202	0,015	0,174	0,231
Uptodate	Drugs.Com	0,138	0,019	0,101	0,175
Micromedex	Epocrates	0,132	0,015	0,103	0,161
Uptodate	Epocrates	0,081	0,018	0,047	0,116
Drugscom	Epocrates	0,051	0,019	0,014	0,087

Tablo 2: Modüllere göre tespit edilen etkileşimlerin ciddiyet sınıflamasına göre sayıları

Modül/ciddiyet	Uptodate	Micromedex	Drugs.com	Epocrates
Kontrendike	17	18	5	8
Majör	101	268	144	172
Orta	433	118	637	489
Minör	95	8	119	210
Aralarında etkileşim yok	9	0	0	0
Etkileşim veritabanında yok	745	961	442	466
İlaç veritabanında yok	0	27	53	53
Terapötik avantaj	0	0	0	2

Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi

TP-27 Referans Numarası: 108

GLANZMANN TROMBASTENİLİ HASTALARDA KLİNİK ÖZELLİKLER VE GENETİK VARYANTLARIN GÖSTERİLMESİ

Nazan Sarper[1], Emine Zengin[1], Sema Gelen[1], Nezihe Köker[2], Sevil Özsoy[2], Mustafa Yavuz Köker[2]

[1]Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı
[2]Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, İmmunoloji Anabilim Dalı

Giriş: Glanzmann trombastenisi (GT), mukoza kanamalarının hastanın yaşam kalitesini önemli derecede bozduğu, trombosit agregasyonunun kusurlu olduğu, ITGA2B veya ITGB3 genlerinde mutasyon sonucu ortaya çıkan ve otozomal resesif olarak kalıtılan bir hastalıktır.

Amaç: GT'ne yol açan genetik varyantların belirlenerek, hastalık tanısının desteklenmesi, prenatal tanı ve preimplantasyon genetik tanıya olanak sağlanması.

Yöntem: Merkezimizde tanı alıp izlenen sekiz aileden 13 hastanın kan örnekleri Erciyes Üniversitesi, İmmünoloji Anabilim Dalına gönderilip, flow sitometrik analiz ile CD41a ya da CD61 antijen kaybı araştırıldı. Hasta örneklerinde Sanger yöntemi ile varyantlar belirlendi ve Paris'te bir merkezin de işbirliği ile varyantların hastalık oluşumuna etkisi araştırıldı.

Sonuç: Hastaların tümü küçük yaşlarda başlayan, evde durdulamayan burun kanamaları, diş etinden sızıntı şeklinde kanamalar, aşırı adet kanamaları ve eşlik eden süregen demir eksikliği anemisi ile başvurdular. Üç ve dört numaralı ailelerin çocuklarından sırasıyla dört tanesi ve üç tanesi etkilenmişti. Tüm ailelerde akraba evliliği mevcuttu. Tam kan sayımında trombosit sayısı normal, periferik yaymada trombosit morfolojisi normal, protrombin zamanı, aktive parsiyel tromboplastin zamanı, trombin zamanı, von Willebrand faktör ve fibrinojen düzeyi normal sınırdaydı. Kanama zamanı (PFA-100) uzamış ve lumiagregometre ile ADP, kollagen ve araşidonik asit ile agregasyon eğrisi çizilemezken, ristosetin ile normal eğri saptanmıştı. Akım sitometri ile trombosit yüzey antijenleri çalışıldığında, 1-6 nolu ailelerden 11 hastada CD41a antijenlerin ifade edilmediği saptanmış, 7,8 nolu ailelerden iki hastada ise CD41a ve CD61antijenlerinin zayıf ifade edildiği bulunmuştur.

Hastaların kanamalarında traneksamik asit, trombosit süspansiyonu, rekombinan aktive Faktör VII kullanıldı. Sık sık demir içeren ilaçlarla anemileri tedavi edildi. Ergen kızların menorajileri nedeniyle doğum kontrol habı ve eritrosit süspansiyonu desteği gerekti. Yaşam kalitesi adet kanamaları nedeniyle çok bozulan ve yılın üçte birini hastanede yatarak tedavi almak zorunda kalan 9 numaralı hastaya 18 yaşındayken tam uyumlu annesinden kök hücre nakli yapıldı. Hastanın hemostazı düzeldi ancak ciddi kronik graft versus host hastalığı gelişti. Hastalarda beyin kanaması görülmedi ve diş çekimi, varikosel gibi küçük cerrahi girişimler destek tedaviler ile gerçekleştirildi.

Genetik analizler yeni nesil dizileme ile yapıldı ve Sanger yöntemi ile doğrulandı. ITGA2B geni her iki alelinde görülen 3 farklı ve ITGB3 geninin her iki alelinde bulunan bir homozigot mutasyon saptandı. (Tablo 1) Yapılan işlevsel testler ile mutasyonların patogenik olduğu gösterildi. Tümü İzmitte yaşayan hastalardan dört aileden 11 hastanın kökeninin doğu Anadolu (Muş, Ağrı, Kars), iki ailenin Karadeniz bölgesindeki iki komşu il (Samsun, Ordu) ve iki ailenin İzmit olduğu öğrenildi. Mutasyon dağılımının bölgesel özellik gösterdiği saptandı.

Sonuç: Ülkemizde GT tanılı hastalarda işlevsel ve genetik analizlerin yapılması, en sık bulunan mutasyonların belirlenmesi, tanıya ve sağlıklı kardeşlerin doğmasına yardımcı olabilecektir. Çalışmamız ile GT'de tanımlanan iki yeni mutasyon literatüre eklenmiştir. Diğer merkez hastaları da dikkate alındığında NM_000419.3:c.1752 + 2 T > C ve NM_000212.2:c.1697 G > A, varyatlarının Türkiyede en sık görülen ve Glanzmann trombastenisine neden olan varyantlar olduğu gösterilmiştir

Bu olgular aşağıdaki yayınlarda mevcuttur.

Koker MY, et al. New αIIbβ3 variants in 28 Turkish Glanzmann patients; Structural hypothesis for complex activation by residues variations in I-EGF domains. Platelets. 2021 doi: 10.1080/09537104.2021.1947481

Saraymen B, et al. Flow cytometric analysis of platelet surface glycoproteins in the diagnosis of thirty-two Turkish patients with Glanzmann Thrombasthenia: a multicenter experience. Turk J Med Sci. 2021 doi: 10.3906/sag-2006-107

Anahtar Kelimeler: Glanzmann thrombasteni, mutasyonlar, genetik varyantlar

Kaynaklar

1. Karaman K, Yurekturk E, Geylan H, et al. Identification of three novel pathogenic ITGA2B and one novel pathogenic TGB3 mutations in patients with hereditary Glanzmann's thrombasthenia living in Eastern Turkey. Platelets 2021;32:238-242.

2. Pillitteri D, Pilgrimm A-K, Kirchmaier CM. Novel mutations in the gpiib and gpiiia genes in Glanzmann thrombasthenia. TransfusionMedicine and Hemotherapy 2010;37(5):268–277.

Tablo 1: Glanzmann trombastenili hastaların trombosit antijen ekspresyonları ve mutasyon analizleri

Aile no, Memleket	Hasta no	cins	CD41a/CD61	Gen/ mutasyon	Variant	Amino asit değişimi	Daha önce tanımlanma
1, Ordu	1	K	-/+	ITGA2B Missens	NM_000419.3: c.2444A>G	NP_000410.2: p.Thy784Cys	Novel mutasyon
2, Samsun	2	E	-/+	ITGA2B Missens	NM_000419.3: c.476 G > T	NP_000410.2: p.Gly128Valfs	Novel mutasyon
3,Muş	3	K	-/+	ITGA2B Splice site	NM_000419.3: c.1752 + 2 T > C	ND	Evet
	4	E	-/+				
	5	E	-/+				
	6	K	-/+				
4, Muş	7	E	-/+				
	8	E	-/+				
	9	K	-/+				
5, Ağrı	10	K	-/+				
6, Kars	11	E	-/+				
7, İzmit	12	E	Zayıf +/zayıf +	ITGB3 Missens	NM_000212.2: c.1697 G > A	NP_000203.2: p.Gly540Asp	Evet
8, İzmit	13	K	Zayıf +/+				

TP-28 Referans Numarası: 236

PRİMER MERKEZİ SİNİR SİSTEMİ LENFOMALI HASTALARIN PROGNOSTİK PARAMETRELER VE TEDAVİ SONUÇLARI İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

Tuba Ersal, Fahir Özkalemkaş, Vildan Özkocaman, İbrahim Ethem Pınar, Bedrettin Orhan, Cumali Yalçın, Ömer Candar, Rıdvan Ali

Uludağ Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı

Giriş ve amaç: Primer santral sinir sistemi lenfoması (PMSSL) nadir görülen ve agresif bir ekstranodal Hodgkin dışı lenfomadır. Tanı anında sistemik tutulum olmaksızın beyin, göz, omurilik veya leptomeninks ile sınırlıdır. Genel insidansı 0,43/100.000'dir(1). Bu çalışmada 10 yıllık süre içinde hastanemizde takip ve tedavi edilen PMSSL'li hastalada tedavi öncesi hematolojik parametreler analiz edildi ve bunlarla sağkalım(OS) arasındaki ilişki ve tedavi sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlandı.

Gereç ve yöntemler: Bu retrospektif çalışmada 2010-2021 yılları arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji polikliniğine başvuran PMSSL'li hastalar değerlendirildi. Histopatolojik olarak lenfoma tanılı 32 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların yaş, cinsiyet, lenfoma subtipleri, klinik semptomları, Ki-67 proliferasyon indeksleri, serum laktat dehidrogenaz (LDH) değerleri, HİV serolojisi, prognostik skorları, mutlak lenfosit sayısı(ALC), mutlak monosit sayısı(AMC), platelet/lenfosit oranı(PLR), nötrofil/lenfosit oranı(NLR), hemoglobin ve eritrosit dağılım genişliği(RDW) düzeyleri, uygulanan tedaviler, tedavi yanıtları ve toplam genel sağ kalım (TS) bilgileri değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen, yaşları 21-71 (ortanca yaş 57,5) aralığında değişen 32 hastanın 18'i kadın (%56), 14'i erkekti (%44). Hastaların kliniko patolojik özellikleri ve dağılımları Tablo 1 ve 2'de özetlenmiştir. Hastaların %44'ü 60 yaşının üzerindeydi. Klinik semptom olarak en sık görülen başağrısı, denge bozuklukları, yürüme, konuşma güçlüğü ve fokal nörolojik defisitler saptandı. Hastaların 1'i HİV pozitif, 1'i de renal transplant hastasıydı. Tanı çoğu hastaya stereotaktik biyopsi ile konulmuştu. Histolojik subtiplere bakıldığında 2 hasta lenfoblastik lenfoma, 1 hasta intravasküler büyük B hücreli lenfoma, diğerleri diffüz büyük B hücreli lenfoma idi. Ki-67 proliferasyon indeksi ulaşılabilen 24 hastadan 2'si %20, 22'si >%30 ve 13'ü ise >%80 saptandı. Tedavide yüksek dozlu Metotreksat (HD-MTX) bazlı rejimler kullanıldı. MTX genellikle vinkristin ve rituksimab (RTX) ile kombine edilmişti. On sekiz hastaya tüm beyin radyoterapisi (WBRT) uygulandı. Üç hastaya otolog kök hücre nakli (OKHN) yapıldı. OKHN uygulanan hastaların; 1'i naklin 6. günü, diğeri naklin 14. günü sepsis nedeniyle exitus oldu. OKHN uygulanan 3. hastamız ise 41. ayda hayatta olup takiplerine devam edilmektedir. Kemoterapi yanıtlarımız, 11 hastada tam yanıt, 10 hastada ise kısmi yanıt, 1 hastada tedavi altında progresyon şeklindeydi. Dokuz hastada sistemik tedavi sırasında erken ölüm, 1 hastada da tedavi reddi nedeni ile yanıt değerlendirilemedi. Ortanca izlem süresi 7,2 (0,2-93,8) ve Kaplan Meier analizinde TS 29,9 ay idi. TS Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) prognostik skoruna göre değerlendirildiğinde klas-1 için 30,8, klas-2 için 26,6 ve klas-3 için de 6,6 ay bulundu. Yirmi üç hasta (%72) eksitus oldu ve 9 hasta (%28) yaşıyor.

Tartışma ve Sonuç: Son 20 yılda PMSSL için tedavi önemli ölçüde ilerlemiştir ve radyoterapili veya radyoterapisiz HD-MTX bazlı kemoterapiden sonra hastaların yaklaşık %15-20'sinde uzun süreli sağkalım gözlemlenmiştir. Bununla birlikte, nüks yaygındır ve uzun süreli sağkalım halen kötüdür. MSKCC ve Uluslararası Ekstranodal Lenfoma Çalışma Grubu (IELSG) gibi klinik prognostik skorlamalara rağmen, daha fazla prognostik parametreye ihtiyaç vardır. Birkaç çalışma, hematolojik laboratuvar parametrelerindeki değişiklikler ile PMSSL'lı hasta sonuçları arasında ilişki olduğunu göstermiştir. Çalışmamızda tek değişkenli analizde serum LDH düzeyi önemli ölçüde TS ile ilişkiliydi. Diğer kan testi parametrelerinin hiçbiri (ALC, AMC, RDW) veya oranları(ALC/AMC, PLR, NLR) TS ile ilişkili bulunmadı. Anemi ile paradoksik bir ilişki bulundu. Tek değişkenli analiz olması ve vaka sayısının azlığı bunun nedeni olabilir. Bu sonuçların doğrulanması ve hematolojik parametrelerin PMSSL'deki prognostik rolü için daha fazla çalışma ve araştırma yapılması gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: primer santral sinir sislemi lefoması(PMSSL), prognoz, hematolojik parametreler

Tablo 1: Hastaların klinikopatolojik özellikleri

Hasta no	Yaş/Cinsiyet	Başvuru şikayeti	MSKCC skor	LDH	İndüksiyon rejimi	RT	Son durum	Sağ kalım süresi
1	41/Erkek	Kolda kesilme, nöbet	1	Yüksek	HD-MTX+Vink*5	+	Eksitus	6,3ay
2	64/Kadın	Denge bozukluğu	3	Yüksek	HD-MTX+RTX+Vink*5	+	Eksitus	15,7 ay
3	69/Kadın	Başağrısı, konuşma güçlüğü	3	Normal	HD-MTX+RTX+Vink *3	+	Eksitus	1,7 ay
4	21/Erkek	Nöbet	1	Yüksek	HD-MTX*2	+	Hayatta	39,6 ay
5	47/Erkek	Konuşma ve yürüme bozukluğu	1	Yüksek	HD-MTX+Vink*3	-	Eksitus	2,1 ay
6	64/Kadın	Başağrısı	2	Yüksek	HD-MTX+Vink*5	-	Eksitus	7,9 ay
7	58/Erkek	Başağrısı	2	Normal	HD-MTX+RTX*5	+	Eksitus	14,4 ay
8	50/Erkek	Denge kaybı, nöbet	2	Normal	HD-MTX+Vink*5	+	Hayatta	52,4 ay
9	22/Erkek	Başağrısı	1	Yüksek	HD-MTX+Vink*5	+	Eksitus	8,4 ay
10	53/Erkek	Denge bozukluğu	2	Normal	HD-MTX+RTX+Vink *5	+	Eksitus	30,8 ay
11	55/Kadın	Konuşma bozukluğu, elde uyuşma	2	Yüksek	HD-MTX+RTX+Vink *3	-	Eksitus	1,3 ay
12	68/Kadın	Bulantı, kusma	2	Normal	HD-MTX+RTX+Vink* 5	+	Hayatta	49,7 ay
13	39/Kadın	Başağrısı	1	Normal	HD-MTX*5	+	Hayatta	93,8 ay
14	61/Kadın	Halsizlik	2	Normal	HD-MTX+Vink*5	+	Hayatta	42,6 ay
15	61/Erkek	Konuşma bozukluğu, çift görme	2	Yüksek	HD-MTX+RTX+Vink*4	+	Eksitus	6,5 ay
16	51/Kadın	Sol tarafta güçsüzlük, nöbet	3	Yüksek	HD-MTX+Vink*5	+	Hayatta	13,9 ay
17	28/Erkek	Konuşma bozukluğu, idrar-gayta inkontinansı	1	Yüksek	HD-MTX+Vink*2	-	Eksitus	1,9 ay
18	62/Erkek	Baş dönmesi, denge bozukluğu	2	Yüksek	HD-MTX+Vink*5	+	Eksitus	33,6 ay
19	52/Erkek	Sol tarafta güçsüzlük,bulantı, kusma	3	Yüksek	HD-MTX+Vink*4	-	Eksitus	10,6 ay
20	62/Kadın	Konuşma güçlüğü	2	Yüksek	HD-MTX+RTX+ARA-C+Vink*3	-	Eksitus	3,8 ay
21	21/Erkek	Sol tarafta güçsüzlük, çift görme	1	Yüksek	HD-MTX+RTX+ARA-C+Vink*4	+	Eksitus	9,9 ay
22	69/Kadın	Konuşma bozukluğu, idrar inkontinansı	3	Normal	HD-MTX+Vink*5	+	Hayatta	18,8 ay
23	53/Kadın	Konuşma ve yürüme güçlüğü	3	Yüksek	HD-MTX+Vink*1	-	Eksitus	0,4 ay
24	57/Kadın	Kusma	2	Normal	HD-MTX+Vink*5	+	Hayatta	42 ay
25	63/Kadın	Şuur kaybı	3	Normal	HD-MTX+Vink*1	-	Eksitus	1 ay
26	57/Erkek	Başağrısı, denge bozukluğu, uyku hali	3	Normal	HD-MTX+Vink*5	-	Eksitus	3,4 ay
27	65/Kadın	Sol tarafta güçsüzlük, yüz sol yarısında kayma	3	Normal	MATRİX*2	-	Eksitus	1,8 ay
28	68/Kadın	Gözde kızarıklık, ağrı, diplopi	2	Normal	MATRİX*2	-	Hayatta	1,8 ay
29	65/Kadın	Unutkanlık	2	Yüksek	MATRİX*4	-	Hayatta	3,9 ay
30	71/Kadın	Başağrısı, hafıza kaybı	3	Normal	MATRİX*3	-	Eksitus	1,8 ay
31	59/Erkek	Kişilik değişikliği, güç kaybı	3	Yüksek	MATRİX*1	-	Eksitus	1,1 ay
32	56/Kadın	Yürüme ve konuşma bozukluğu, unutkanlık	2	Yüksek	MATRİX*1	-	Eksitus	0,2ay

Tablo 2: Hasta dağılımı

Hasta sayısı	n=32	%
Cinsiyet		
Kadın	18	56
Erkek	14	44
Medyan yaş	57,5(21-71)	
MSKCC skor		
Klas-1	7	21,8
Klas-2	14	43,7
Klas-3	11	34,3
Lenfoma alt tipi		
DBBHL	29	90,6
Lenfoblastik lenfoma	2	6,2
İntravasküler büyük B hücreli lenfoma	1	3,1
İndüksiyon tedavisi		
HD-MTX	2	6,2
HD-MTX+ Vinc	15	46,8
HD-MTX+ RTX	2	6,2
HD-MTX+ Vinc+RTX	5	15,6
HD-MTX+ Vinc+RTX+ARA-C	2	6,2
MATRİX	6	18,7
Radyoterapi alan	18	56,25
Konsolidatif	8	25
Rezidü	4	12,5
Nüks	4	12,5
KT öncesi	2	6,25
Radyoterapi almayan	14	43,75
OKHN		
Uygulanan	3	9,3
Uygulanmayan	29	90,6
Son durumu		
Eksitus	23	71,8
Hayatta	9	28,2

Tablo 3: Genel sağkalım için değişken analizler

	TS	(CI %95)	p
Yaş <50 ≥50	 30,8 19,6	 (1,3-60,4) (11-28,1)	0,862
Yaş <60 ≥60	 29,7 19,5	 (11,5-48) (8,3-30,7)	0,876
LDH Normal Yüksek	 51,2 12,2	 (26,4-76 (4,6-19,8)	0,05
Lenfopeni Var Yok	 14,5 38,6	 (3,7-25,3) (18,7-58,5)	0,196
Monositopeni Var Yok	 19,6 33,9	 (8,8-30,3) (12,4-55,4)	0,867
Anemi Var Yok	 82,3 11,8	 (61,2-103,3) (5,5-18,1)	0,002

İnfeksiyon ve Destek Tedaviler

TP-29 Referans Numarası: 323

KÖK HÜCRE NAKLİ YAPILAN HEMATOLOJİK MALİGNİTELİ ÇOCUKLARDA NAKİL SONRASI İLK 100 GÜNDE GÖRÜLEN KAN AKIMI ENFEKSİYONLARI

Emine Algül[2], Funda Tayfun Küpesiz[1], Elif Güler[1], Tuğçe Tural Kara[3], Alphan Küpesiz[1]

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

Giriş: Allojenik kök hücre nakli, özellikle akut lösemiler olmak üzere birçok hematolojik malignite için tedavi edici bir seçenek olarak kabul edilir. Kan akımı enfeksiyonunun etiyolojisi ve antibiyotik duyarlılığındaki eğilimlerin bilinmesi çok önemlidir, çünkü etkin antibiyotik tedavisine kadar geçen süre hastalarda sağ kalım ile yakından ilişkilidir.

Amaç: Bu çalışmada son 20 yıl içerisinde kök hücre nakli yaptığımız hastalarımızda gelişen kan akımı enfeksiyonları ve bu enfeksiyonlarla ilişkili olabilecek kolaylaştırıcı faktörleri taradık. Elde ettiğimiz veriler ışığında hastanemizin mikrobiyal florasını öngörerek kök hücre nakli sonrası uzun süreli immünsupresif tedavi verilen hastalarda olası bir enfeksiyon durumunda antibiyoterapi revizyonunda erken davranıp hastaların mortalite ve morbiditesini azaltmayı amaçladık.

Method: Bu çalışmaya 6 0cak 2000 ve 6 Haziran 2021 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Kök Hücre Nakil Ünitesinde hematolojik maligite tanısıyla allojenik kök hücre nakli yapılmış 159 çocuk hastanın tıbbi kayıtları retrospektif olarak incelendi. Bu hastalar ilk 100 günde kan akımı enfeksiyonları ve ilişkili risk faktörleri açısından değerlendirildi.

Sonuçlar: Hastaların ortalama yaşı 8.78,7±4,8 (min:0; maks:18) yıl, kadın erkek oranı 1.17:1, ortalama nötrofil engraftman günü 13 gün olarak tespit edildi. Nakilde kök hücre kaynağı olarak %51 kemik iliği, %42 periferik kök hücre, %6 kordon kanı kullanıldı. Hastalarımızın %68'inde (107 hasta) HLA tam uyumlu nakil gerçekleştirildi. Hastaların 49`unda (%30) kan akımında bakteriyemi gözlenmiş olup bunların 20'sinde (%12) engraftman öncesi, 19'unda (%12) engraftman sonrası ve 10'unda (%6) hem engraftman öncesi hem de sonrası bakteriyemi gözlenmiştir. Viremi enfeksiyonu tespit edilen 60 (%37) hastanın 20'sinde (%12,6) engraftman öncesi, 39'unda (%24,5) engraftman sonrası ve bir kişide hem engraftman öncesi hem de sonrası viral enfeksiyon olduğu belirlenmiştir. Üç hastada (%1,9) kan kültüründe mantar üremesi olup hepsi engraftman sonrası görülmüştür. Engraftman öncesi hastalarda mantar enfeksiyonu gözlenmezken, engraftman sonrası bir hastada Candida spp, bir hastada fusarium ve bir hastada da candida guillermondii görülmüştür. Çalışmamızda 49 hastada 79 adet mikrobiyolojik kanıtlanmış bakteriyemi saptandı. Hastalarımızda 61 tane gram pozitif bakteri,18 tane gram negatif bakteri üremesi tespit edildi. Engraftman öncesi en sık görülen bakteri türleri sırasıyla; Koagulase-negative Staphylococci (KNS) (%53), E.coli (%16) ve Enterococcus faecium (%13) olarak belirlenmiştir. Bunların 38'i (%48) engraftman öncesi ve 41'i (%52) engraftman sonrası gözlenmiştir. Engraftman sonrası en sık görülen bakteri türleri sırasıyla; KNS (%54) ve E.coli (%7) bakterisidir. Hazırlık rejimi olarak busulfan-etoposid-siklofosfamid uygulanan hastalarda bakteriyemi riskinin daha yüksek olduğu gözlenmiştir (p=0,009). Hastalarda nötrofil engraftman zamanının bakteriyemi sıklığı ile ilişkisi yoktu. Trombosit engraftmanı ilk 30 günde görülmeyen hastalarda, ilk 30 günde görülenlere göre bakteriyemi gelişme oranı daha yüksekti (p=0,023). Kemik iliği kaynaklı kök hücre kullanımında bakteriyemi daha az, kordon kanı kullanımında ise bakteriyemi daha sık görüldü. Steroid (p=0,009) ve ATG (p=0,027) tedavisi alan hastalar ile akut Greft Versus Host Hastalığı gelişen hastalarda viral enfeksiyon daha yüksekti (p<0,001).

Tartışma: Hastanemizde kan akım enfeksiyon etkenlerinde gram pozitif bakterilerin ön planda olduğu saptanmıştır. Gram negatif mikroorganizmaların henüz karbapenem direncinin yaygın olmadığı geliştirmediği görülmüştür. Bakteriyeminin mortal komplikasyonlarının bu şartlarda uygun antibiyoterapi revizyonu ile önlenebilir olması hastanemiz açısından büyük avantajdır.

Kan akımı enfeksiyonlarının uygun tedavi ile mortalite ve morbiditesi önemli ölçüde azaltılabilir, bu konuda her ünitenin kendi mikrobiyal florasını bilmesinde büyük yarar vardır.

Anahtar Kelimeler: Anahtar Kelimeler: hematolojik malignite, kök hücre nakli, kan akımı enfeksiyonları

Kaynaklar

1. Hazar V, Karasu G, Uygun V, Akcan M, Küpesiz A, Yeşilipek A. Hematopoietic stem cell transplantation activity and trends at a pediatric transplantation center in Turkey during 1998-2008. Turkish J Hematol 2012; 29(2): 143–9. doi: 10.5505/tjh.2012.78300

2.Youssef A, Hafez H, Madney Y, Elanany M, Hassanain O, Lehmann LE, et al. Incidence, risk factors, and outcome of blood stream infections during the first 100 days post-pediatric allogeneic and autologous hematopoietic stem cell transplantations. Pediatr Transplant 2020; 24(1): 1–11. doi: 10.1111/petr.13610

3.Yanir AD, Martinez CA, Sasa G, Leung K, Gottschalk S, Omer B, et al. Current Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Pediatric Acute Lymphocytic Leukemia: Success, Failure and Future Perspectives—A Single-Center Experience, 2008 to 2016. Biol Blood Marrow Transplant 2018; 24(7): 1424–31. doi: 10.1016/j.bbmt.2018.03.001

4. Perez P, Patiño J, Estacio M, Pino J, Manzi E, Medina D. Bacteremia in pediatric patients with hematopoietic stem cell transplantation.

Erişkin Akut Lösemiler

TP-30 Referans Numarası: 74

ERİŞKİN YENİ TANI AKUT LÖSEMİ HASTALARINDA PRİMER ANTİFUNGAL PROFİLAKSİNİN İNVAZİF FUNGAL İNFEKSİYONLAR ÜZERİNE ETKİSİ

Esra Hanedar[1], Meltem Kurt Yüksel[2], Serdar Sezer[3]

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

Akut lösemilerde yeni tedavi modalitelerine rağmen 5 yıllık sağkalım AML'de %28.3, ALL de %68.6 olup erişkin hastalarda bu oran çok daha düşüktür. Yeni antibiyotik-antifungallerin keşfine rağmen, enfeksiyonlar mortalite nedenlerinin başında gelmektedir. İnvazif fungal infeksiyonlar(İFİ) hematolojik malignitelerde önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir. Yüksek İFİ riski taşıyanlara antifungal profilaksi önerilmektedir(1).

Bu çalışmada akut lösemi tanılı hastalara indüksiyon döneminde verilen profilaktik antifungal tedavinin etkinliğini değerlendirmeyi amaçladık. 1 Kasım 2015- 31 Aralık 2020 tarihleri arasında akut lösemi tanısı alan, 18 yaş üzerinde ve indüksiyon tedavisini AÜTF Hematoloji Bölümü Yatan Hasta Servisinde almış olan hastalar çalışmaya dahil edildi (n=187). AML(n=124) ve ALL(n=50) tanılı hastalar İFİ tedavisi alanlar ve almayanlar olarak ve EORTC-MSG 2020 revizyon kriterlerine göre kuvvetle muhtemel İFİ (KM-İFİ) ve kanıtlanmış İFİ (K-İFİ) saptanan ve saptanmayanlar olarak iki gruba ayrılıp antifungal profilaksi alma açısından değerlendirildi(2).

124 AML tanılı, profilaksi alan-almayan hastalarda İFİ tedavisi tablodaki gibidir (tablo1) (p=0,160). 50 ALL tanılı, profilaksi alan-almayan hastalarda İFİ tedavisi sıklığı tablodaki gibidir. Bu verilerle antifungal profilaksi kullanımının ALL'de İFİ tedavisi sıklığını anlamlı ölçüde azalttığı saptandı (p=0,024).

AML ve ALL hastalarında KM/K-İFİ sıklığı tablodaki gibi olup, istatiksel analizde sırasıyla p=0.259 ve p=1,000'dir.

Tartışma: AML'de primer antifungal profilaksi uygulaması kılavuz ve literatür çalışmalarından farklı olarak bizim çalışmamızda antifungal tedavi sıklığını azaltmada istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır(3). Bu sonucun bir çok nedeni olabilir. Bunlar; profilaksi almayan hasta sayısının (n=23) profilaksi alan (n=101) hasta sayısına görece az olmasının p değerinin güvenilirliğini azaltmış olması, hastalara İFİ tedavisi başlamada ampirik tedavi oranlarının yüksek olması, tüm hastalarda posakonazolün emilimini etkileyebilecek PPI kullanılmış olması, iştahsızlık-bulantı-kusmanın sık gözüktüğü hastalarımızda yağlı yiyeceklerle-yemeklerle birlikte alınması önerilen posakonazolün ilaç düzeyine bakılmaması nedeniyle antifungal profilaksi etkin olarak kullanılmamış olması olabilir (4,5). AML'de İFİ'nin ortanca 3 ayda görülmesi de profilaksi etkisinin görülmesi için indüksiyon döneminin erken olabileceğini düşündürmektedir.

ALL tanılı hastalarda yapılan analizde antifungal profilaksi kullanımının, literatür ile benzer şekilde İFİ tedavisi sıklığını anlamlı ölçüde azalttığı saptanmıştır(6). Kılavuzlarda ALL hastalarında rutin profilaksi verilememesinin nedeni ilaç ilaç etkileşimidir. Çalışmamızda göstermiş olduğumuz ALL hastalarında antifungal profilaksinin antifungal tedavi sıklığını azaltma üzerine olumlu etkisi nedeniyle -ortaya çıkabilecek toksisiteler göz önünde bulundurularak- profilaksi verilmesinde klinisyenlerde daha istemli bir tutuma neden olabilir.

Çalışmamızdaki AML ve ALL tanılı hastalarda profilaksi alma durumu ile KM/K-İFİ sıklığı arasında da istatistiksel olarak anlamlı bağıntı saptanmamıştır. Bu sonucun literatür ve Avrupa kılavuz önerileriyle (ECIL 7, IDSA) çelişmesinin (6,7) nedenleri profilaksi almayan gruptaki hasta sayısının görece az olmasıdır; diğer nedenler ise hastanemizde KM-İFİ tanısı için gereken mikolojik kriterler için gerekli tetkiklerin yeterince yapılmaması olabilir.

Sonuç: Çalışmamızda profilaksinin literatürden farklı olarak AML'de İFİ sıklığını istatistiksel olarak azaltmamış olması, antifungal seçiminde, antifungal tedavi başlama endikasyonlarında ve uygulama şeklinde daha dikkatli olunması, İFİ'de etyolojiye yönelik tedavi için mikolojik kriterlere yönelik tetkiklerin artırılması önerilmektedir. Bireysel bazda değerlendirme yaparak, gerekirse profilaksi etkinliği açısından terapötik ilaç düzeyi monitörizasyonu yapmamızın faydalı olacağını düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Akut lösemi, akut myeloid lösemi, akut lenfoblastik lösemi, primer antifungal profilaksi, antifungal tedavi, invazif fungal infeksiyonlar

Kaynaklar

1. Maertens JA et al. European guidelines for primary antifungal prophylaxis in adult haematology patients: summary of the updated recommendations from the European Conference on Infections in Leukaemia. J Antimicrob Chemother. 2018 Dec 1;73(12):3221-3230
2. Donnelly JP et al. Revision and Update of the Consensus Definitions of Invasive Fungal Disease From the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. Clinical infectious diseases : an official publication of the IDSA 2020;71(6):1367-76.
3. Özkocaman V et al. The Outcome of Antifungal Prophylaxis with Posaconazole in Patients with Acute Myeloid Leukemia: A Single-Center Study. Turk J Haematol. 2018 Nov 13;35(4):277-282.
4. Ashbee HR et al. Therapeutic drug monitoring (TDM) of antifungal agents: guidelines from the British Society for Medical Mycology. J Antimicrob Chemother. 2014 May;69(5):1162-76.
5. Valerio M et al. Evaluation of antifungal use in a tertiary care institution: antifungal stewardship urgently needed. The Journal of antimicrobial chemotherapy. 2014;69(7):1993-9.
6. Tan N. Doan et al. Primary antifungal prophylaxis in adult patients with acute lymphoblastic leukaemia: a multicentre audit, Journal of Antimicrobial Chemotherapy, Volume 71, Issue 2, February 2016, Pages 497–505
7. Cornely OA et al. Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. N Engl J Med 2007; 356: 348–59

Tablo 1: İFİ tedavisi başlanan AML tanılı hastalarda antifungal profilaksi alma durumunun değerlendirilmesi

AML hastaları	*İFİ Tedavisi Başlanmayan (n=54)*	*İFİ Tedavisi Başlanan (n=70)*	*p=0,160*
Profilaksi Alan (n=101)	47	54	
Profilaksi Almayan (n=23)	7	16	

Tablo 2: İFİ tedavisi başlanan ALL tanılı hastalarda, antifungal profilaksi alma durumunun değerlendirilmesi

ALL hastaları	*İFİ Tedavisi Başlanmayan (n=26)*	*İFİ Tedavisi Başlanan (n=24)*	*p=0,024*
Profilaksi Alan (n=9)	8	1	
Profilaksi Almayan (n=41)	18	23	

Tablo 3: AML- ALL tanılı hastalarda, KM/K-İFİ saptanan hastaların profilaksi alma yönünden incelenmesi

AML	*Kuvvetle muhtemel/ kanıtlanmış İFİ saptanmayanlar (n=111)*	*Kuvvetle muhtemel/ kanıtlanmış İFİ (n=13)*	*p=0,259*
Profilaksi Alan (n=101)	92	9	
Profilaksi Almayan (n=23)	19	4	
ALL	Kuvvetle muhtemel/ kanıtlanmış İFİ saptanmayanlar (n=43)	Kuvvetle muhtemel/ kanıtlanmış İFİ (n=7)	p=1,000
Profilaksi Alan (n=9)	8	1	
Profilaksi Almayan (n=41)	35	6	

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

TP-31 Referans Numarası: 109

LÖSEMİ KÖK HÜCRELERİNDE MEIS1 İFADE PROFİLİNİN BELİRLENMESİ VE MEIS1 İNHİBİTÖRLERİN ETKİSİNİN İNCELENMESİ

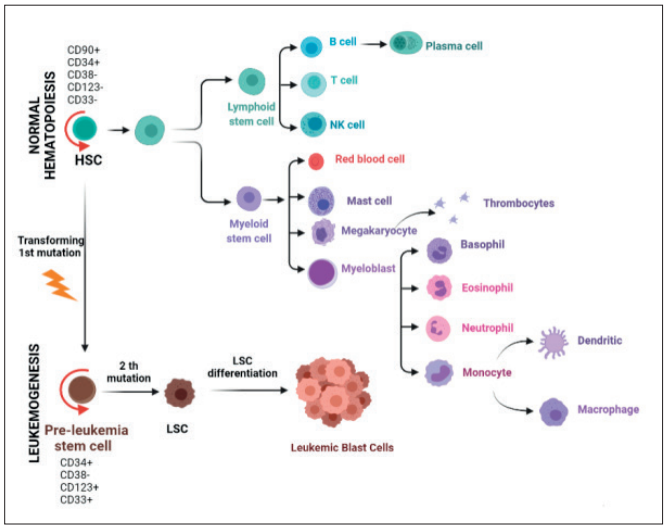
Neslihan Meriç[1], Esra Albayrak[2], Fatih Kocabaş[1], Zafer Gülbaş[3]

[1]Yeditepe Üniversitesi; Özel Anadolu Sağlık Merkezi Hastanesi
[2]19 Mayıs Üniversitesi
[3]Özel Anadolu Sağlık Merkezi Hastanesi

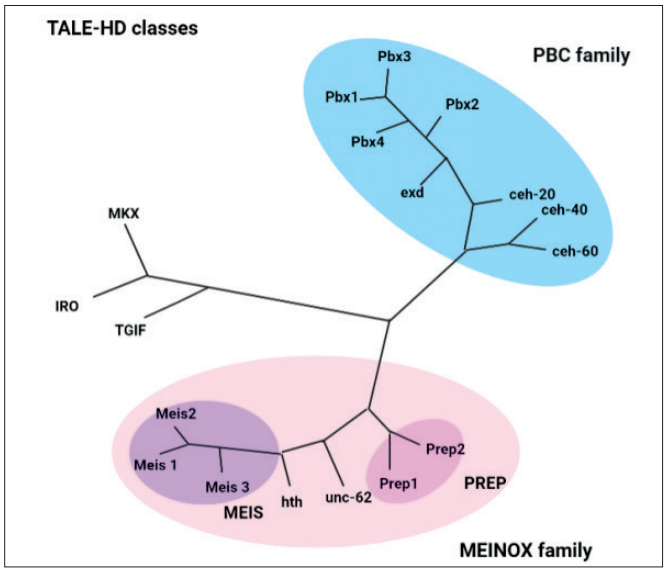
Akut lösemi (AL), lösemik blastlara göre farklı alt tiplere ve immünofenotipik özelliklere sahip, zayıf, ilerleyici dirençli bir hematolojik hastalıktır. AL genetik değişikliklerin ve muhtemelen prognozunu ile dayanıklılığını belirleyen Lösemi Kök Hücre (LKH)'lerinin neden olduğu bir hastalıktır. LKH'ler, malign bir dönüşüm geçirmiş Hematopoietik Kök Hücre (HKH)'lerden türevli hücrelerdir. LKH sayısı az olsa da kendini yenileme, kemoterapiye direnç ve lösemi relapsı özelliklerine sahiptirler. MEIS1 (Miyeloid Ekotropik Entegrasyon Sitesi-1) proteini, Homeodomain (HD) proteinlerinin TALE (Üç Amino Asit Döngü Uzantısı) ailesinin bir üyesidir ve DNA'ya bağlanabilir. Çalışmalar, MEIS1 proteininin aşırı ekspresyonunun birçok kanserin tümör oluşumuna neden olabileceğini kanıtlamıştır. Akut Lenfoblastik Lösemi (ALL) ve Akut Miyeloid Lösemi (AML) hastalarında MEIS1 proteininin artan ekspresyonu belirlenmiştir. Yüksek MEIS1 ekspresyonu olan örneklerde konvansiyonel kemoterapiye direnç gözlenmiştir. MEIS1 proteininin küçük molekül inhibitörleri, kemoterapi direncinin MEIS1 proteininin lösemi ve LKH'leri üzerindeki etkisini ortadan kaldırmak için kullanılabilir. Bu çalışmada, lösemi gelişiminde etkili olduğu bilinen ve LKH'lerde tekrarlayan MEIS1 proteinlerinin araştırılması ve yeni geliştirilen ilaç yapılı MEIS1 İnhibitörleri (MEIS1i) ile MEIS aktivitesinin hedeflenmesi amaçlanmıştır.

AML/ALL (n=65) hastalarından alınan Kİ-PK numunelerinin bu çalışmasında, MEIS1i'nin MEIS protein aktivitesi, LKH'lerinin hayatta kalması ve apoptotik yol üzerinde olumsuz bir etkisi olduğunu keşfettik. MEIS1i-1 ve MEIS1i-2 inhibitörleri, hasta örneklerinde kanser büyümesi ve hayatta kalma ile bağlantılı olduğu bilinen genlerin ekspresyon seviyelerini de azaltmıştır. Bu çalışmada ayrıca MEIS1 gen ekspresyonunun lösemi nüksü ve kemoterapi tedavisine dirençte önemli bir rol oynadığını keşfettik. Bu çalışmalarda elde edilen bulgular, gelecekteki hayvan modelleri ve klinik öncesi çalışmalar için temel oluşturacaktır. Bu hedeflerin başarıyla tamamlanması, lösemiye etkili MEIS1i geliştirmesini sağlayacaktır; böylece lösemi tedavileri için alternatif bir ilacın geliştirilmesine katkı sağlayacaktır.

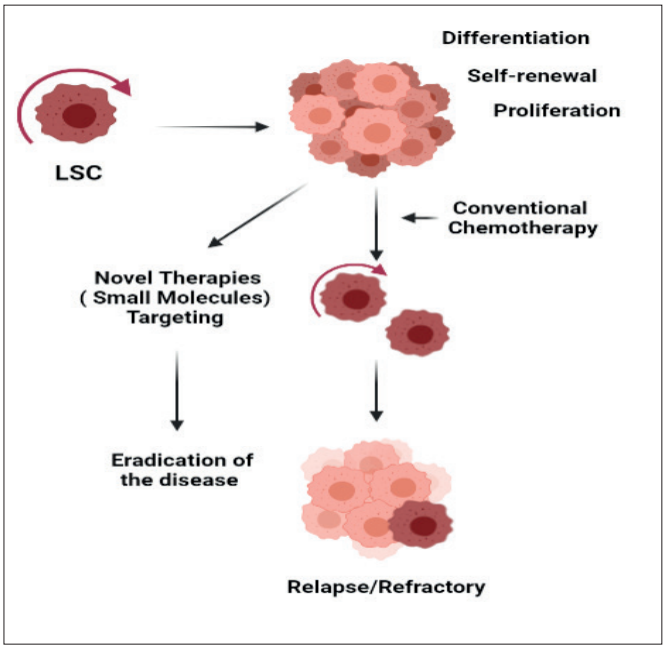
Anahtar Kelimeler: Lösemi kök hürresi, MEİSi, Kemoterapi



Şekil 1. Normal hematopoez ve lösemogenezin gelişim aşamaları



Şekil 2. Homeodomain içeren transkripsiyon faktörlerinin TALE süper ailesi, üç amino asit döngüsü uzatma (TALE) faktörlerinden oluşur



Şekil 3. Konvansiyonel kemoterapi ve nüks/refrakter oluşumu

TARTIŞMALI POSTER BİLDİRİLER

Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

TP-32 Referans Numarası: 389

DOUBLE VE TRİPLE HİT LENFOMA: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Merve Apaydın[1], Eren Gündüz[2], Beyhan Durak Aras[3], Hava Üsküdar Teke[2], Neslihan Andıç[2], Fatih Yaman[2], Serap Işıksoy[4]

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

Amaç: Non-hodgkin lenfoma (NHL) en sık görülen hematolojik malignitedir. Diffüz büyük B hücreli lenfoma (DBBHL) erişkindeki NHL'lerin %30'unu oluşturan en yaygın histolojik tiptir. FISH veya sitogenetik incelemede myc ve bcl-2 gen rearrangment birlikteliği double hit lenfoma; bunlara bcl-6 geninin de eklenmesi triple hit lenfoma olarak adlandırılır. Çalışmamızda kliniğimizde takip edilen double ve triple hit lenfomaların klinik özelliklerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Kliniğimizde Aralık 2018 - Haziran 2021 tarihleri arasında DBBHL tanısı alan hastalar retrospektif olarak değerlendirilmiş ve bunlar arasından FISH ile double hit (DHL) ya da triple hit lenfoma (THL) olduğu teyit edilenler çalışmaya dahil edilmiştir.

Bulgular: DBBHL tanılı 47 hastadan 7 tanesinin DHL ve 3 tanesinin de THL olduğu belirlendi. Hastaların yaş ortalaması 65.7±11.66 (48-84) yıl olarak hesaplandı. Kadın/erkek oranı 1 idi. DHL grubundaki hastalardan bir tanısı tanı aldıktan 25 gün sonra henüz tedavisi başlanmadan ex olmuştu. Hastaların aldığı ilk sıra tedaviler R-EPOCH (n=4), R-CHOP (n=1), R-COP (n=3) ve tek ajan rituksimab (n=1) idi. İkinci sıra tedavi ihtiyacı gösteren 1 hastaya R- Bendamustin ve 1 hastaya da radyoterapi uygulanmıştı. Hastalarda ekstranodal tutulum oranının yüksek olduğu dikkat çekti. Ekstranodal tutulum alanlarının pankreas, sürrenal, mide, kemik iliği, cilt ve plevra olduğu görüldü. DHL ve THL ile takipli hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri Tablo 1'de belirtilmiştir.

Sonuç: Çalışmamız az sayıda hasta üzerinde yapılmış kesitsel özellikte olup vakaların genel özellikleri belirtilmiştir. Prognoz ve tedavi rejimleri üzerinde yorum yapmak için yeterli verimiz bulunmamakla birlikte literatürde tedavi yaklaşımları, ilk remisyonda otolog nakil yapılması, santral sinir sistemi profilaksi uygulamaları konusundaki görüşler net olmayıp daha geniş prospektif çalışmaların ve çok merkezli retrospektif verilerin toplanmasının bu konuda yararlı olacağı düşüncesindeyiz.

Anahtar Kelimeler: Non Hodgkin lenfoma, double hit, triple hit

Tablo 1: Hastaların Klinik ve Laboratuvar Özellikleri

		DHL (n:7)	THL (n:3)
Cinsiyet	Kadın	4	1
	Erkek	3	2
Ekstranodal tutulum			
	Kemik	1	0
	Kemik iliği	2	0
	Surrenal	1	0
	Cilt	1	1
	Pankreas	1	0
	Mide	2	0
	Akciğer	1	0
	Plevra	0	1
LDH	Normal	3	3
	Yüksek	4	0
Anemi	Var	4	0
	Yok	3	3
Trombositopeni	Var	1	0
	Yok	6	3
Lökopeni	Var	0	0
	Yok	7	3
Beta-2 Mikroglobulin	Normal	4	1
	Yüksek	2	2
Albümin	Normal	5	1
	Düşük	2	2
Sedimantasyon	Normal	6	2
	Yüksek	1	1
CRP	Normal	3	0
	Yüksek	4	3
ECOG	0	3	1
	1	2	1
	2	1	1
	3	1	0
	4	0	0
B semptomları	Var	3	1
	Yok	4	2
Tedavi rejimi	R-EPOCH	3	1
	R-CHOP	0	1
	R-COP	2	1
	RTX	1	0
İntratekal profilaksi	Var	4	1
	Yok	3	2
Evre	1	2	0
	2	1	2
	3	0	0
	4	4	1
SSS tutulumu	Var	1	1
	Yok	6	2
IPI	Düşük	2	2
	Düşük orta	1	0
	Yüksek orta	2	1
	Yüksek	2	0
SSS IPI	Düşük	2	2
	Orta	3	0
	Yüksek	2	1
Tedavi yanıtı	Tam remisyon	6	2
	Relaps	1	0
	Progresyon	0	1

onaylanmadığından, ibrutinib'in endikasyon dışı kullanımı için her hasta için Türkiye Sağlık Bakanlığı'ndan onay alınmıştır.

Sonuçlar: İbrutinib başlangıcında hastaların medyan yaşı 60'tı. Beş hastanın dördü kadındı. 2 hastanın ECOG performans skoru 2'nin altında, 3 hastanın ECOG performans skoru 2'nin üzerindeydi. Sadece bir hastada başvuru anında B semptomları vardı. Birinci basamak tedavi için iki hastaya yüksek doz metotreksat (HD-MTX) artı rituksimab (R), bir hasta yüksek doz metotreksat artı radyoterapi ve bir yaşlı hasta sadece radyoterapi aldı. Başlangıç tedavisinden sonra iki hasta da kısmi yanıt (PR) elde edildi ve diğer üç hasta stabil hastalık (SD) olarak değerlendirildi. 5. hasta ciddi klinik durumla başvurdu ve sadece radyoterapi aldı ancak kısa bir süre sonra progresyon gösterdi ve böylece ibrutinib tedavisine geçildi. Ancak progresyon devam etti ve üç ay sonra öldü. HD-MTX+R ile PR elde eden iki hasta otolog kök hücre nakli (ASCT) ile konsolide edildi. Hasta 1, ASCT'den sonraki ilk ay içinde klinik ve radyolojik olarak ilerledi ve ibrutinib'e başlandı, ancak tedavinin ilk ayında öldü. ASCT ile de konsolide edilen hasta 4'ün seyri stabil ve şu anda 5 ay önce başlanan ibrutinib tedavisi ile takip ediliyor. Başlangıçta MATRix rejimi (yüksek doz metotreksat, yüksek doz sitarabin, rituksimab, tiotepa) alan hasta 2, ASCT tedavisini reddetmiş ve ibrutinib tedavisine başlamıştır. İbrutinib tedavisiyle 21 aydır stabil olarak izlenmektedir. Tüm hastalar doz olarak günde 560 mg ibrutinib aldı. Ciddi bir yan etki gözlenmedi. İki hastamız hayatının kaybetmişken, 3 hasta stabil olarak hayatını devam ettirmektedir.

Tartışma: Özetle, son çalışmalara bakacak olursak PCNSL hastalarında ibrutinib tedavisi ile yüksek genel tedavi yanıt oranları gösterilmiştir. Tek ajan olarak etkili gibi görünse de başlangıç tedavisinde ibrutinib tedavisinin, kombinasyon tedavisinin bir parçası olmasının daha faydalı olacağını düşündük. Kombinasyon tedavilerinin için önümüzdeki en büyük engelin olası yan etkiler olduğunu düşünmekteyiz. Relaps Refrakter hastalarda hastanın genel durumu gözönünde bulundurularak ibrutinib tedavisini içeren bir tedavi planının yapılmasını uygun görmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Primer Santral Sinir Sistemi Lenfoması, İbrutinib

Kaynaklar

1. Carnevale J, Rubenstein JL. The Challenge of Primary Central Nervous System Lymphoma. Hematol Oncol Clin North Am. 2016 Dec;30(6):1293-1316. doi: 10.1016/j.hoc.2016.07.013. PMID: 27888882; PMCID: PMC5127405.
2. Grommes C, Tang SS, Wolfe J, Kaley TJ, Daras M, Pentsova EI, Piotrowski AF, Stone J, Lin A, Nolan CP, Manne M, Codega P, Campos C, Viale A, Thomas AA, Berger MF, Hatzoglou V, Reiner AS, Panageas KS, DeAngelis LM, Mellinghoff IK. Phase 1b trial of an ibrutinib-based combination therapy in recurrent/refractory CNS lymphoma. Blood. 2019 Jan 31;133(5):436-445. doi: 10.1182/blood-2018-09-875732. Epub 2018 Dec 19. PMID: 30567753; PMCID: PMC6356986.
3. Lionakis MS, Dunleavy K, Roschewski M, Widemann BC, Butman JA, Schmitz R, Yang Y, Cole DE, Melani C, Higham CS, Desai JV, Ceribelli M, Chen L, Thomas CJ, Little RF, Gea-Banacloche J, Bhaumik S, Stetler-Stevenson M, Pittaluga S, Jaffe ES, Heiss J, Lucas N, Steinberg SM, Staudt LM, Wilson WH. Inhibition of B Cell Receptor Signaling by Ibrutinib in Primary CNS Lymphoma. Cancer Cell. 2017 Jun 12;31(6):833-843.e5. doi: 10.1016/j.ccell.2017.04.012. Epub 2017 May 25. PMID: 28552327; PMCID: PMC5571650.

TARTIŞMALI POSTER BİLDİRİLER

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

TP-33 Referans Numarası: 162

RELAPS/REFRAKTER PRİMER SANTRAL SİNİR SİSTEMİ LENFOMADA İBRUTİNİB MONOTERAPİSİ: BEŞ VAKADA TEK MERKEZ DENEYİMİ

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

9 Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi

Giriş: Primer merkezi sinir sistemi lenfoması (PCNSL), agresif klinik seyirli ve kötü sonuçları olan nadir bir serebral malignitedir [1]. Bruton tirozin kinaz (BTK) inhibitörü ibrutinib, sınıfındaki ilk FDA onaylı ilaçtır ve PCNSL'de tek ajan aktivitesi göstermiştir. Nükseden/refrakter PCNSL'de ibrutinib monoterapisi ile ilgili Faz I ve Faz II çalışmaları, %81'e varan yanıt oranlarıyla umut verici sonuçlar ortaya koymuştur. Ancak klinik yanıtlar genellikle eksik veya geçicidir, bu da yeni bir kombinasyon tedavisi yaklaşımına ihtiyaç olduğunu düşündürür. Terapötik ajanların (yani rituksimab ve metotreksat) Faz I çalışmalarında başarılı olduğu kanıtlanmıştır [2]. Yoğun çoklu ilaç kemoterapi rejimleri ile kombinasyon da etkinlik göstermiştir, ancak bu kombinasyonlar fırsatçı mantar enfeksiyonları da dahil olmak üzere potansiyel olarak doz sınırlayıcı toksisite profilleri sergilemiştir [3]. PCNSL'de ibrutinib için yapılan klinik çalışmaların sayısı çok azdır. Bu çalışmada, tek ajan ibtutinib ile tedavi edilen nüks/refrakter PCNSL'li 5 olguyu takip etme deneyimimizi paylaşmak istiyoruz.

Yöntem: 01.06.2018-15.04.2021 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi'nde PCNSL tanısı alan beş erişkin hasta incelendi. Tüm hastalara sistemik lenfomayı dışlamak için pozitron emisyon tomografisi veya tüm vücut bilgisayarlı tomografisi ve kemik iliği biyopsisi yapıldı. HIV ile ilgili vakalar da hariç tutulmuştur. Türkiye'de ibrutinib bu endikasyon için

Tablo 1: Hastaların klinik özelikleri ve ibrutinib tedavisinin sonuçları

	Hasta 1	Hasta 2	Hasta 3	Hasta 4	Hasta 5
Yaş	56	39	69	56	75
Cinsiyet	K	E	K	K	K
ECOG performance score	1	4	2	0	4
B semptomları (Evet/Hayır)	Hayır	Hayır	Hayır	Evet	Hayır
Tür	Germinal Merkez	G.C	Non-G.C	Non-GC	G.C
Başlangıç Tedavisi	HD-MTX + Rituximab	MATRix regimen	HD-MTX+RT	HD-MTX + Rituximab	RT
MTX kullanım sayısı	7	6	4	9	-
Başlangıç tedavisine verilen en iyi yanıt	PR	SD	SD	PR	SD
Konsolidasyon tedavisi	Autologous SCT	-	RT	Autologous SCT	-
İbrutinib dozu	560 mg	560 mg	560 mg	560 mg	560 mg
İbrutinib tedavisi 28 gün içerisinde stereoid aldı mı (Evet/Hayır)	Evet	Evet	Hayır	Hayır	Evet
İbrutinib tedavi süresi (Ay)	1	21	14	5	3
Hayatta kalma	Ölmüş	Hayatta	Hayatta	Hayatta	Ölmüş

Kısaltmalar: K: Kadın, E: Erkek, ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, HD-MTX: High dose methotrexate, R Radiotherapy, PR: Partial Response, SD: Stable Disease, G.C: Germinal Center, SCT: Stem cell transplant

136 SVK'de (n=100 port, n=36 Hickman katater) eş zamanlı veya farklı dönemlerde tekrarlayan komplikasyonlarında eklenmesiyle 157 komplikasyon gelişmiştir. Kataterlerin 117'sinde tek komplikasyon, 17'sinde iki kez tekrarlı komplikasyon, 2'sinde üç kez tekrarlı komplikasyon görülmüştür. Enfeksiyöz komplikasyon 91 (%58), vasküler komplikasyon 35 (%22,3), cerrahi komplikasyon 19 (%12,1) ve mekanik komplikasyon 12 (%7,6) defa görülmüştür. En sık enfeksiyöz nedene bağlı olmak üzere toplam 78 SVK (%57,3) çıkarılmıştır. Katater komplikasyonuna bağlı 5 (%1,9) ölüm görülmüştür. Hickman katater takılan grupta mekanik komplikasyonlar anlamlı oranda daha yüksek saptanmış (p<0,01); enfeksiyöz, cerrahi ve vasküler komplikasyonlar arasında ise anlamlı farklılık görülmemiştir (p>0,05). Komplikasyon olan ve olmayan grup yaş açısından karşılaştırıldığında komplikasyon olan grupta komplikasyon anındaki yaş anlamlı oranda daha düşük saptanmıştır (p=0,044). SVK'lerin anatomik yerleşim yeri, materyal cinsi, katater ve tambur boyutu açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0,05). Sadece cerrrahi komplikasyonlarda sağ eksternal jugulere takılan kataterlerde, sağ internal jugulere takılan kataterlere göre anlamlı oranda cerrahi komplikasyon daha fazla görülmüştür (p<0,01). SVK cinsine (Port/Hickman) göre komplikasyon hızları incelendiğinde enfeksiyöz, vasküler, cerrahi ve mekanik komplikasyonlarda hız sırasıyla 1000 katater günde 0,33/1,4; 0,13/0,47; 0,08/0,13 ve 0,004/0,7 olarak hesaplanmıştır.

Sonuç: SVK kullanımı hastaların hayat kalitesinde önemli bir rahatlık sağlamışken SVK uygulanması veya kullanılması sırasında gelişen komplikasyonlar önemli bir morbidite ve mortalite sebebi olabilmektedir. Multidisipliner tedavi protokolleri ve profesyonel ekipler sayesinde komplikasyonların azaltılabileceği düşünülmektedir. Sağlık çalışanları; SVK takılması ve bakımıyla ilgili kurallar ve enfeksiyon kontrol önlemleri konusunda eğitilmelidir ve güncel kılavuzlar konusundaki bilgisi ve bu kılavuzlara uyumu periyodik olarak değerlendirilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Port, Hickman, Pediatrik lösemi, Komplikasyon.

■ İnfeksiyon ve Destek Tedaviler

TP-34 Referans Numarası: 117

ÇOCUK HEMATOLOJİDE TEDAVİ GÖREN HASTALARIN KATATER KOMPLİKASYONLARININ RETROSPEKTİF İNCELENMESİ

Gülce Yörük[1], Melike Sezgin Evim[2], Salih Güler[2], Ayşe Parlak[3], Fatih Çelik[3], Birol Baytan[2], Adalet Meral Güneş[2]

[1]Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı
[2]Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı
[3]Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Cerrahi Bilim Dalı

Giriş: Santral venöz kateterizasyon (SVK); kalbe direk katılan bir vene kateter yerleştirilmesi işlemidir. Günümüzde önemli bir yeri ve yaygın kullanım alanı olan SVK'ler lösemili hastalarda takip ve tedavi esnasında değişik endikasyonlar için kullanılmaktadır. Ancak SVK'lerin kullanımı esnasında erken dönem ve geç dönem komplikasyonlar görülebilmektedir. Bu çalışmada pediatrik lösemi hastalarına takılan kalıcı SVK'ların kullanımı sırasında gelişen komplikasyonlar, risk faktörleri ve komplikasyonların yönetiminin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Materyal-Method: Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Bilim Dalı'nda Ocak 2010 - Ocak 2018 tarihlerinde akut lösemi tanısı alan veya relaps olan 0-18 yaş arasındaki 262 hastaya Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı tarafından bir veya birden çok defa yerleştirilen 310 SVK'de gelişen komplikasyonlar; port ve Hickman katater takılan gruplar ile komplikasyon olan ve olmayan gruplar belirlenen parametreler açısından karşılaştırmalı incelenmiştir.

Bulgular: Toplam 198 hastada akut lenfoblastik lösemi, 64 hastada akut myeloblastik lösemi tanısı mevcut iken 72 hasta relaps lösemi nedeniyle tedavi almaktaydı. İzlemde 221 hastaya bir defa, 34 hastaya iki defa, 7 hastaya üç defa SVK takılmıştır. Toplamda 310 SVK'de (n=250 port, n=60 Hickman katater) 225.296 katater günü değerlendirilmiştir. SVK kümülatif kalım süresi medyan 661,5 gün (1-2636 gün)'dür. SVK kümülatif kalım süresi port katater takılan grupta Hickman katater takılan gruba göre anlamlı oranda daha yüksek saptanmıştır (median 939,5 (3-2636) güne 143,5 (1-1890) gün, p<0,01). Çalışmada erkek cinsiyet (%59,2) daha fazladır. Medyan yaş 58,2 (3,4-216,8) aydır. Çalışmadaki 118 hastaya takılan

■ Erişkin Akut Lösemiler

TP-35 Referans Numarası: 155

CİLTALTI KLADRİBİN SAÇLI HÜCRELİ LÖSEMİDE İNTRAVENÖZ KLADRİBİN KADAR ETKİLİ MİDİR

Ekin Kırcalı, Güldane Cengiz Seval, Cemaleddin Öztürk, Hülya Yılmaz, Gül Yavuz Ermiş, Bülent Karakaya, Sinem Civriz Bozdağ, Selami Koçak Toprak, Meltem Kurt Yüksel, Pervin Topçuoğlu, Önder Arslan, Taner Demirer, Osman İlhan, Günhan Gürman, Meral Beksaç, Muhit Özcan

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı

Giriş ve Amaç: Günümüde saçlı hücreli lösemi (SHL), kladribin (2CdA) tedavisiyle çok uzun süreli remisyonlar sağlanabilen, ve tam iyileşme (şifa) olasılığı olmayan nadir bir hastalıktır. İntravenöz (iv) yoldan yaklaşık 30 yıldır başarıyla kullanılmakta olan kladribinin cilt altı formulasyonu yakın zamanda kullanıma girmiş olup geniş çaplı yaygın verisi yoktur.

Gereç ve Yöntem: Şubat 1999- Mart 2021 tarihleri arasında merkezimizde SHL tanısı ile iv veya cilt altı 2CdA (Ocladra) tedavisi almış 91 hastanın verileri geriye yönelik olarak üniversitemizin elektronik sistemi ve hasta dosyaları kullanılarak toplanmıştır. İlk basamak dışı 2CdA tedavisi alan hastalar ile SHL- varyant hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Yanıt değerlendirme "Consensus guidelines for the diagnosis and management of patients with classic hairy cell leukemia" başlıklı yayındaki önerilere göre yapılmıştır. Analizlerde SPSS ver. 20.0 kullanılmıştır.

Bulgular: Tedavi öncesi yaş, cinsiyet, ECOG performans skoru, tanı anı kan sayımı ve dalak boyutu açılarından iv ve cilt altı tedavi grupları arasında anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo 1). Iv 2CdA alan hastaların 13'üne 5 gün boyunca 2 saatlik infüzyonla 0,14 mg/ kg/ gün ilaç verilmişken, 25'ine 7 gün boyunca 0,1 mg/ kg/ gün 24 saatlik infüzyonla uygulanmıştır. Cilt altı 2CdA alan hastaların 16'sına 5 gün 0,14 mg/ kg/ gün, 37'sine 7 gün boyunca 0,1 mg/ kg/ gün uygulanmıştır. İlk basamakta cilt altı veya iv 2CdA ile tedavi edilen iki grupta da, tek kür ilaçla tam remisyon + ölçülebilir kalıntı hastalık oranları benzerdir (p= 0,242) (Tablo 2). Benzer şekilde, Kaplan- Meier analizinde iki uygulama yolunun 10 yıllık takibinde, sağkalım oranları arasında da anlamlı fark görülmemiştir (p= 0,051) (Şekil 1). ikinci sıra splenektomiye ihtiyaç duyulma oranı cilt altı 2CdA uygulanan hastalarda %3,7 (s= 2), iv tedavi uygulananlarda %28,9 (s= 11) olarak saptanmıştır(p= 0,001).

İlk basamak tedaviden sonra, hastaların %15,3'ünde (s= 14), ortanca 65,3 (11,7- 265,8) ay sonra tedavi gerektiren nüks gelişmiş, bu hastaların 11'i (%28,9) iv ilaç grubundan, 3'ü (%5,6) cilt altı ilaç grubundan çıkmış olup bu cilt altı ilaç grubunda nüks oranı anlamlı olarak düşük bulunmuştur (p= 0,013). Tanıdan 24 ay sonra nüks gelişen 2, 36 ay sonra nüks gelişen 4 hasta olmuştur. Tanıdan 36 ay sonra nüks eden 4 hastanın ortanca yaşı 49 olup (29-76) nüks etmeyen hasta grubunun ortanca yaşından anlamlı düşüktür (p= 0,01). Yine bu 4 hastanın tanıdaki ortanca lökosit sayımı 10.520 (2.180-25.150) olup nüks olmayan gruptan anlamlı yüksektir (p= 0,035). Tedavinin ilk 6 ayında 1, 6- 12 ay arasında 1 diğer hasta febril nötropeni sebebiyle vefat etmişlerdir. Her iki hasta geriatrik yaşta olup (79 ve 81) tanı anında ECOG skorları 1'dir.

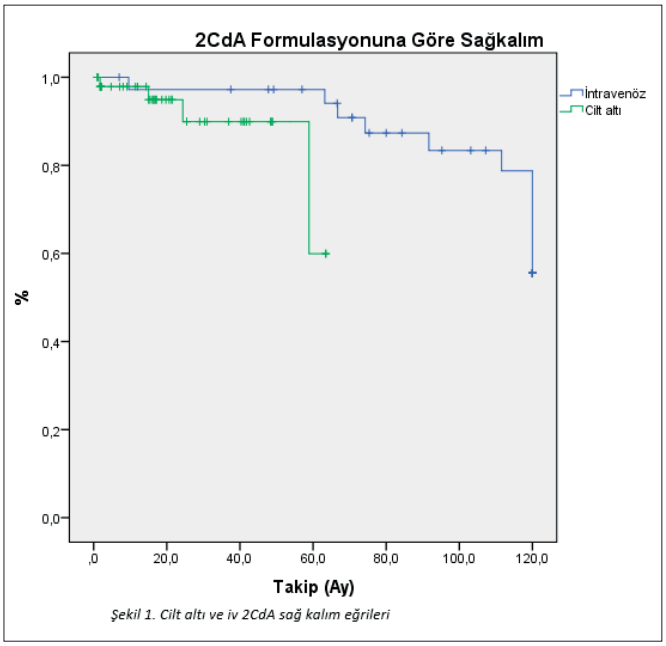
Her iki ilaç formulasyonunun ateş/ febril nötropeni, myelosupresyon, cilt döküntüsü yan etki oranları benzer olup bu oranlar arasında istatistiksel anlamlı fark tespit edilmemiştir (p= 0,17). IV 2CdA grubunun takiplerinde ikincil malignite izlenmemişken, cilt altı 2CdA grubunda birer adet kolon Ca, parotiste pleomorfik adenom, tiroidde premalign folliküler nodül gelişmiş ve bu hastalara uygun yöntemlerle müdahale edilmiştir. Her 3 vaka da hayattadır.

Sonuç: 22 yıllık bu tek yıllık merkez takibine göre, cilt altı kladribin iv kladribinle benzer remisyon oranına ve sağkalıma sahiptir. Splenektomi ihtiyacını anlamlı şekilde azaltabilir ve ikinci basamak tedavi gereksinimi yaratacak nüksü azaltabilir. Cilt altı tedavinin kolay uygulanma, hastaneye yatış gerektirmeme, dama yolu ihtiyacını gidermesi gibi önemli üstünlükleri göz önüne alındığında verilerimiz cilt altı uygulamanın tercih edilmesi gerektiğini desteklemektedir. Geriye yönelik ve az sayıda hastayla yapılmış olan çalışmamızın verileri prospektif kontrollü çalışmalarla teyit edilmeye açıktır.

Anahtar Kelimeler: saçlı hücreli lösemi, kladribin

Kaynaklar

1. Grever, M.R., et al., Consensus guidelines for the diagnosis and management of patients with classic hairy cell leukemia. Blood, The Journal of the American Society of Hematology, 2017. 129(5): p. 553-560.
2. Beksaç, M., M. Arat, and R. Idilman, Long term follow-up and late complications of 2-chlorodeoxyadenosine in previously treated, advanced, indolent non-Hodgkin's lymphoma. Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society, 1999. 85(1): p. 242-243.



Şekil 1. Cilt altı ve iv 2CdA sağ kalım eğrileri

Şekil 1. Cilt altı ve iv 2CdA sağ kalım eğrileri

Tablo 1: Demografik ve tedavi öncesi özellikler

	IV (s= 38, % 41,7)	Cilt altı (s= 53, % 58,3)	P değeri
Kadın/ erkek	8/ 31	11/ 41	0,576
Ortanca Yaş	50 (31- 79)	52,5 (26- 81)	0,406
ECOG 0 1 2	 29 (% 74,4) 10 (% 25,6) 0	 34 (% 65,4) 15 (% 28,8) 3 (% 5,8)	 0,274
Tanıda lökosit	5100 (1500- 20100)	5120 (290- 25150)	0,986
Tanıda hemoglobin	12,8 (7,5- 17,5)	11,7 (8- 15,6)	0,07
Tanıda trombosit	128.100 (15.000- 358.000)	72.800 (25.000- 255.000)	0,057
Tanıda LDH	192 (109- 400)	154 (90- 329)	0,06
Dalak dikey ölçümü	15,3 (11- 24) cm	16,7 (10- 30) cm	0,2

Tablo 2: Tedavi yanıtları

	IV (s= 38, % 41,7)	Cilt altı (s= 53, % 58,3)	P değeri
Yanıtsız	0	1	0,242
ÖKH	5	16	
TY	33	36	
ÖKH: Ölçülebilir kalıntı hastalık TY: tam yanıt			

Tablo 3: 2CdA formulasyonuna göre splenektomi dağılımı

Splenektomi	IV (s= 38, % 41,7)	Cilt altı (s= 53, % 58,3)	p değeri
Yapılmamış	27 (% 71,1)	51 (% 96,3)	0,001
Yapılmış	11 (% 28,9)	2 (% 3,7)	

47. ULUSAL HEMATOLOJİ KONGRESİ

Bildiri Özetleri

e-Poster Bildiriler

Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları

P-01 Referans Numarası: 259

BEBEKLERDE DEMİR PROFİLAKSİSİNİ NE ZAMAN SONLANDIRALIM?

Elif Güney[1], Evin Saya[2], Hasan Türkoğlu[2], Yasemin Ardıçoğlu Akışın[3], Mustafa Turan[4], Nejat Akar[1]

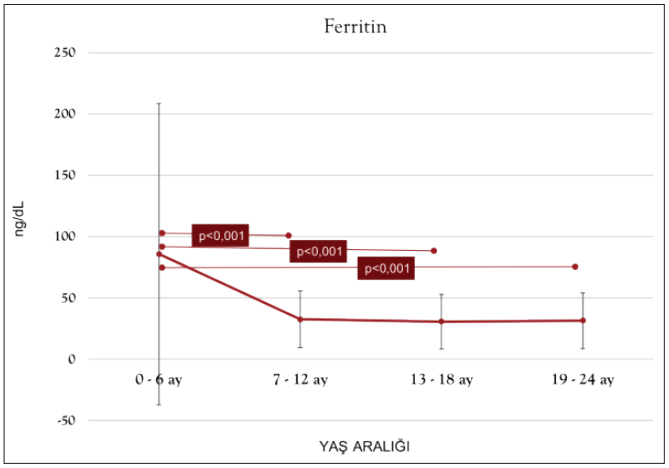
[1]Tobb Etü Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
[2]Tobb Etü Tıp Fakültesi
[3]Tobb Etü Tıp Fakültesi Hastanesi Biyokimya Anabilim Dalı
[4]Tobb Etü Tıp Fakültesi Tıp Eğitimi ve Bilişimi Anabilim Dalı

Dünyada en yaygın mikronütrient eksikliği demir eksikliği anemisidir. Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) yaptığı sınıflandırmaya göre bir ülkede anemi prevalansı %5-19.9 arasında ise hafif, %20-39.9 arasında ise orta, %40 ve üzeri ise ağır bir halk sağlığı sorunu olarak değerlendirilmektedir. Bebekler ilk 4-6 ay yetecek kadar demir deposuyla doğmakta ve bu andan sonra zamanla demir depoları azalmaktadır. Bebeklik döneminde demir eksikliği anemisi psikomotor ve bilişsel gelişimi geciktirip zeka düzeyini olumsuz yönde etkilemektedir. Demir eksikliği anemisi açısından en büyük risk grubunu oluşturan bebeklerin ilk 6 ay sadece anne sütü alması ve 6. ayın sonunda anne sütüne devam edilirken uygun ve yeterli miktarda ek gıdaya geçilmesi önerilmektedir. Nisan 2004'te "Emzirmenin Korunması, Özendirilmesi, Desteklenmesi ile Demir Yetersizliği Anemisinin Önlenmesi ve Kontrolü" kısa adıyla "Demir Gibi Türkiye" programı başlatılmıştır. Bu program doğrultusunda anemi bulgusu olmayan 4-12 ay arası her bebeğe destek amaçlı (10 mg/gün) demir preparatı başlanmalıdır. Prematür veya doğum ağırlığı 2500 gr.ın altında olan bebeklere 2. ayında (2 mg/kg/gün) demir preparatı başlanmalıdır. Proflaktik demir kullanan bebeklerin 9. ayda takip edilmesi (hemoglobin, hemotokrit bakılması), anemisi yoksa proflaksinin devamının sağlanması, anemisi varsa gerekli tetkiklerin yapılması ve aneminin tedavisi gerekmektedir. 6-59 aylık bebeklerde hemoglobin (Hb) değerinin 11.0 g/L olması anemi olarak değerlendirilmektedir. Demir eksikliği anemisinde mikrositik, hipokromik kırmızı kan hücreleri, artmış eritrosit dağılım genişliği (anizositoz), ferritin düşüklüğü, transferrin satürasyonu düşüklüğü görülmektedir. Ferritin pozitif akut faz reaktanıdır. Bu nedenle inflamasyon durumunda demir eksikliği tanısı atlanabilmektedir. Serum demir konsantrasyonu hem demir eksikliğinde hem de inflamasyon durumunda azalabilmektedir. Bebeklerde hangi zamanda kan sayımı bakılacağı konusunda farklı yaklaşımlar da bulunmaktadır. Ülkemizde de farklı çalışmalarda bebeklerde farklı oranlarda saptanan demir eksikliği anemisi açısından kan sayımı kontrolünü ne zaman yapmak gerekir? Demir profilaksisi ne zaman sonlandırılabilir? Bebekler ek gıdadan yeterli demiri ne zaman alabilmektedir? Bu sorular ışığında hastanemizde daha önce çeşitli nedenlerden dolayı kan sayımı bakılmış olup CRP değeri yüksek olmayan 0–2 yaş arasındaki 3383 bebeği aylara göre 4 gruba ayırarak ferritin, eritrosit, hematokrit, hemoglobin, MCH, MCHC, MCV, RDW parametreleri arasında anlamlı bir fark olup olmadığını değerlendirdik. Bebekleri aylara göre gruplandırırken; 1. grupta 0-6 aylık bebekler, 2. grupta 7-12 aylık bebekler, 3. grupta 13-18 aylık bebekler, 4. grupta 19-24 aylık bebekler bulunmaktadır. 4 grup arasında parametrelerin ortalamaları arasında anlamlı farklılık olup olmadığına "One way ANOVA"testi ile bakılmıştır. Baktığımız parametrelerde gruplar arasında fark anlamlı çıktığı için post hoc test olarak "Tukey testi"yapılmıştır. Sonuç olarak her ne kadar aylar geçtikçe Hb düzeylerinde yükselme varsa da ferritin düzeylerinin düşüklüğü ve aylara göre dağılımı dikkate alındığında 12–15 ay arasında bebeklere bir kez tam kan sayımı ve ferritin düzeylerinin bakılmasının (klinik bulgu olsa da olmasa da) yararlı olacağını düşünmekteyiz. Ayrıca bebeklerde ek gıdanın demir açısından yeterliliğinin değerlendirilmesinin de demir profilaksisini sonlandırmadan önce çok önemli olduğunu unutmamak gerekmektedir.

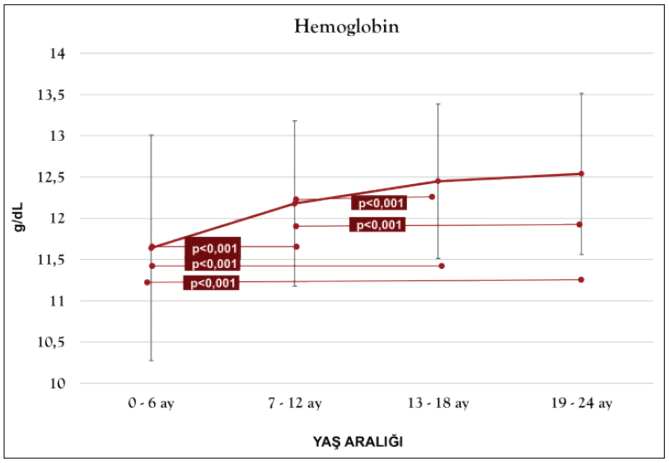
Anahtar kelimeler: demir eksikliği, anemi, ferritin, profilaksi

Kaynaklar

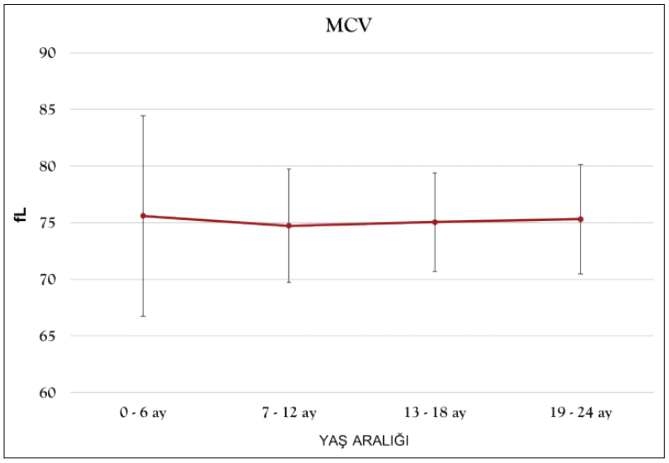
1. https://www.who.int/data/gho/data/indicators/indicator-details/GHO/prevalence-of-anaemia-in-children-under-5-years-(-)
2. Demir Gibi Türkiye Programı Uygulama Rehberi
3. Pasricha, S. R., Tye-Din, J., Muckenthaler, M. U., & Swinkels, D. W. (2020). Iron deficiency. The Lancet.
4. Çullas-İlarslan, N. E., Günay, F., Talia İleri, D., Halil Elhan, A., Ertem, M., & Arsan, S. (2018). Investigation of the frequency of iron insufficiency among infants in a population in which routine iron supplementation is implemented. Turkish Journal of Pediatrics, 60(1).
5. Yalçın, S. S., Tezel, B., Yurdakök, K., Pekcan, G., Özbaş, S., Köksal, E., ... & Akdağ, R. (2013). A community-based iron supplementation program,"Iron-Like Turkey", and the following prevalence of anemia among infants aged 12-23 months. Turk J Pediatr, 55(1), 16-28.



Yaşlara Göre Ferritin Düzeyleri



Yaşlara Göre Hemoglobin Düzeyleri



Yaşlara Göre MCV Düzeyleri

Tablo1: Düşük Ferritin Düzeylerinin Yaşlara Göre Oranları

	Ferritin<20 ng/dL %
Toplam	%27.5
0-6 aylık bebek	%17.7
7-12 aylık bebek	%30.5
13-18 aylık bebek	%33.4
19-24 aylık bebek	%35.7

Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları

P-02 Referans Numarası: 398

TROMBOFİLİ ARAŞTIRMASI YAPILAN HASTALARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

İbrahim Kuran[2], Neslihan Andıç[1], Nur Oğuz Davutoğlu[1], Fatih Yaman[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 Anabilim Dalı

Giriş: Trombofili etyoloji araştırması için yapılacak testlerin hastaların kliniğine göre yapılacak bir değerlendirme sonrası seçilmesi gerekir. Tedavi süresini belirlemeye çok yardımcı olamayabilecek birtakım testler hekimler tarafından refleks olarak istenebilmektedir. Çalışmamızın amacı hekimlerin trombofili araştırmasını hangi hastalarda ve hangi testler ile yaptığını ve bu sonuçların tedavi kararlarını ne kadar etkilediğini ortaya koymaktır. Metod: Bu çalışmaya Üniversite Hastanemiz İç Hastalıkları Anabilim Dalı bünyesindeki polikliniklere başvuran veya servislerinde takip edilen, herhangi bir sebeple trombofili etyolojisi araştırılan 18 yaş üstü 31 hasta dahil edilmiştir.

Sonuçlar: Hastaların ortalama yaşı 39, 21'i (%68) kadın, 10'u (%32) erkektir. Çalışmaya dahil edilen hastaların 3'ü (%10) bacak derin ven trombozu, 6'sı (%19) atipik bölge trombozu, 7'si (%23) arter trombozu, 9'u (%29) gebelik komplikasyonları, 2'si (%7) ailede trombofili varlığı, 4'ü (%13) pulmoner tromboemboli nedeniyle trombofili araştırmasına dahil olmuştur. 20 hastada gösterilmiş tromboz (%65) mevcuttur. On bir hastada (%36) akut, 6 hastada (%19) kronik trombüs saptandı. İki hastanın trombüs yaşı saptanamadı. Dört hastada (%13) tekrarlayan tromboz öyküsü mevcuttu. Gebelik komplikasyonları nedeniyle trombofili araştırmaları (9 hasta) gebelik kaybı nedeniyle yapılmıştı. Hastaların 7'sinde 2 gebelik kaybı vardı. Gebelik kaybı olan 9 hastanın 7'sinde ilk trimester kaybı mevcuttu. Hastaların ilaç kullanımı incelendiğinde sadece 1 tanesinde (%3) oral kontraseptif kullanımı mevcutken, 30 tanesinde (%97) ilaç kullanımı tespit edilmemiştir. Hiçbir hastada lokal inflamasyon, sistemik enfeksiyon, sepsis tespit edilmemiştir. Hastaların hiçbirinde geçirilmiş cerrahi operasyon, kanser öyküsü tespit edilmedi. Hastaların 5 tanesinde (%16) aile öyküsü mevcutken, 26 tanesinde (%83) aile öyküsü tespit edilmedi. Genetik mutasyon incelemesi 23 hastada yapılmıştı. Sonuçları tablo 1'de görülmektedir. Hastaların 5'inde (%16) protein C, ikisinde protein S düzeyleri düşük bulundu. Antitrombin düşüklüğü saptanmadı. 5 hastada (%16) Lupus Antikoagülanı pozitif ve on hastada (%32) Antinükleer Antikor pozitif sonuçlanmıştır. Beş hastada flow sitometri ile PNH araştırması yapılmış ve negatif sonuçlanmıştır. İki hastaya bakılan JAK-2 mutasyonu da negatiftir. Hastaların 21'inin (%68) hiçbir antikoagülan tedavi almadığı, 3'ünün (%10) düşük molekül ağırlıklı heparin tedavisi aldığı, 5'inin (%16) warfarin tedavisi aldığı, 2'sinin (%7) yeni nesil oral antikoagülan tedavi aldığı tespit edilmiştir. Hastaların 19'unun (%61) hiçbir antiagregan tedavi almadığı, 8'inin (%26) asetilsalisilik asit tedavisi aldığı, 1'inin (%3) klopidogrel tedavisi aldığı, 1'inin (%3) asetilsalisilik asit ve prasugrel tedavileri aldığı, 2'sinin (%7) asetilsalisilik asit ve klopidogrel tedavileri aldığı saptanmıştır. Hastaların 26'sında (%84) nüks tespit edilmezken, 1'inde (%3) tedavi sırasında nüks tespit edilmiştir. Hastalarda planlanan tedavi süreleri incelendiğinde hastaların 1'inde (%3) 1 ay süreyle, 2'sinde (%7) 3 ay süreyle, 2'sinde (%7) 6 ay süreyle, 1'inde (%3) 12 aydan fazla süreyle tedavi planlanmıştır. Tedavi süresini trombüs yerleşim yerinin belirlediği izlenimi alınmıştır.

Tartışma: Bu çalışma daha geniş kapsamlı planlanan bir tez çalışmasının ilk sonuçlarını içermektedir. Bu ilk veriler ile de genetik testlerin endikasyonları dışında (arter trombüsler, erken gebelik kayıpları) istendiği görülmüştür. MTHFR ve PAI -1 gen mutasyonlarının paket program dahilinde bakıldığı hastaların büyük çoğunluğunda mutasyon izlendiği ancak etyolojik faktör olarak kabul edilmediği saptanmıştır. Sonuçların daha yol gösterici olabilmesi için olgu sayısının artırılması gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Trombofili, etyoloji, tedavi

Kaynaklar

1. Rosendaal, F.R., Thrombosis in the young: epidemiology and risk factors. A focus on venous thrombosis. Thromb Haemost, 1997. 78(1): p. 1-6.
2. Cohn DM, Vansenne F, de Borgie CA, Middeldorp S. Thrombophilia testing for prevention of recurrent venous thromboembolism. Cochrane Database Syst Rev 2012;12: Cd007069.
3. Colucci G, Thrombophilia screening revisited: an issue of personalized medicine. J Thromb Thrombolysis 2020;49: 618-29.
4. Campello E, Thrombophilia, risk factors and prevention. Expert Rev Hematol 2019;12: 147-58.
5. Chiasakul T, Inherited Thrombophilia and the Risk of Arterial Ischemic Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Am Heart Assoc 2019;8: e012877.
6. Connors JM. Thrombophilia Testing and Venous Thrombosis. N Engl J Med 2017;377: 1177-87.
7. American College of O, Gynecologists Women's Health Care P. ACOG Practice Bulletin No. 138: Inherited thrombophilias in pregnancy. Obstet Gynecol 2013;122: 706-17.
8. American Society of Hematology 2020 guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism 13 OCTOBER 2020 x VOLUME 4, NUMBER 19

Tablo 1: Trombofili genetik mutasyon araştırma sonuçları

Mutasyon tipi	*MTHFR C677T*	*Protrombin Geni*	*FVLeiden*	*FV Leiden dışı*	*PAI-1 Geni*
Heterozigot	15	-	2	2	10
Homozigot	7	-	-	-	9
Yok	1	23	21	21	4

Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

P-03 Referans Numarası: 276

OTOLOG HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ UYGULANAN REFRAKTER İMMUN TROMBOSİTOPENİ OLGUSU

Mine Karadeniz[1], Hakan Göker[1], Batuhan Erdoğdu[1], Mete Tuğcan Üçdal[2], Ümit Yavuz Malkan[1]

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

Giriş: İmmün trombositopeni (İTP) trombositlerin antikor aracılı yıkımına bağlı olarak trombositopeniye neden olan edinsel bir bozukluktur. Bu otoantikorların özellikle immunglobulin G tipi olduğu ve hastaların B hücreleri tarafından glikoprotein IIb/IIIa (GPIIb/IIIa) gibi trombosit membran glikoproteinlerine karşı üretildiği düşünülmektedir. İTP tanısı alan hastaların birçoğu asemptomatik seyreder, ancak; ciddi trombositopeni dönemlerinde gastrointestinal sistem kanamaları, intrakraniyal kanamalar gibi ölümcül komplikasyonlar meydana gelebilir. Steroidler, intravenöz immünoglobulin (IVIG) infüzyonu, anti-CD20 antikoru rituksimab, danazol, azatiopürin, siklosporin A gibi sitotoksik tedaviler, eltrombopag gibi trombopoietin (TPO) reseptör agonistleri, cerrahi splenektomi ve terapötik plazmaferez işlemi tedavi seçenekleri arasındadır. İTP seyrinde hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) çok nadiren uygulanan tedavi yöntemlerinden biridir. Biz burada otolog HKHN ile başarıyla tedavi edilen refrakter İTP'li bir hastayı sunuyoruz.

Olgu: 61 yaşında bilinen dahili hastalığı bulunmayan erkek hastaya 2012 yılında idiyopatik trombositopeni tanısı konularak, 1 mg/kg dozunda steroid tedavisi ile kontrol sağlandıktan sonra steroid desteği azaltılarak kesildi. Başlangıçta steroid yanıtı olan ancak takibinde atak sıklığı ve şiddeti artan steroide yanıt alınamayan hasta refrakter İTP olarak kabul edilerek splenektomi kararı alındı. Splenektomi sonrası ilk bir yılık takipte trombosit değerleri 100-150X 10^3/uL olarak izlendi. Hastanın ağız içi mukozal kanama nedeniyle hospitalizasyonunu takiben trombosit süspansiyonu replasmanı, steroid, azatiopürin, eltrombopag, İVİG, danazol, rituksimab gibi tedaviler sıralı veya kombine olacak şekilde denendi, ancak; hiçbir tedaviye yanıt alınamaması üzerine hastaya otolog HKHN kararı alındı. Otolog nakil planıyla mobilizasyon aşaması tamamlanan hastaya miyeloablatif tedavi olarak siklofosfomid (Cy-12000 miligram) ve antitimosit globulin (ATG-1200 miligram) içeren protokol uygulandı. Otolog HKHN çerçevesinde 11,57x106/kg CD 34+ hücre ve 6,24x 108/kg mononükleer hücre içeren toplam 430 ml hacminde ürün komplikasyonsuz olarak hastaya transfer edildi. Nakil sonrası ilk günlerde IVIG ve trombosit aferezi ile desteklenen hastanın HKHN'nin birinci ayı sonunda trombosit sayısı 368x10^3/uL idi.

Tartışma: Esas olarak otolog HKHN, romatoid artrit, multipl skleroz, sistemik lupus eritematozus gibi otoimmün hastalıklarda denenmiştir (1-5).

Ancak; immün trombositopeni (İTP), otoimmün hemolitik anemi (OIHA), Evans sendromu, saf kırmızı hücre aplazisi ve trombotik trombositopenik purpura (TTP) gibi otoimmun hematolojik hastalıklarda kök hücre nakline yönelik az sayıda çalışma mevcuttur. Örnek olarak NIH çalışmasında, 9'u İTP'li ve 5'i Evans sendromu olan 14 hastaya otolog HKHN uygulanmış olup yanıt oranı %57'dir (%43 tam yanıt, %14 kısmi yanıt). Literatürde önemli diğer bir çalışma olan EMBT çalışmasında İTP ve TTP tanılı hastaları da içeren 36 hastalık bir gruba toplamda 38 otolog ve allojenik HKHN başarıyla uygulanmış, allojenik HKHN'nin uzun süreli bir yanıtı indükleyebileceği ve yanıt oranının otolog nakilden daha yüksek olabileceği bildirilmiştir, ancak bu fikri kanıtlamak için daha fazla çalışmanın yapılması gerektiği bir gerçektir (6). Bu çalışmaların öncülüğünde mevcut tedavilere dirençli otoimmün hematolojik sitopenisi olan hastalar için yapılan birçok klinik çalışma otolog ve allojenik HKHN'yi yeni ve hatta küratif tedavi seçenekleri olarak desteklemekte, öngörmektedir (7).

Bizim olgumuz refrakter İTP hastalığına iyi bir örnek teşkil etmekte olup otolog HKHN ile başarılı bir şekilde tedavi edilmiştir. Günümüzde tedavi kararlarına rehberlik edecek mevcut kanıtların azlığı nedeniyle bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: İmmun trombositopeni, Otolog Hematopoetik kök hücre nakli

Kaynaklar

1. Tyndall A, Fassas A, Passweg J, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplants for autoimmune disease. Bone Marrow Transplantation 1999; 24: 725–734.
2. Snowden JA, Passweg J, Moore JJ, et al. Autologous haemopoietic stem cell transplantation in severe rheumatoid arthritis: a report from the EBMT and ABMTR. Journal of Rheumatology 2004; 31: 482–488.
3. Binks M, Passweg JR, Furst D, et al. Stabilisation or improvement of progressive skin disease in scleroderma following autologous haemopoietic stem cell transplantation. Annals of Rheumatic Disease 2001; 60: 577–584.
4. Jayne D, Passweg J, Marmont A, for the European Group for Blood and Marrow Transplantation and European League Against Rheumatism Registry, et al. Autologous stem cell transplantation for systemic lupus erythematosus. Lupus 2004; in press.
5. Traynor AE, Schroeder J, Rosa RM, et al. Treatment of severe systemic lupus erythematosus with highdose chemotherapy and haemopoietic stem-cell transplantation: a phase I study. Lancet 2000; 356: 701–707.
6. Best Practice & Research Clinical Haematology Vol. 17, No. 2, pp. 305–315, 2004 doi:10.1016/j.beha.2004.04.00 Haematopoietic stem cell transplantation for immune thrombopenia and other refractory autoimmune cytopenias
7. Passweg JR, Rabusin M. Hematopoetic stem cell transplantation for immune thrombocytopenia and other refractory autoimmune cytopenias. Autoimmunity. 2008; 41(8):660–665. [PubMed: 18958755

Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-04 Referans Numarası: 177

NADİR BİR VAKA: FRASER SENDROMU OLAN BİR OLGUDA GELİŞEN GERMİNAL MERKEZ DIŞI KÖKENLİ B HÜCRELİ NHL

Selda Kahraman, Evren Özdemir

Medicana International İzmir Hastanesi

Fraser Sendromu 1962 yılında tanımlanmış otozomal resesif geçişli nadir bir genetik hastalıktır. Sendromda kriptoftalmus (gizli göz, yapışık göz kapakları), basık burun kökü, hipertelorizm, dış ve orta kulak malformasyonları, diş düzensizlikleri, yarık damak ve/veya dudak, larinks stenozu/atrezisi, ürogenital anomaliler, hipogonadizm, sindaktili, umbilikal herni, mikrosefali gibi anomalilere rastlanmaktadır. Literatürde erişkin yaş gurubunda Fraser Sendromu vakalarına nadiren rastlanmakta, hematolojik maligniteler ile birlikteliği olan vaka bulunmamaktadır.

Fenotipik özellikleriyle bebeklik döneminde kraniofasiyal anomalileri nedeniyle Fraser sendromu tanısı konulan 41 yaşında Non Hodgkin Lenfoma-non-germinal merkez kökenli B hücreli tanısı alan erkek hasta sunulmuştur.

Vaka: 41 yaşında erkek hasta 1.5 aydır kilo kaybı, geceleri ateş yüksekliği, kusma yakınmaları ile dış merkezde değerlendirilen hastanın batın ultrasonografisinde periportal alanda 60x45 mm çaplı konglemere LAP saptanmış.

Özgeçmişinde; hastanın sağ gözde kriptoftalmus, sağ kulak agenezi, yarık damak/ dudak, basık burun kökü ile doğduğu, İstanbul Üniversitesi Genetik Bilim Dalı tarafından fenotipik ve yapılan genetik analizler ile Fraser Sendromu tanısı aldığı öğrenildi. Çocukluk döneminde kraniofasiyal anomalileri nedeniyle 7 kez plastik cerrahi tarafından opere edilmişti ve hipogonadizm nedeniyle hormon replasman tedavisi almaktaydı.

Fizik muayenede; zeka seviyesi normal, sağ göz kapağındaki yapışıklığın operasyon ile açıldığı fakat sağ gözde görmenin olmadığı, sağ dış ve orta kulağın olmadığı, graftlerle kulak kepçesi yapıldığı, yarık dama/ dudak operasyonu olduğu, basık burun kökü ve hipertelorizminin olduğu görüldü (Şekil 1-2). Periferik lenfadenopatisi ve hepatosplenomagalisi yoktu, solunum ve kardiyavasküler sistem bakıları olağandı.

Laboratuvarda; Hb:8.7 gr/dl, sedim: 52 mm/saat, LDH 1328 U/L, ferritin:2564 mg/dl, total protein 8.45 gr/dl, albumin 2.8 gr/dl, IgG 4200 mg/dl, serum immunofiksasyon elektroforezinde IgG-kappa monoklonal gammapati saptandı. Karaciğer ve böbrek fonksiyonları normal sınırlarda bulundu. Batın ultrasonografisinde periportal, peripankreatik alanda konglemere 58x42 mm boyutunda LAP pakesi izlendi.

Batın LAP trucut biyopsi sonucu, non germinal merkezli diffüz büyük B hücreli NHL- İHK incelemede Ki67 %75 pozitif, CD20, CD79A, CD30, Bcl-6, CD44, c-myc, MUM-1 pozitif, CD3, CD10, CD15, CD4, CD38, EBV-LMP1, HHV8, TCL-1, Pansitokeratin, Tdt, MPO, negatif bulundu. Kemik iliği incelemesinde normosellüler kemik iliği saptandı. PET-BT de sol supraklavikuler 25x17 mm çaplı LAP (SUVmax:5.3), periportal alanda mideyi anteriyora doğru iten perikaval alana doğru büyüyen konglomere en büyüğü 54x51 mm çaplı LAP pakesi (SUVmax:34) izlendi. Hastaya R-DAEPOCH tedavisi planlandı ve toplam 3 kür verildi. 3 kür kemoterapi tedavisi sonrası yapılan PET-CT'de patolojik ativite içeren lezyon izlenmedi. Hasta tam yanıtlı olarak değerlendirildi. Tedavisinin 6 küre tamamlanması planlandı.

Tartışma: George Fraser 1962'de 2 kardeşte bu sendromu tanımlamıştır. Fraser sendromu tanısı koymak için tanımlanan major ve minör kriterler tablo1'de sunuldu. Tanı için iki major-bir minör yada bir major-en az dört minör kriter gerekmektedir. Bizim hastamızda 2 major (kriptoftalmus, hipogonadizm), 3 minör (kulak ve burun anomalisi, yarık damak ve yarık dudak) tanı bulgusu izlendi. Hastaların yarısı ölü doğmaktadır. Doğan bebeklerin ise çoğu ilk hafta içinde kaybedilmektedirler. Literatürde 20 yaşa kadar yaşayan 10 vaka, en yaşlı olarak da 96 yaşında bir vaka sunulmuştur. Bizim vakamız 41 yaşında, lenfoma ile birlikteliği olan ilk Fraser sendromu tanılı vaka olması nedeniyle literatüre önemli bir katkı sağlamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Fraser Sendromu, NHL, kriptoftalmus

Şekil 1. Hastanın önden görünümü

Şekil 2. Hastanın sağ kulak ve sağ göz yapısı

Tablo 1: Fraser Sendromu diyagnostik tanı kriterleri

Major kriterler	*Minör Kriterler*
1- Kriptoftalmus	1- Konjenital burun anomalileri
2- Sindaktili	2- Konjenital kulak anomalileri
3- Ürogenital anomaliler	3-Konjenital yarık damak/dudak
4- Fraser sendromu olan kardeş	4- Konjenital larinks anomalisi
5- Mental retardasyon	
6- Renal agenezi	
7- İskelet anomalileri	
8- Umbilikal herni	

■ Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar

P-05 Referans Numarası: 204

HİPERKALSEMİ VE OSTEOLİTİK KEMİK LEZYONLARI İLE PREZANTE OLAN KRONİK LENFOSİTİK LÖSEMİ/KÜÇÜK LENFOSİTİK LENFOMA OLGUSU

Nigar Mammadli[1], Işık Kaygusuz Atagündüz[2], Özen Dedeoğlu[2], Tarık Ercan[2], Fergün Yılmaz[2], Tayfur Toptaş[2], Tülin Fıratlı Tuğlular[2]

[1]Tc Sağlık Bakanlığı Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı

[2]Tc Sağlık Bakanlığı Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Bilim Dalı

Amaç: Kronik lenfositik lösemi/Küçük lenfositik lenfoma (KLL/SLL) matür B lenfositlerin kontrolsüz klonal çoğalması sonucu gelişen bir lenfoid malignitedir. KLL/SLL hücreleri lenfoid organlar dışında herhangi bir organı infiltre edebilir ve cilt tanı anında en yaygın tutulum görülen lenfoid olmayan dokudur. KLL/SLL'de hiperkalsemi, kemik tutulumu ve osteolitik kemik lezyonları çok nadir görülen bulgulardır. Hiperkalsemi kemik lezyonlarından daha sık ortaya çıkıyor gibi görünmekle birlikte sıklıkla kemik tutulumuna eşlik eder. Bu vaka sunumunda KLL/SLL tanısıyla takip edilen ve takibinin 5. yılında hiperkalsemi ve litik kemik lezyonları ile prezante olan bir olgumuzu bildirmeyi amaçladık.

Olgu: Bilinen herhangi bir kronik hastalığı olmayan 39 yaşında kadın hasta 06.10.2016 tarihinde boyunda şişlik, yutkunma zorluğu şikayeti ile polikliniğimize başvurdu. Boyunda ve bilateral supraklaviküler, aksiller, inguinal alanlarda en büyüğü 5 cm civarında olan lenf nodları palpe edildi. Tetkiklerinde mikrositik hafif anemi dışında bir patoloji yoktu. Periferik kanda lenfositoz mevcut değildi. Lenf nodu biyopsisi B hücreli kronik lenfositik lösemi/ küçük lenfositik lenfoma (KLL/ SLL) tutulumu ile uyumlu bulundu. Hastanın yaklaşık 2 yıl tedavisiz izlem sonrası poliklinik kontrolünde sitopenisi saptanması üzerine fludarabin, siklofosfamid, rituximab (FCR) tedavisi başlandı. Moleküler sitogenetik analizde 11q22.3 delesyonu pozitif, 17 p 13.1 (p53) delesyonu negatif idi. Dört kür tedavi sonrasında transfüzyonlar ile kontrol edilemeyen sitopenileri, batın içi konglomere lenfadenopatileri ve laktat dehidrogenaz (LDH) yüksekliği olan hastada ön planda transforme hastalık düşünüldü ve yapılan kemik iliği biyopsisinde Richter transformasyonu saptandı. Doz ayarlanmış etoposid, prednizon, vincristin, siklofosfamid, doxorubisin ve rituximab (DA-EPOCH-R) tedavisi başlandı. İki kür tedavi sonrasında yapılan kemik iliği biyopsisi KLL/SLL ile uyumlu olup, Richter transformasyonu ile uyumlu bulgu görülmedi. Tedavisine Venetoclax –rituximab ile devam edilen hastanın takibinde tedavinin 9. ayında Mart 2021 tarihinde bulantı, özellikle omuzlarda ve kalçada belirgin yaygın vücut ağrısı ve 1 haftadır halsizlik, bulantı, kabızlık şikayetlerinin gelişmesi üzerine yapılan tetkiklerinde serum kalsiyum düzeyi 14.3 mg/dl saptanıp ciddi hiperkalsemi nedeniyle hastaneye yatırıldı. Hidrasyon, prednizolon ve zoledronik asit tedavileri ile kalsiyum düzeyi 10.9 mg/dl'ye kadar geriledi. Parathormon düzeyi normaldi. Sekonder malignitelere bağlı hiperkalsemiyi dışlamak amacıyla çekilen mamografi ve meme MR'da malignite bulgusuna rastlanmadı. PET-CT'de aksiyel ve proksimal apendiküler iskelette yaygın yoğun hipermetabolik litik lezyonlar izlendi. Kan tetkikleri multiple myelom ile uyumlu değildi. Kemik iliği biyopsisinde plazma hücrelerinde artış saptanmadı, morfolojik ve immunhistokimyasal bulgular KLL/SLL infiltrasyonu ile uyumlu olup Richter transformasyonu izlenmedi. Aynı zamanda girişimsel radyoloji tarafından iliak kemikten alınan kemik biyopsisi KLL/SLL tutulumu ile uyumlu bulundu, Richter transformasyonu saptanmadı. Taburculuğu planlanan hastanın 31.03.2021 tarihinde üst solunum yolu enfeksiyonu semptomları gelişmesi üzerine bakılan Covid PCR testi pozitif saptandı. Takibinde 23. günde genel durumu bozulan ve yoğun bakım ünitesine alınan hasta exitus oldu.

Sonuç: KLL lenfoid olmayan birçok organı tutabilir ancak kemik tutulumu çok nadir görülen bir bulgudur. Hastalığın ilk tanısı sırasında eşlik eden ve hiperkalsemi veya patolojik fraktüre yol açabilen litik lezyonlar şeklinde ortaya çıkabileceği gibi sıklıkla hastalık progresyonu veya yüksek dereceli lenfoma transformasyonu ile ilişkilidir. Takiplerinde hiperkalsemi gelişen KLL hastalarında yüksek dereceli lenfoma transformasyonu olasılığı dışlanmalı ve nadir de olsa hastalığın kendisine bağlı kemik tutulumu ve litik lezyon gelişimi olasılığı da göz önünde bulundurulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Kronik lenfositik lösemi, hiperkalsemi, osteolitik lezyonlar

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

P-06 Referans Numarası: 258

RELAPS REFRAKTER MULTİPL MYELOMLU HASTALARDA FARMAKOLOJİK DOZ ASKORBİK ASİT KULLANILIMI

Ali Zahit Bolaman, Atakan Turgutkaya, Hilal Eroglu Küçükerdiler, Cem Selim, İrfan Yavaşoğlu

Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı

Arkaplan: Relaps refrakter multipl myelom (RRMM) tedavisinde ilerleme sağlanmasına rağmen günümüzde daha etkin tedavilere gereksinim vardır. Karfilzomib-Lenalidomid-Deksametazon (KRd) ilaçlarının birlikte kullanılması RRMM tedavisinde etkin tedavi seçeneklerinden bir tanesidir (1). Farmakolojik doz askorbik asit (AA) malign hastalıklarda yararlı olabilen bir yaklaşım şeklidir. Farmakolojik dozda askorbik asit kullanılması myleom hücrelerini selektif olarak öldürebilir (2). Burada KRd tedavisine eklenen farmakolojik doz AA ile elde edilen sonuçlar sunulmaktadır.

Metod: İki siklus KRd tedavisi sonrası stabil olmayan ya da progresyon gelişen 4 hastaya AA 7.5 gr ardışık 2 gün 30 dakika ringer laktat solusyonu içinde verildi. Farmakolojik doz AA için sağlık bakanlığından endikasyon dışı onay alındı. Bir hafta ara ile hematolojik ve biyoşimik değerlendirme, 4 hafta ara ile serum ve idrar protein ve immunfiksasyon elektroforezi ile takip edildi. Hastalarda antiviral (asiklovir) ve antiagregan (aspirin) ile profilaksiye devam edildi.

Bulgular: Hastalar evvelce 6-9 farklı ilaç birlikteliği ile tedavi edilmişti (Tablo 1). KRd ve AA tedavisi ile 1 hastada tam yanıt (TY) elde edildi. Diğer üç hastada ÇİKY'a ulaşıldı TY elde edilen hastaya 2.kök hücre nakli yapıldı. Diğer hastalarda tedaviye hastalıkta ilerleme oluncaya kadar devam edildi. Tedavi seyrinde AA ile ilişkili yan etki gözlenmedi.

Tartışma: AA, kaspaz yolağını aktive etme ve oksijen radikallerinin yapımını artırma özelliğine sahiptir. Farmakolojik dozda AA kullanımı (haftada 15 gram ve üzeri) ile hücrelerde glutatyon seviyesini azalır, H_2O_2 düzeyi artar.

Mitokondrial hasar ve apoptoza gerçekleşir (3-5). RRMM hastalarında KRd tedavisi ile istenilen sonuç elde edilemediği zaman özellikle monoklonal antikorların kullanılma olanağı yok ise tedavi seçenekleri kısıtlanmıştır. Bu çalışmada KRd tedavisinin 2.uygulamasında istenilen yanıt elde edilemeyen hastalarda tedaviye farmakolojik dozda AA eklendiğinde elde edilen yanıtlar iyileşme gözlendi.

Anahtar Kelimeler: myelom, askorbik asit, farmakolojik doz, tedavi

Kaynaklar

1. Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Masszi T, Spicka I, Oriol A, et al. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma N Engl J Med 2015; 372:142-152.
2. Xia, J, Xu H, Zhang X, Allamargot C, Coleman KL, Randy Nessler R, et al. Multiple Myeloma Tumor Cells are Selectively Killed by Pharmacologically-dosed Ascorbic Acid. EBioMedicine 2017;18: 41-49.
3. Qian W, Wang L, Li P, Hu Y, Wang Q, Yi K, et al. Efficiency and Tolerability of Induction and Consolidation Therapy with Arsenic Trioxide/Bortezomib/Ascorbic Acid/Dexamethasone. (ABCD) Regimen Compared to Bortezomib/Dexamethasone (BD) Regimen in Newly Diagnosed Myeloma Patients. Cancer Management and Research 2020;12:431-441.
4. Campbell RA, Chen H, Zhu D. Ascorbic acid overcomes drug resistance in myeloma and significantly increases the anti-myeloma effects of both arsenic trioxide and melphalan in vitro and in vivo.Blood. 2004;104:2470-2476.
5. Lipchick BC, Fink EM, Nikiforov MA. Oxidative stress and proteasome inhibitors in multiple myeloma. Pharmacological Research 2016;105:210-215.

Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri ve tedavi yanıtları

Etkenler	Olgu 1	Olgu 2	Olgu 3	Olgu 4
Yaş/cins	64/Kadın	75/Erkek	61/Erkek	73/Erkek
Önceki tedavi	VCD, VTD, KHN, VTD*, Rd, IRd, PomDex, PomCycDex,	VMP, Rd, VRd, PomDex, PomCycDex,	VCD, VTD, KHN, VTD*, Rd,	VCD, VTD, KHN, VTD*, Rd, PomDex, IRd
Tanı anı ISS	2	3	2	2
KRD + AA sayısı	4	4	5	5
Plazmasitom	Evet, çoklu	Yok	Yok	Yok
KRd + AA'a yanıt	TY	ÇİKY	ÇİKY	ÇİKY

*Pekiştirme tedavisi

AA: Askorbik asit, E:Erkek, K:Kadın, ÇİKY: Çok iyi kısmi yanıt, IRd: İksazomib-lenalidomid-deksametazon, ISS: Uluslarası prognostik puanlama, KRd: Karfilzomib- lenalidomid-deksametazon, PomDex: Pomalidomid-deksametazon, PomCycDex: Pomalidomid-siklofosfamid-deksametazon, Rd: Lenalidomid-deksametazon, KHN: Kök hücre nakli, TY: Tam yanıt, VCd: Bortezomib, siklofosfamid, deksametazon, VTd: Bortezomib-talidomid-deksametazon

Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları

P-07 Referans Numarası: 238

BETA GLOBİN GEN KÜMESİ DELESYONU SAPTANAN DOKUZ OLGUNUN GENOTİP-FENOTİP İLİŞKİSİ

Agharza Aghayev[1,2], Valeh Hüseynov[1], Huraman Jafarova[1], Zenfira Mirzeyeva[1], Zehra Oya Uyguner[2]

[1]Milli Hematoloji ve Transfüziyoloji Merkezi, Tıbbi Genetik Bölümü, Bakü, Azerbaycan
[2]İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Giriş: Kompleks talasemiler HBB gen kümesindeki (HBE1, HBG2, HBG1, HBD ve HBB) delesyonlar veya globin genlerinin gelişim evrelerine ve dokuya özgün ekspresyonlarını düzenleyen lokus kontrol bölgeleri (LCR)`de oluşan mutasyonlar ile ilişkilidir. Beta globin gen kümesinde görülen delesyonlar nadirdir (< %1) ve delesyona uğrayan genin adı ile isimlendirilir (δβ0 talasemi). Delesyon bölgesinin boyutuna ve/veya oluştuğu gen bölgesine göre beş grupta kategorize edilir: 1) β0 talasemi; 2) (δβ0) talasemi; 3) fetal hemoglobin direnci (HPFH); 4) (γδβ)0 ve 5) (εγδβ)0. δβ0 olan homozigotlarda δ ve β globin zinciri üretilmez (HBF↑) ve bu durumu γ ekspresyonu tolere etmeye çalışır. Talasemi intermedia kliniği beklenir. (Aγδβ)0 heterozigotlarda Gγ ekspresyonu vardır. (εγδβ)0 ve (γδβ)0 heterozigotları ise anemik tablo sergilerler. Beta globin gen kümesi delesyonlarının hem yalnız görüldüklerinde hem de diğer alleldeki beta globin mutasyonlarıyla birlikteliklerinde klinik önemleri vardır. MLPA tek ekzon ve daha büyük boyuttaki delesyon/duplikasyonları gösteren, rutinde kullanılan en geçerli yöntemdir Bu çalışmada beta globin kümesinde delesyon saptanan dokuz olguda genotip-fenotip ilişkisinin kurulması amaçlanmıştır.

Materyal ve Metot: Biyokimyasal ve hemoglobin elektroforezi analizleri değerlendirilen ve HBB (genin promoter, UTR ve tüm intron-ekzon bölgelerini kapsayan) DNA dizi analizi normal sonuçlanan olgular MLPA yöntemi ile (P102-D1 HBB lotu) ile değerlendirildi.

Bulgular: İncelenen olguların dokkuzunda beta globin gen kümesi delesyonu saptandı: heterozigot Türk tipi 7.6 kb β°-thal, GγAγδ (Bψβ)0 (n=1), heterozigot Sicilian 13.4 kb (δβ)°-thal, GγAγBψ(δβ)0 (n=4), homozigot Sicilian 13.4 kb (δβ)°thal, GγAγBψ(δβ)0 (n=2), heterozigot Chinese Gγ(Aγδβ)°-thal. (n=1) ve heterozigot HBB promoter delesyonu (n=1). Genlerin 5'UTR bölgelerinin bazı segmentleri gen ifadesi için kontrol görevi üstlendiğinden, promoter bölge delesyonunun HBB sentezinde azalmaya neden olabileceği öngörülmektedir. Olguların biyokimyasal/hemoglobin elektroforezi sonuçları Tablo 1`de sunulmuştur.

Sonuçlar: Beta Talasemi ülkemizde sık görülen ancak çok çeşitli mutasyonların varlığı ve kliniğinin heterojen olması nedeni ile olgularda saptanan mutasyonların klinik bulgularla birlikte değerlendirilmesi gereken bir hastalıktır. Genel olarak, beta globin gen kümesi delesyonları heterozigot durumda mikrositik anemi ile fenotipe yansımaktadır, neonatal (εγδβ)0 olgularında geçici şiddetli mikrositik anemi dışında benign olarak görülürler. Özellikle, beta talasemi taşıyıcısı olan bireylerde dizi analizi ile saptanabilen mutasyonlar dışlanmışsa akış şemasına delesyonların analizi mutlaka eklenmelidir. Özgün tanı, tedavi yaklaşımı ve genetik danışma için moleküler analiz yapılmalı, mutasyon saptanan ailelere genetik danışma verilmeli, detaylı aile ağacı değerlendirmeli, olası taşıyıcılar araştırılmalı ve riskli çiftlere prenatal tanı olanakları sunulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: kompleks talasemi, beta globin gen kümesi, MLPA, delesyon

Kaynaklar

1. Harteveld CL, Voskamp A, Phylipsen M, Akkermans N, den Dunnen JT, White SJ, Giordano PC. Nine unknown rearrangements in 16p13.3 and 11p15.4 causing alpha- and beta-thalassaemia characterised by high resolution multiplex ligation-dependent probe amplification. J Med Genet. 2005;42:922–31.
2. Shooter C, Senior McKenzie T, Oakley M, Jacques T, Clark B, Thein SL. First reported duplication of the entire beta globin gene cluster causing an unusual sickle cell trait phenotype. Br J Haematol. 2015;170:128–31.
3. Reading NS, Shooter C, Song J, Miller R, Agarwal A, Lanikova L, Clark B, Thein SL, Divoky V, Prchal JT. Loss of major DNase I hypersensitive sites in duplicated β-globin gene cluster incompletely silences HBB gene expression. Hum Mutat. 2016;37:1153–6.
4. Rooks, H., Bergounioux, J., Game, L., Close, J. P., Osborne, C., Best, S., & Thein, S. L. (2005). Heterogeneity of the εγδβ-thalassaemias: characterization of three novel English deletions. British journal of haematology, 128(5), 722-729.

Tablo 1.

Olgu	Yaş	HbF (%)	HbA2 (%)	Hb (g/dL)	MCV (fL)	RBC (10^6/L)	MCH (pg/cell)
1. heterozigot türk tipi 7.6 kb β°-thal, $^{G}\gamma\,^{A}\gamma\,\delta\,(^{B}\psi\beta)^{0}$ (n=1)							
P1 (kadın)	25	1.0	6.0(?)	--	--	--	--
2. heterozigot Sicilian 13.4 kb (δβ)°-thal, $^{G}\gamma\,^{A}\gamma\,^{B}\psi(\delta\beta)^{0}$ (n=4)							
P2 (kadın)	22	14.0(?)	2.5	10.2(?)	64.5(?)	4.71	21.79(?)
P3 (kadın)	33	11.1(?)	2.6	12.3	63.3(?)	6.03(?)	20.4(?)
P4 (erkek)	8	8.5(?)	2.8	11.5	60.0(?)	6.05(?)	19.0(?)
P5 (erkek)	13	18.5(?)	2.3	9.8(?)	59.0(?)	5.7	18.9(?)
3. homozigot Sicilian 13.4 kb (δβ)°-thal, $^{G}\gamma\,^{A}\gamma\,^{B}\psi(\delta\beta)^{0}$ (n=2)							
P6 (erkek)	25	99.0(?)	1.0(?)	11.1	69.1(?)	4.63	24.0(?)
P7 (erkek)	26	87.3(?)	1.8(?)	9.9(?)	84(?)	3.7	27.1(?)
4. heterozigot Chinese $^{G}\gamma(^{A}\gamma\delta\beta)^{0}$-thal, (n=1)							
P8 (erkek)	14	9.1(?)	3.4	10.8(?)	62.4(?)	5.28	20.5(?)
5. heterozigot HBB promoter delesyonu (n=1)							
P9 (erkek)	6	--	3.1	10.1(?)	59.6(?)	5.1	19.7

Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-08 Referans Numarası: 302

ÇOKLU SIRA TEDAVİ SONRASI ERKEN NÜKS ALK POZİTİF ANAPLASTİK BÜYÜK HÜCRELİ LENFOMA TEDAVİSİNDE KRİZOTİNİB DENEYİMİ

Merve Kestane[1], Emre Aksu[1], Ceyda Özçelik Şengöz[1], Osman Akıdan[1], Bircan Sönmez[2], Nergiz Erkut[1], Özlen Bektaş[1], Mehmet Sönmez[1]

[1]Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı
[2]Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı

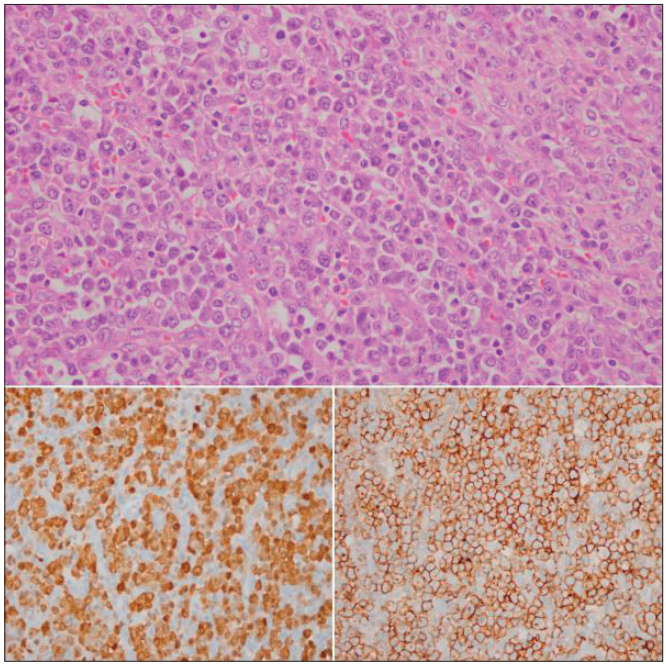
Anaplastik büyük hücreli lenfoma (ABHL), non-hodgkin lenfomaların %2'sini oluşturmaktadır. ABHL'da en sık karşılaşılan t(2;5) sonucu oluşan füzyon geni (NPM-ALK), büyümeyi uyarıp, apopitozu inhibe eden sinyal yollarını uyaran tirozin kinaz aktivitesine yol açmaktadır. ALK (+)'liği kemoterapi duyarlılığını artırırken, 5 yıllık izlemde hastaların yaklaşık üçte birinde relaps izlenmektedir. Nüks izlenen hastalarda sisplatin içeren yüksek

doz tedavi sonrası kemik iliği nakline uygunsa otolog ve/veya allojenik nakil, nakle uygun olmayan yüksek doz tedaviye yanıtsız veya yüksek doz tedavi alamayan hastalarda ise brentixumab vetodin kullanılabilmektedir. Son yıllarda krizotinib gibi ALK inhibitörlerinin kullanımı ile yanıt oranlarının arttığı izlenmektedir. Bu vaka takdiminde, çoklu sıra tedavi sonrası erken nüks gelişen ALK pozitif ABHL'li bir hastada krizotinib tedavi etkinliği sunuldu.

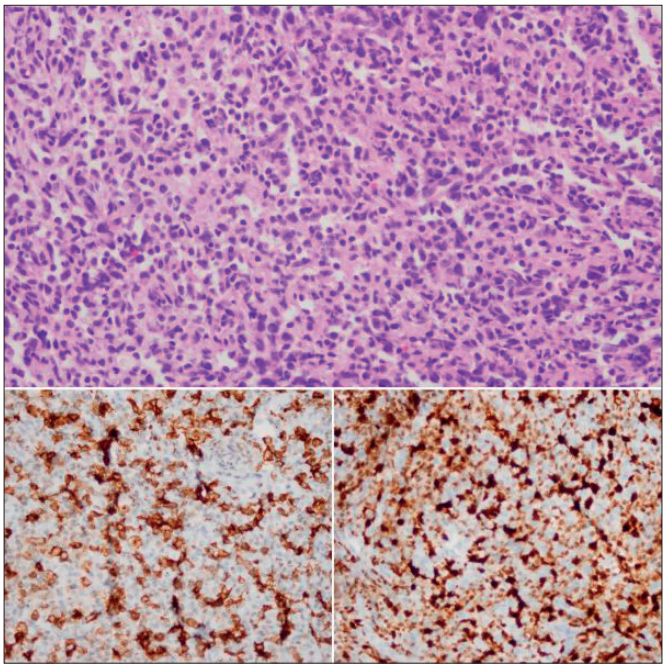
32 yaşında kadın hasta sezeryan ile doğum sonrası postpartum 20.günde başlayan ateş, üşüme, titreme, gece terlemesi, halsizlik şikayeti ile hastaneye başvuruyor. Üriner sistem enfeksiyonu tanısıyla enfeksiyon hastalıkları bölümünce metronidazol ve amoksisilin-klavunat tedavisi başlanıyor. Yapılan abdomen ultrasonografide sağ alt kadran mezenterik yağlı dokuda en büyüğü 22x8mm multiple lenf nodları saptanıyor ve lenfadenit, tromboflebit öntanısı ile tedavi ampisilin-sulbaktam ve düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) olarak revize ediliyor. Takiplerinde klinik bulgularında düzelme olmayan hastanın abdomen magnetik rezonans (MR) incelemesinde karaciğer boyutu 200 mm, dalak boyutu 146 mm, paraaortik, parakaval, parailiak bölgede multiple birbiriyle birleşme eğilimi gösteren en büyüğü paraaortik bölgede 33x26 mm, sağ inguinal bölgede 20x15mm boyutunda lenfadenomegali saptanması üzerine yapılan inguinal lenf nodu biyopsisi sonrasında ALK (+) ABHL tanısı konuluyor (Şekil 1). Hematoloji bölümüne devir alınan hastaya siklofosfamid, adriamisin, vinkristin, prednisolon (CHOP) içerikli tedavi başlandı. 4 kür sonrası parsiyel yanıt izlenmesi üzerine tedaviye brentixumab vedotin eklendi. 6 kür CHOP, 4 kür brentiximab sonrası tam yanıt sağlanamayan hastaya sisplatin içerikli yüksek doz tedavi sonrası otolog kök hücre nakli yapıldı. Otolog kök hücre nakli sonrası ilk ayda hasta sol aksillada ağrı, şişlik, ateş, halsizlik şikayeti ile hastaneye başvurdu. Ultrasonagrafide sol aksillada 12 x7 mm boyutunda lenf nodu ve komşu bağ dokuda enflamasyon lehine ekojenite artışı saptandı. Mevcut bulgular ile lenfadenit olarak değerlendirilerek başlanan antibiyotik tedavisi ile şikayetinin devam etmesi üzerine yapılan sol aksiller lenf nodu biyopsisi ALK (+) ABHL ile uyumlu saptandı (Şekil 2). Pozitron emisyon tomografide (PET-CT) supraklavikular, intraabdominal multiple odakta lenf nodu, sol aksiller-subpektoral, dalakta lenfoma tutulumu izlendi (Şekil 3). Nakil sonrası erken relaps nedeniyle endikasyon dışı onam alınarak ALK inhibitörü olan krizotinib 2x250mg başlandı. Tedavinin ikinci haftasında semptomları düzeldi, PET-CT ile yapılan değerlendirmede ise üçüncü ayda çok iyi parsiyel yanıt, altıncı ayda tam yanıt izlendi (Şekil 4). Hasta halen tedavisine devam ediyor.

Bu vakada olduğu gibi tedaviye yanıtsız ALK pozitif ABHL'li hastalarda, ALK inhibitörü krizotinib kullanımının etkin ve güvenilir bir tedavi yaklaşımı olarak değerlendirilmesinin uygun olacağı kanaatine varıldı.

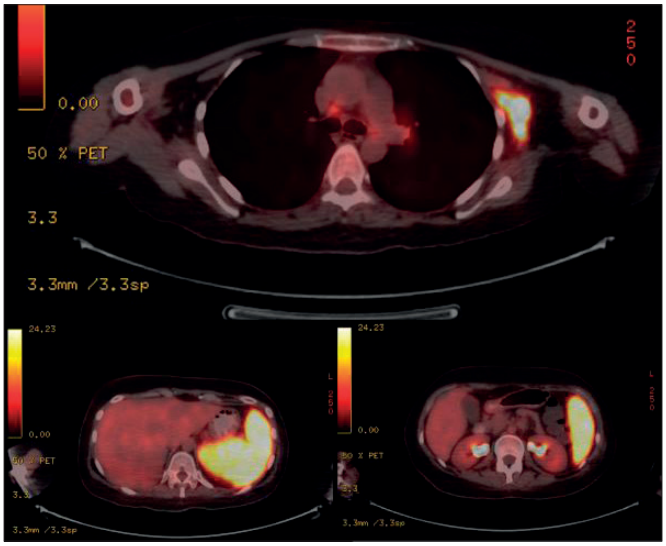
Anahtar Kelimeler: relaps/refrakter ALK pozitif anaplastik lenfoma, krizotinib



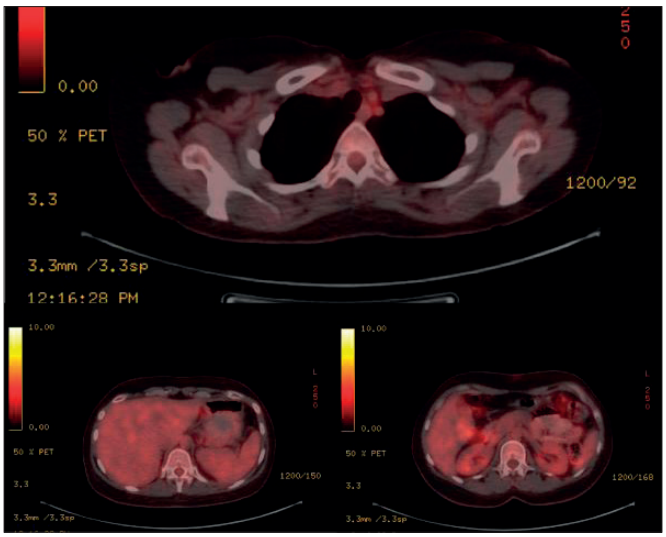
Şekil 1.



Şekil 2.



Şekil 3.



Şekil 4.

■ Pediatrik Akut Lösemiler

P-09 Referans Numarası: 247

ATRA TEDAVİSİNE BAĞLI PSÖDOTÜMÖR SEREBRİ GELİŞEN BİR AKUT PROMYELOSİTİK LÖSEMİLİ ÇOCUK OLGUSU

Eren Müngen[1], Selin Aytaç[1], Göknur Haliloğlu[2], Tekin Aksu[1], Fatma Gümrük[1]

[1]Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematolojisi Bilim Dalı
[2]Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı

Giriş: Psödotümör serebri (PTC), kafa içi basıncının artması ile karakterize, baş ağrısı, papil ödem kliniği ile prezente olan, primer veya çeşitli hastalıklara sekonder olarak gelişen bir klinik tablodur. PTC, Akut promyelositik sendrom (APL)'li hastalarda ATRA (All-trans-retinoic acid) uygulamasının tipik bir komplikasyonu olup tüm hastaların yaklaşık %3'ünde ve pediyatrik hastaların yaklaşık %15'inde görülmektedir. Bu çalışmada ATRA ve ATO bloklarından oluşan BFM-APL tedavisi alan ve psödotümör serebri geliştiren bir APL olgusu sunulmaktadır.

Olgu: Daha önceden sağlıklı, 15 yaşında kız hasta, 2-3 aydır devam eden halsizlik, iştahsızlık ve son bir aydır 7-8 kilo kaybı şikayetleri ile aile hekimine başvurduğunda bakılan tetkiklerinde pansitopeni görülmesi üzerine tarafımıza yönlendirilmiş. Fizik muayenesi doğal, özgeçmiş ve soygeçmişte özellik olmayan hastanın laboratuvar tetkiklerinde Hb:8,8gr/dL, Htc:24,8%, MCV:97,9fL, RDW:14,2%, BK:1,2x10^3/µL, Trombosit:74x10^3/µL, Ferritin:540µg/L, Fibrinojen:106 mg/dL, Protrombin Zamanı (INR):1,37, aPTT:21,6 sn, Vitamin B12: >1500 ng/L olarak geldi. Kemik iliği biyopsisi "Diffüz blastik infiltrasyon gösteren hiperselüler kemik iliği, akut promyelositik lösemi ile uyumlu," olarak raporlandı. t(15;17)pozitif APL tanısı konuldu. Tedavide AML-BFM çalışma grubu protokolü-2019 ATRA(All-trans-retinoic acid), ATO(Arsenic trioxide) başlandı. Kemoterapinin 28. günü yapılan kemik iliği remisyonda idi. ATRA tedavisi sırasında diferansiyasyon sendromu gelişmedi, koagulasyon parametreleri yakın takip edildi ve TDP desteğinde bulunuldu, ancak hastanın 2. ATO ve 3. ATRA kürünün sonunda baş ağrıları gelişti. Tüm başı tutan özellikle başın ön bölgelerinde daha belirgin, zaman zaman bulantı ve kusmanın eşlik ettiği, şiddeti artıp azalmalarla devam eden, analjeziklere kısmen cevap veren sürekli bir baş ağrısı özelliklerinde idi. Sistemik ve nörolojik muayenesinde özellik yoktu. Göz muayenesinde bilateral papil ödem(grade 3) saptandı. Kranial MR ve MR venografi incelemesinde iskemi/tromboz ve/veya klinik tabloyu açıklayacak bir özellik yoktu. Lomber ponksiyonda BOS açılış basıncı ölçülemeyecek kadar yüksek, kapanış basıncı 300 mmH2O, BOS biyokimyasal ve diğer incelemeleri normaldi. 10 cc BOS boşaltıldı. Görme alanı muayenesinde lateralde daralma saptandı. Klinik tablo psödotümör serebri olarak değerlendirildi. Kullanmakta olduğu ilaçlar arasında literatürde psödotümör serebriye yol açtığı bildirilen ATRA ve ATO'ya bir süre ara verildi. Deksametazon 10mg/m^2 dozunda PO ve diazomid 10mg/kg/gün başlandı. İlerleyen günlerde baş ağrıları azaldı ve kayboldu. Görme alanı defekti giderek azaldı. Papil ödem geriledi (grade 2 ve daha alt düzeye). Klinik tablosu deksametazon tedavisi ile stabil seyreden hastanın deksametazonun azaltılarak kesilmesini takip eden azaltılarak başlatılan 4. ATRA kürü sırasında başağrısı ve kusma yakınmaları tekrar başladı. Bilateral papil ödemde artış izlendi. Diazomid dozu artırıldı, tedaviye topiramat ve yeniden dekzametazon eklendi. Bu tedavilerle beraber ATRA tedavisi tekrar başlandı ve hasta sorunsuz tedavisine devam etmektedir.

Tartışma: ATRA nörotoksisitesinin mekanizması, artan BOS üretimi ve araknoid villusların lipid yapısının değişmesi ve bunun sonucu olarak BOS geri emiliminin bozulması ile A vitamini intoksikasyonuna benzer şekildedir. APL tedavisinde pediatrik yaş grubunda, bu komplikasyondan kaçınmak için ATRA dozu 25 mg/m^2/gün'e düşürülmüştür. Bir çalışmada bildirildiğine göre; ATRA'nın kesilmesi, vakaların yaklaşık %30'unda PTC'nin iyileşmesi için yeterlidir, diğer vakalarda ise terapötik LP veya mannitol, asetazolamid ve topiramat dahil diğer tedavilerden sonra belirti ve semptomlar düzelmektedir. PTC gelişen hastaların klinik özelliklerine bakıldığında ATRA/ATO birlikte almak, ATRA 45 mg/m^2/gün dozunda kullanılmak, vücut kitle indeksi (BMI) 28 kg/m^2'den yüksek olması PTC gelişimi için risk faktörleri olarak bildirilmektedir.

Anahtar Kelimeler: akut promiyelositik lösemi, All-trans-retinoic acid, psödotümör serebri

■ Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları

P-10 Referans Numarası: 301

KARIŞIM TESTİ SONUÇLARININ YORUMLANMASINDA CHANG VE ROSNER İNDEKSLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

İlker İhtiyaroğlu[2], Tuğrul Elverdi[1], Selin Küçükyurt Kaya[1], Tuba Özkan[1], Abdülkadir Erçalışkan[1], Umut Yılmaz[1], Ayşe Salihoğlu[1], Ahmet Emre Eşkazan[1], Şeniz Öngören[1], Zafer Başlar[1], Muhlis Cem Ar[1]

[1]İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Hematoloji
[2]İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları

Giriş: aPTT karışım testleri sonuçları değerlendirmesinde, aslında lupus antikoagülanı testini yorumlamak üzere geliştirilen Chang ve Rosner indekslerinden faydanılmaktadır. Her laboratuarın kendi eşik değerlerini ve duyarlılık ve özgüllüğünü belirlemesi gerektiği vurgulanmakla beraber, değişik çalışmalarda ve günlük uygulamada her iki testin de birbirine üstünlüğü gösterilememiştir. Merkezimizde her iki indeksi değil, bazal ve karışıma göre uzama miktarı (saniye cinsinden: 4 sn<: inhibitor yok, 4-6 sn: kararsız, >6 sn: inhibitor lehine) kullanılagelmiştir; bu iki indeksin etkinliğini değerlendirmek amacıyla eski sonuçlarımızı tekrar değerlendirdik.

Yöntem: 2010-2018 arasında, ileri faktör ve inhibitor incelemesi yapılmış hastaların karışım testleri sonuçları, Chang ve Rosner indekslerine göre tekrar incelenerek değerlendirilmiştir.

Sonuçlar: 2005-2018 arasında Pathrombin (Siemens, normal: 29-40 sn) kiti ile CA-1500 ve BCS-XP cihazlarıyla aPTT testi çalışılmıştır. Karışım testleri 1:1 oranında normal plazma kullanılarak yapılmış ve 0. ve 37 derecede 2 saat inkübasyon sonrası aPTT değerleri ölçülmüştür. Faktör ve inhibitor tayini de yapılmış olan 100 hastanın karışım testi sonuçları, Chang ve Rosner indeksine göre tekrar yorumlanmıştır. Testin yorumunda orjinal halinde belirlenen, sırasıyla %75 altı-üstü ve %11 altı-üstü eşikleri kullanılmıştır. 9 hastada 2 test arasında tutarsızlık mevcuttu. Chang testi ile yalancı pozitiflik ve negatiflik oranı sırasıyla %24 ve %2 idi, Rosner indeksi ile yalancı pozitiflik ve negatiflik ise sırasıyla %25 ve %1 idi. Her iki testin beraber yalancı pozitiflik ve negatiflik oranları sırasıyla,%21 ve %1 idi. Chang indeksinin özgüllük ve duyarlılığı sırasıyla %71 ve %82; Rosner indeksinin ise %71 ve %90 olarak bulundu.

Sonuç: Literatürle yaklaşık benzer etkinlik saptandı, her iki indeksin de özgüllüğü nispeten düşük ama duyarlılığı yeterince yüksek olarak değerlendirildi. İki index arasındaki diskordans, testlerin gücünü değerlendirmeye yetecek güce (hasta sayısına) sahip olmadığı için yorumlanamadı. Değişik oranlarda normal:hasta plazma karışımı ile indekslerin özgüllük ve duyarlılığının arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur ama henüz rutin bir öneri haline gelememiştir. Hangi indeks kullanılırsa kullanılsın, tarama testlerinde yüksek özgüllük beklenmemelidir ve her laboratuar kendi eşik değerlerini belirlemeli ve ara değerler oluşturmalıdır. 2019 ve sonrasında Actin FS ilea PTT çalışılmaya başlanan laboratuarımızda bu indeksler ve saniye üzerinden yeni yorumlama çalışması yapılmaya devam etmektedir.

Anahtar Kelimeler: karışım testi, inhibitör tayini

Kaynaklar

1. Rosner E, Pauzner R, Lusky A, Modan M, Many A. Detection and quantitative evaluation of lupus circulating anticoagulant activity. Thromb Haemost. 1987 Apr 7;57(2):144-7. PMID: 3110995.
2. Chang SH, Tillema V, Scherr D. A "percent correction" formula for evaluation of mixing studies. Am J Clin Pathol. 2002 Jan;117(1):62-73. doi: 10.1309/RREK-8L6M-D2KC-HWLH. PMID: 11789732.

Tablo 1.

CHANG	*GERÇEK*	*YALANCI*	
POZİTİF	60	24	84
NEGATİF	9	2	11
	69	26	

Tablo 2.

ROSNER	*GERÇEK*	*YALANCI*	
POZİTİF	60	25	85
NEGATİF	9	1	10
	69	26	

Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar

P-100 Referans Numarası: 85

KML İZLEMİNDE KLL GELİŞEN OLGU SUNUMU

Zehra Akşit[1], Ali Çağatay Bozkına[1], Serkan Güven[2], İnci Alacacıoğlu[2], Güner Hayri Özsan[2], Fatih Demirkan[2]

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

Giriş: Kronik myeloid lösemi (KML), myeloid öncül hücrelerin anormal klonal çoğalması ile karakterize bir kök hücre hastalığıdır. Erişkin lösemilerin %15'ini oluşturur (1). KML'de 22. kromozomdaki BCR geni ile 9. kromozomdaki ABL geni, 22. kromozom (Ph kromozomu) üzerinde birleşir ve BCR-ABL1 füzyon geni oluşur. Kronik lenfositik lösemi (KLL); genellikle monoklonal orijinli olan, fonksiyonel olarak yetersiz lenfositlerin progresif birikimi ile karakterize kronik lenfoproliferatif bozukluklardan birisidir ve Dünya'da yetişkin popülasyonunda görülen en yaygın lösemi şeklidir (2). KLL ve KML yetişkin yaş grubu lösemi olgularının çoğunluğunu oluşturmakla birlikte aynı hastada rastlanması oldukça nadirdir ve literatürde olgu sunumu şeklinde yer edinmiştir.

Olgu: 72 yaşında bilinen komorbidi olmayan erkek hasta halsizlik şikayeti ile başvurup hemogram kan sayımında lökositoz saptanması üzerine periferik yayma ile değerlendirildi. Enfeksiyon bulgusu olmayan hastada olgun myeloid seri hücrelerinde artış saptanarak ön planda KML düşünüldü. Yapılan kemik iliği biyopsisinde aşırı hipersellüler kemik iliği, myeloid serinin prekürsör hücrelerinde artış saptandı. Periferik kandan bakılan BCR-ABL(P210) füzyon geni pozitif saptandı. Hastaya KML'nin kronik faz tanısı kondu. Tirozin kinaz inhibitörü İmatinib 1*400 mg oral tablet tedavisi başlandı. Tedavinin 1. yılında bakılan BCR-ABL oranı uluslarası ölçeğe göre<%0,1 saptanarak majör moleküler yanıt elde edilmiş. 15. ayda kan sayımında anlamlı lenfositoz (>5000 lenfosit) saptanmış. Hastada tam hematolojik yanıt saptanmamış olup İmatinib ile izleme devam edilmiş. Tanıdan sonra 36. ayda lenfositozda mutlak artış olması üzerine yapılan kemik iliği biyopsisinde interstisyumda birkaç alanda diffüz yada nodüler patern gösteren lenfositik infiltrat dikkati çekmekte olup bu infiltratı oluşturan hücreler CD20 ve CD5 pozitif (cycin D1 negatif) neoplastik olduğu düşünülmüş. Ayırıcı tanıda küçük lenfositik lenfoma/kronik lenfositik lösemi düşünülmüş. Hastada KML sonrası gelişmiş KLL düşünülmüş. Düşük dereceli lenfoma semptomatik kemik iliği tutulumu olmaması tedavi endikasyonu olmaması sebebiyle KLL ye yönelik tedavisiz izleme alınmasına karar verilmiş. KML tanısından 7 yıl sonra sol meme başından seröz vasıfta akıntı gelmesi üzerine yapılan tetkiklerde BIRADS 4 uyumlu lezyon saptanmış. Lezyondan yapılan biyopsi patoloji sonucunda İnvaziv Papiller Karsinom ve çevre dokuda B hücreli Lenfoid İnfiltrat saptanmış. Ayrıca mevcut biyopside tanımlanan lenfoid infiltratın morfolojik ve immunfenotipik özellikleri önceki kemik iliği biyopsisinde tanımlanan infiltrat ile benzer olup bu lenfoid infiltratın da neoplastik olabileceği düşünülmüş. Östrojen progesteron reseptör pozitifliği olması sebebiyle tamoksifen tedavisi başlanmış. KML tanısından 12 yıl sonra halsizlik klinikte bozulma,kan sayımında anemi saptanan hastanın demir eksikliği saptanmış. Eritrosit süspansiyon ihtiyacı gelişecek kadar derin anemisi devam eden hastaya kemik iliği biyopsisi planlanmış. İmatinib altında izlemde olan KML ve tedavisiz izlemde olan KLL hastasında kemik iliği biyopsisi patolojisinde lenfoid infiltrat içeren ayırıcı tanıda"Küçük Lenfositik Lenfoma/Kronik Lenfositik Lösemi" ve "Mantle Hücreli Lenfoma" düşündüren bulgular saptanmış. Düşük klirens kronik böbrek yetmezliği olan hastaya PET-CT çekilmiş. Vücutta yaygın FDG tutulumları görülmüş. Sitopenisi de mevcut olan hastaya KLL açısından tedavi endikasyonu konuldu. Hastamıza KLL ye yönelik 21 gün aralıklı Ritüksimab tedavisi planlanmış olup hastamız İmatinib tedavisi 1*400 mg ile birlikte takibe alınmıştır.

Sonuç: KLL ve KML'nin ortaya çıkması nadir görülen bir olaydır ve yaygın olarak kabul edilen hipotez, iki löseminin iki ayrı olaydan kaynaklandığıdır. Ancak TKI'lerin başka bir kanser geliştirmedeki etkisini tamamen dışlanamamaktadır. Benzeri vaka raporları ve yapılacak daha fazla çalışma, bu mekanizmayı aydınlatmamıza yardımcı olacaktır (2).

Anahtar Kelimeler: kronik myeloid lösemi, kronik lenfositik lösemi, imatinib

Kaynaklar

1. Jabbour E, Kantarjian H, Chronic myeloid leukemia: 2020 update on diagnosis, therapy and monitoring. Am J Hematol, 2020 Jun;95(6):691-709. doi: 10.1002/ajh.25792. Epub 2020 Apr 10.
2. CrişanAM, BădeliŢăSN, JardanC, et al. The occurrence of chronic lymphocytic leukemia after chronic phase of chronic myeloid leukemia: case report and literature review[J]. Rom J Morphol Embryol, 2015, 56(3):1145-1151.

Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları

P-101 Referans Numarası: 240

COVİD-19 SONRASI GELİŞEN İMMUN TROMBOSİTOPENİ: VAKA SERİSİ

Fatih Yaman, Neslihan Andıç, Hava Üsküdar Teke, Nur Oğuz Davutoğlu, Eren Gündüz

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı

Giriş: SARS-CoV-2 başta pnömoni olmak üzere geniş bir hastalık spektrumuna neden olmaktadır (1). COVİD-19 hastalarında yapılan çalışmalarda trombositopeni oranı %12-36 arasında bulunmuştur (2-3). Hastalık seyri esnasında trombosit sayısının 100-150 x109/L arasında olduğu orta derecede trombositopeni görülebilir ancak ağır trombositopeni nadirdir (4). Kemik iliği baskılanması, artan sitokin salınımı, mikrovasküler trombüs nedeniyle trombosit tüketimi veya trombositlerin otoimmün yıkımı COVİD-19 ilişkili trombositopeni nedeni olabilir (5).

Olgu sunumu: COVİD 19 PCR pozitifliği sonrası ilk iki ay içinde trombositopeni gelişen 6 olgu sunulmaktadır. Olguların tümü Nisan-Mayıs 2021'de tanı almıştır. Hastaların hiçbirinde COVID seyri esnasında trombositopeni gelişmemişti. Hastaların hepsi favipravir tedavisi almıştı. Yoğun bakım yatışı gerektiren ağır COVİD-19 pnömonisi olan hasta yoktu. Hastaların yaş ortalaması 55'di. Altı hastadan 5'i kadın, biri erkekti. Tüm hastalarda COVID 19 kliniği tamamen yatıştıktan sonra trombositopeni gelişmişti ve trombositopeni esnasında COVID 19 PCR testleri negatifti. COVID 19 PCR pozitifliğinden sonra ortalama 23. günde trombositopeni gelişmişti. Etyolojik açıdan yapılan tüm testlerde 5 olguda trombositopeni açıklayacak bir bulgu yoktu. 1 olgu takibinde sistemik lupus eritematozus tanısı aldı. Olgulardan ikisi daha önce immün trombositopeni (ITP) tanısı almış ve remisyonda (trombosit sayımı >100x109/L) hastalardı. Hastalardaki bu trombositopeninin immün kökenli olabileceği düşünüldü ve dördüne IVIG tedavisi verildi. Bu tedaviye geçici yanıt elde edildi; hastalar 5-25 gün arasında tekrar relaps oldular ve 1mg/kg/gün dozunda metilprednizolon aldılar. Bir hastaya ilk basamak olarak metilprednizolon tedavisi verildi. Steroid tedavisine tüm hastalarda yanıt görüldü. Beş numaralı eski ITP tanılı hastaya steroid tedavisinin yan etkileri nedeniyle eltrombopag başlandı. Bir hastanın trombosit sayımı 30x109/L üzerinde olduğu için tedavisiz izlendi ve takipte stabil bir seyir görüldü. Hastaların klinik özellikleri ve seyirleri Tablo 1'de görülmektedir.

Tartışma: Ağır trombositopeni COVİD-19 seyrinde kötü prognostik faktör olarak bilinmektedir (6). Mikrovasküler trombüs ağır vakalarda trombosit tüketiminden sorumlu olabilir. ITP tüketim trombositopenisinden farklı bir antite olarak hastalığın farklı evrelerinde gelişebilir. SARS-CoV-2'nin otoreaktif B hücrelerini uyarması ve ardından trombosit glikoproteinlerine karşı otoantikor gelişmesi ITP gelişimine neden olabilir (7). Literatürdeki COVİD-19 ilişkili trombositopeni vakalarının çoğunda trombositopeni; COVİD-19 PCR pozitifliği saptandıktan sonraki ilk 10 günde veya ağır COVİD-19 enfeksiyonu seyrinde görülmüştür (8-9). Tedavi sonrası ITP gelişen çok az vaka vardır (10). IVIG, hızlı yanıt alınmak istenen vakalarda ilk tedavi seçeneği olarak kullanılabilir. Yanıt alınamayan vakalarda kortikosteroidler ve trombopoetin reseptör agonistleri kullanılabilir. COVİD-19 sonrası gelişen ITP ile ilgili veriler sınırlıdır. COVİD-19 enfeksiyonu geçiren hastaların takiplerinde trombositopeni gelişimi açısından dikkatli olunmalıdır. ITP ile takipli hastalarda relaps gelişebileceği akılda bulundurulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: COVİD-19, immun trombositopeni.

Kaynaklar

1. 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.
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- 13.
3. Guan W-J, Ni Z-Y, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. N Engl J Med. 2020; 382: 1708– 20.
4. Fan BE, Chong VCL, Chan SSW, et al. Hematologic parameters in patients with COVID-19 infection. AJH. 2020; 95:131.
5. Xu P, Zhou Q, Xu J. Mechanism of thrombocytopenia in COVID-19 patients. Ann Hematol. 2020; 99:1-4
6. Yang X, Yang Q, Wang Y, et al. Thrombocytopenia and its association with mortality in patients with COVID-19. J Thromb Haemost. 2020; 18:1469-72.

7. Zhao J, Yuan Q, Wang H, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019. Clin Infect Dis 2020; 71:2027-34
8. Bhattacharjee S, Banerjee M. Immune thrombocytopenia secondary to COVID-19: a systematic review. SN Comprehensive Clinical Medicine. 2020; 2:2048–58
9. Murt A, Eskazan AE, Yılmaz U, et all. COVID-19 presenting with immune thrombocytopenia: a case report and review of the literatüre. J Med Virol. 2020; 10:1002
10. Chen W, Yang B, Li Z, et all.. Sudden severe thrombocytopenia in a patient in the recovery stage of COVID-19. Lancet Hematol. 2020;7:624

Tablo 1: Hastaların klinik özellikleri

Hasta No	Yaş	Cinsiyet	COVID tanısıyla trombositopeni saptanması arasındaki gün sayısı	Tanıda trombosit sayısı (x10⁹/L)	IVIG/tedavi başlangıcından sonraki yanıt günü	IVIG sonrası relaps zamanı	Metilprednizolon/tedavi başlangıcından sonraki yanıt günü	Son trombosit sayımı (x109/L)	Tedavi durumu
1	38	K	21	3	+/3	10. gün	+/5	144	Metilprednisolon 1 hafta önce kesildi
2	61	K	20	2	+/3	25. gün	+/5	136	Metilprednisolon 40 mg alıyor.
3	82	E	24	69	-	-	-	64	-
4	58	K	52	16	-	-	+/4	67	Metilprednisolon 16 mg alıyor
5	37	K	10	22	+/6	5. gün	+/9	180	Eltrombopag 25 mg 1x1 alıyor
6	58	K	15	9	+/6	7. gün	+/3	246	Metilprednisolon 16 mg alıyor

*Eski ITP (immün trombositopeni) tanılı hastalar IVIg dozu: 400 mg/kg/gün/5 gün, metil prednizolon başlangıç dozu: 1mg/kg/gün

Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

P-102 Referans Numarası: 283

DOWN SENDROMLU HASTADA GELİŞEN MULTİPLE MYELOM

Evren Özdemir, Selda Kahraman

Medicana International İzmir Hastanesi

Down sendromu (DS), trizomi 21 nedeniyle oluşan ve zihinsel gerilikle karakterize genetik bir hastalıktır. Down sendromlu yenidoğanların %3-10'unda geçici myeloproliferatif hastalık gelişebilmekte; çocuk hastalarda normal popülasyona göre, akut megakaryoblastik lösemi riski 500 kat, akut lenfoblastik lösemi riski 20 kat artmaktadır. Bu sendromda çeşitli solid organ tümörleri daha az sıklıkla da olsa bildirilmiştir. Literatürde DS ile multipl myelom (MM) birlikteliğini gösteren vaka bulunmamaktadır. 43 yaşında DS'lu bir hastada gelişen ve akut böbrek yetmezliği (ABY) ile başvuran, Ig G-kappa tipi MM vakası sunulacaktır.

Vaka: 43 yaşında erkek hasta, 2 hafta önce ortaya çıkan yürüyememe, halsizlik, iştahsızlık, bulantı, kusma ve genel durum bozukluğu yakınmaları ile gittiği dış merkezde saptanan ABY, anemi ve hiperkalsemi tablosu nedeniyle kliniğimize başvurdu.

Özgeçmişinde DS dışında herhangi bir hastalığı yada ilaç kullanım öyküsü yoktu.

Fizik muayenede, DS fenotipik özellikleri mevcuttu. Tekerlekli sandalyede, ECOG PS 3, periferik lenfadenopatisi ve hapatosplenomagalisi yoktu, solunum ve kardiyavasküler sistem bakıları olağandı.

Laboratuvarda, hb 7.2 g/dl, sedimentasyon 140 mm/saat, kreatinin 3.5 mg/dl, kalsiyum 12.9 mg/dl, ürik asit 13.2 mg/dl, total protein 9.5 g/dl, albumin 3.5 g/dl, IgG 5963 mg/dl, serum serbest kappa 1360 mg/l, lambda 39 mg/l, serum immunofiksasyon elektroferezi IgG-kappa tipi monoklonal gammapati saptandı. Kemik surveyde belirgin bir litik lezyon izlenmedi. Kemik İliği aspirasyon ve biyopsisinde kappa, CD38 ve CD138 pozitif diffüz plazma hücre infiltrasyonu izlendi.

Hastaya siklofosfamid- bortezomib- deksametazon (VCD) tedavisi başlandı, dozu ayarlanmış zoledronik asit tedavisi verildi. Metabolik asidoz, hiperkalsemi ve üremisi olan hasta hemodiyaliz programına alındı. 3 kür VCD tedavisi verilen hastada parsiyel yanıt elde edilmiş olup, haftada 3 gün hemodiyalize girmeye devam etmektedir. Hastanın VCD tedavisine devam edilmektedir.

Tartışma. DS seyrinde özellikle çocukluk çağında akut lösemi gelişimi iyi bilinen bir klinik tablodur ve genellikle tedaviye dirençli seyretmektedir. Ancak bu sendromun seyrinde diğer hematolojik malignitelerin gelişimi hakkında yeterince bilgi yoktur. Belki de bu durum DS'lu hastaların daha erken yaşlarda kaybedilmeleri ile ilgili olabilir. Vakamız, DS ve MM birlikteliğini gösteren ilk vaka olup literatüre katkı sağlayacaktır. DS seyrinde MM gelişimine neden olan genetik faktörlerin ortaya çıkartılması için ayrıntılı laboratuvar araştırmalarına ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Down Sendromu, Multiple Myelom

Erişkin Akut Lösemiler

P-103 Referans Numarası: 209

AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİDE KEMİK İLİĞİ NEKROZU: OLGU SUNUMU

Melike Nur Ünal[1], Demet Kiper Ünal[2], Tuğba Çetintepe[2], Betül Bolat Küçükzeybek[3], Şerife Solmaz[2], Bahriye Payzın[2]

[1]İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği;
[2]İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Kliniği;
[3]İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Anabilim Dalı

Giriş: Kemik iliği nekrozu (KİN), eozinofilik amorf zeminde yer alan nekrotik hücrelerin varlığında meduller infarktüsün görüldüğü ve kortikal kemiğin sağlam kaldığı klinikopatolojik bir antitedir (1). Başvuru sırasında seyrek görülürken, daha çok otopsi sonucu olarak bildirilmiştir (2). Prevalansı %0.3 ile %37 arasında değişken olup, sağ kalanlarda prevalans düşüktür (3-5). Maligniteler, özellikle hematolojik neopaziler, en sık KİN nedenidir. Hematolojik maligniteler içerisinde en sık akut lenfoblastik lösemide (ALL) görülmektedir (6). Klinik olarak kötü seyirli, yorgunluk, kemik ağrıları, ateş, anemi, trombositopeni, lökopeni veya lökositoz, koagülopati, yüksek LDH düzeyi ve/veya hiperkalsemi bulguları görülür (7).Tanı kemik iliği aspiratları veya biyopsiyle konur. Sunulmakta olan hasta, tanı sürecinde yapılan ilk kemik iliği biyopsisinde hücrelerin tamamının nekrotik görünümde olması ile KİN saptanan bir ALL olgusudur.

Olgu: Bilinen kalp yetmezliği ve hipertansiton tanıları olan 42 yaşındaki erkek hasta bel ağrısı ile merkezimiz acil servisine başvurdu. Akut böbrek yetmezliği tanısı ile hemodiyaliz uygulanan hastada ateş ve pansitopeni gelişti. Fizik bakısında patolojik lap, hepatosplenomegali yoktu. Akciğer enfeksiyonu bulunan hastada başvuru sırasında:Lökosit:5.13x 10^9/l, Nötrofil:2.68x10^9/l, Hgb:10.7 g/dl, Hct: %31.5, Trombosit:127x10^9/l, LDH:539 u/l (N:0-250), AF:185 u/l (N:40-150), Total Bilirubin:0.81 mg/dl, CRP:337mg/L (N:<5), ESH: 94mm/h, folat:2.8ng/ml (N:>5.4), Vitamin B12:398 pg/ml (N:210-900), ferritin: 5607ug/l (N:22-320), fibrinojen:1304 mg/dl (N:200-400), D-Dimer:646 ug/l (N:<243), PZ, INR, aPTZ normal, olarak saptandı. Periferik yaymada %38 PMN, %56 lenfosit, %6 monosit, normoblastlar, nadir gözyaşı hücresi, seyrek trombosit izlendi. İlk kemik iliği aspirasyon-biyopsisi (KİB) dry-tap idi. İkincisinde zeminde yoğun amorf eozinofilik materyal üzerinde mononükleer hücreler izlendi (Şekil 1,2). Patolojik değerlendirmede hipersellüler ilik (%95), mevcut sellüleriteyi sağlayan hücrelerin tamamı nekrotik görüldü. CD3(-), CD38(-), MPO(-), Glikoforin A(-), CD99(-), TdT(+),CD10(+) saptandı. İkinci KİB'de, neredeyse tümünde nekrotik süreç izlendi. Pansitokeratin (-), CD3 (-) CD5(-) CD20(+), CD38 (-) CD10 diffüz(+), BCL2(+) MPO(-) CD117(-), CD34(+) CD79a, Pax5 ve TdT suboptimal boyanma gösterdi (Şekil 3,4). Bu özellikleri ile ALL infiltrasyonu ile uyumlu değerlendirildi. t (9:22) p210 ve p190 negatif sonuçlandı. Akım sitometride materyal yetersizliği nedeniyle sonuç elde edilemedi. Hastaya B prekürsör ALL tanısı ile başlanan BFM IA protokolü ile tam hematolojik remisyon elde edildi. Kontrol KİB'de CD3, CD20, CD79a, Pax5, TdT, MPO, CD34 uygulandı ve mevcut alanlarda neoplastik tutulum izlenmedi. Hasta uygulanan BFM IB protokolünden sonra tam remisyon devam ederek şu sırada BFM IC protokolünü almaktadır.

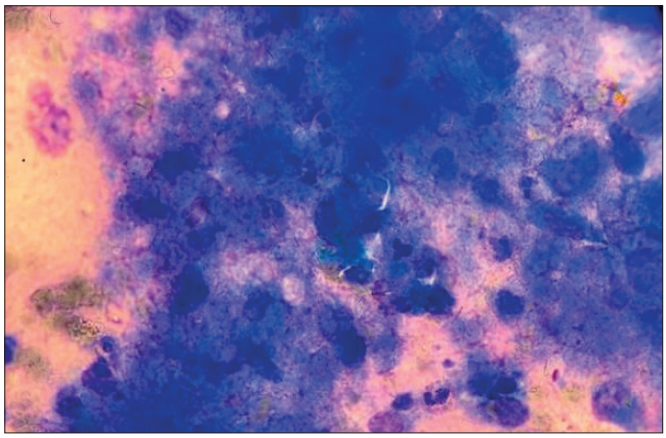
Tartışma ve sonuç: Kemik iliği nekrozu kötü prognozlu nadir görülen bir patoloji olup tedavisi altta yatan primer nedenin sağaltımıyla sağlanabilmektedir. Altta yatan neden yaklaşık %90 olasılıkla malign süreçler olup en çok hematolojik neoplazilerle birlikte görülmektedir (8). ALL de KİN

bildirilen en büyük seride 25 olgu bildirilmiştir (9). Bir ile beş arasında KİN saptanan ALL olgusunun bulunduğu az sayıda olgu sunumu bulunmaktadır (1,10). KİN saptanan ALL olgularında olmayanlara göre daha düşük ortanca hastalıksız sağkalım ve olaysız sağkalım bildirilmiştir (sırasıyla 59.5 ve 55 ay, 49.2 ve 48.2 ay) (9). Bu olgu üzerinde görüldüğü gibi klinik ve laboratuvar bulguları spesifik olmasa da nedeni bilinmeyen ateş, ciddi lokalize ya da generalize kemik ağrısı, yeni gelişen sitopeni tablosu halinde primer malignite tanısı olmasa bile KİN tanısı akılda tutulmalı, saptanması halinde ivedilikle hematolojik malignite taraması yapılması gerektiği kanısındayız.

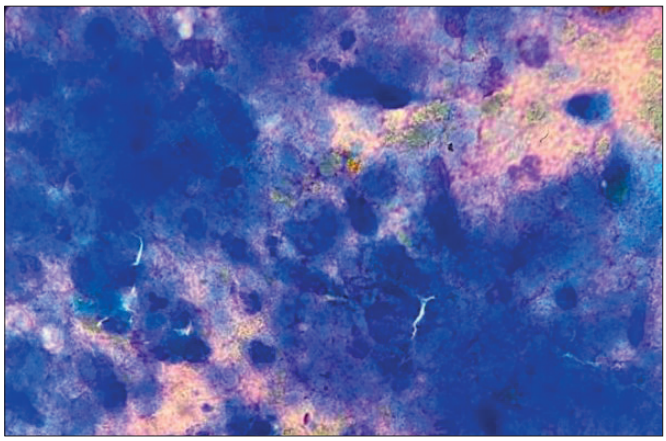
Anahtar Kelimeler: Kemik iliği nekrozu, akut lenfoblastik lösemi

Kaynaklar

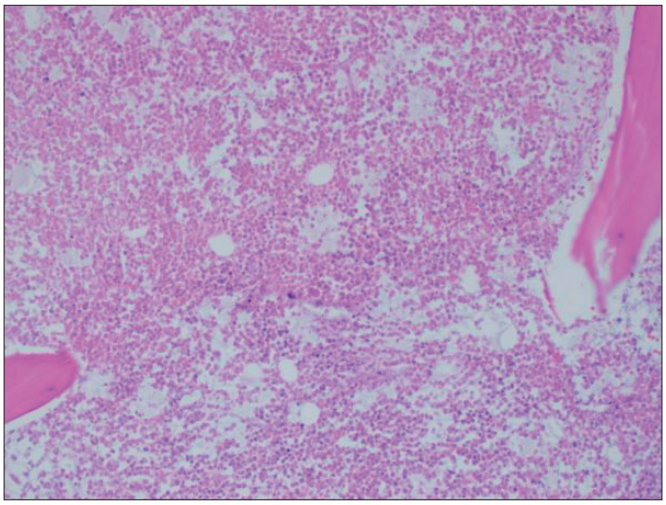
1. Paydas S, Ergin M, Baslamisli F, et al. Bone marrow necrosis: clinicopathologic analysis of 20 cases and review of the literature. Am J Hematol. 70(4):300–305, 2002.
2. Forrest DL, Mack BJ, Nevill TJ, Couban SH, Zayed E, Foyle A. Bone marrow necrosis in adult acute leukemia and non-Hodgkin's lymphoma. Leuk Lymphoma. 38(5–6):627–632, 2000.
3. J. F. Kiraly and M. S. Wheby, "Bone marrow necrosis,", American Journal of Medicine, vol. 60, no. 3, pp. 361–368, 1976.
4. M. J. Norgard, J. T. Carpenter, and M. E. Conrad, "Bone marrow necrosis and degeneration," Archives of internal Medicine, vol. 139, no. 8, pp. 905–911, 1979.
5. A. M. Jassens, F. C. Offner, and W. Z. Van Hove, "Bone marrow necrosis," Cancer, vol. 88, pp. 1769–1780, 2000.
6. El Hachem G. Bone Marrow Necrosis: n Unusual Misdiagnosed Serious Complication. Int J Blood Res Disord 4:026, 2017.
7. Janssens AM, Offner FC, Van Hove WZ. Bone marrow necrosis. Cancer. 2000;88(8):1769–80.
8. Cabral TCS, Fernandes CM,Lage LAC, Zebrini MC, Pereria. Bone Marrow Necrosis. J. Bras. Patol. Med. Lab. 52 (3) • May-Jun 2016 .
9. Badar T, Shetty A, Bueso-Ramos C, Cortes J, Bone marrownecrosis in acute leukemia: clinical characteristic and outcome. Am J Hematol. 2015;90(9):769–73.
10. Khoshnaw NS, Muhealdeen DN. Bone marrow necrosis in an adult patient with precursor B-cell acute lymphoblastic leukaemia at the time of presentation. BMJ Case Rep. 2014



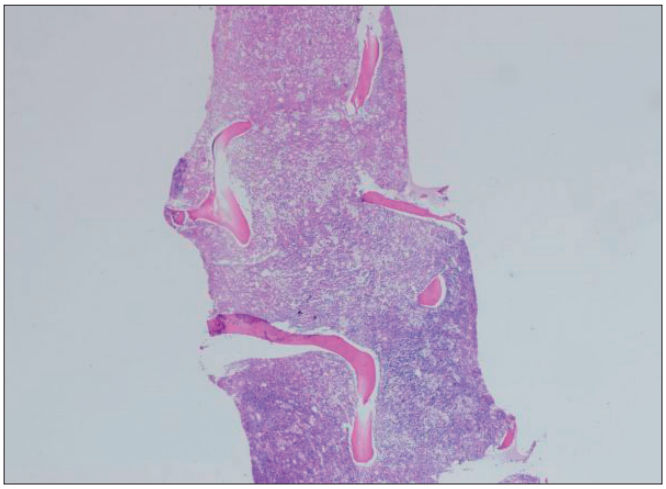
Şekil 1. Aspirasyonda nekroz alanları



Şekil 2. Aspirasyonda nekroz alanları



Şekil 3. Biyopside nekroz alanları



Şekil 4. Biyopside nekroz alanları

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-104 Referans Numarası: 44

HODGKİN LENFOMADA TANI ANI LENFOSİT DÜZEYİ: EVRE GÖSTERGESİ OLABİLİR Mİ?

Hasan Goze, Tahir Alper Cınlı, İstemi Serin, Osman Yokuş

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

Giriş: Standart risk sınıflandırma sistemlerinin ve etkili tedavi yaklaşımlarının varlığına rağmen, ileri evre Hodgkin lenfomaların (HL) %34 ila %37'si nüks veya progresyon gösterir. Çalışmamızdaki amacımız başlangıç lenfosit sayısı ile evre arasındaki ilişkiyi ortaya koymak ve prognoza etkilerini incelemekti. İleri evre hastalarda, kanıtlanmış olan tanı anı lenfosit sayısı prognozu erken evrede de göstermesi açısından önemli bir faktör olabilir. Yöntemler: Çalışmamıza Ocak 2010-Eylül 2020 tarihleri arasında hastanemizde HL tanısı alan 190 hasta dahil edildi. HL alt tipleri, tanı evreleri, bulky veya mediastinal kitle varlığı, tutulum alanları ile hastaların yaş ve cinsiyet gibi demografik verileri kaydedildi. Çalışmanın ana hipotezi olan lenfosit düzeyi ile evre arasındaki ilişkiyi ortaya koymak için yapılan istatistiksel analizde bir cut-off elde etmek amaçlanmıştır. Bulgular: Değerlendirilen 190 hastanın 77'si (%40,5) kadın, 113'ü (%59,5) erkekti. Çalışmamızın hipotezi olan lenfosit düzeyi ve evre ilişkisi açısından bir cut-off elde etmek için; 2380 / mm3 ve altı bir değerin, %86,44 duyarlılık ve %33,3 özgüllük ile evre 3-4 hastalık ile ilişkili olduğu bulundu (AUC: 0,613 (0,539-0,682), p <0,007). Sonuç: Bu sonuç, evreleme amacıyla kullanılan geleneksel görüntüleme yöntemleri ile birlikte geliştirilebilir; farklı çalışmalar, evreleme ve özellikle ileri evre hastalıkların yüksek duyarlılıkla teşhisine ışık tutabilir.

Anahtar Kelimeler: Hodgkin lenfoma, evre, lenfosit, prognoz

Kaynaklar

1. Amraee A, Evazi MR, Shakeri M, et al. Efficacy of nivolumab as checkpoint inhibitor drug on survival rate of patients with relapsed/refractory classical Hodgkin lymphoma: a meta-analysis of prospective clinical study. Clin Transl Oncol. 2019;21:1093-1103.
2. Kaseb H, Babiker HM. Hodgkin Lymphoma. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; June 30, 2021.
3. Hoppe RT, Advani RH, Ai WZ, et al. Hodgkin Lymphoma, Version 2.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2020;18:755-781.
4. Hasenclever D, Diehl V. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's Disease. N Engl J Med. 1998;339:1506-1514.
5. Koh YW, Kang HJ, Park C, et al. Prognostic significance of the ratio of absolute neutro-phil count to absolute lymphocyte count in classic Hodgkin lymphoma. Am J Clin Pathol. 2012;138:846-854.

Tablo 1: Evre düzeyleri ile nicel değişkenlerin karşılaştılması

	EVRE	Mean	Std. Deviation	T	p
Yaş	Evre 1-2	41,2639	14,88547	-0,64	0,523
	Evre 3-4	42,7627	16,11745		
Tanı Anı HGB	Evre 1-2	13,1139	2,04611	5,416	<0,001*
	Evre 3-4	11,378	2,19997		
Tanı Anı ALBÜMİN	Evre 1-2	4,2101	0,51104	3,903	<0,001*
	Evre 3-4	3,8612	0,70014		
Tanı Anı WBC	Evre 1-2	9575,556	4894,11486	0,032	0,974
	Evre 3-4	9550,034	5913,69011		
Tanı Anı LENFOSİT	Evre 1-2	2030	945,62894	2,596	0,010*
	Evre 3-4	1678,305	880,93317		
Tanı Anı SED	Evre 1-2	35	30,64761	-4,229	<0,001*
	Evre 3-4	58,4063	35,06012		
Tanı Anı LDH	Evre 1-2	209,2	74,60575	-2,521	0,013*
	Evre 3-4	241,0684	96,92805		

Tablo 2: Lenfosit bakımından evrelerin tanımlanması (ROC analizi sonuçları)

	AUC(%95 CI)	SE	p	Cut-off
Altın standart: Görüntüleme ile evreleme	0,613(0,539-0,682)	0,042	0,007*	≤2380

İnfeksiyon ve Destek Tedaviler

P-105 Referans Numarası: 293

HHV-8 İLE EBV ENFEKSİYONUNUN BİRLİKTE GÖRÜLDÜĞÜ CASTLEMAN HASTALIĞI OLGUSU

Ünal Ataş[1], Ece Vural[1], Şule Asri[2], Haydar Adanır[3], Fadime Nurcan Alhan[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
[3]Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji ve Hepatoloji Bilim Dalı

Giriş: Anjiyofoliküler lenf nodu hiperplazisi olarak da bilinen Castleman Hastalığı (CH), ortak histopatolojik özellikleri olan heterojen bir lenfoproliferatif hastalıktır. Tek ve çok merkezli olarak ikiye ayrılan CH'nın çok merkezli formu da insan herpes virüsü 8 (HHV-8) pozitif ve negatifliğine göre ikiye ayrılmaktadır. HHV-8 ve insan bağışıklık yetmezliği virüsünün (HIV) CH ile ilişkileri daha iyi bilinse de Epstein-Barr virüsünün (EBV) CH'daki rolü net değildir. Bu yazıda HHV-8 ile EBV enfeksiyonu birlikte saptanan immünsüpresif genç bir olgudan bahsettik.

Olgu: İki yıl önce primer sklerozan kolanjit nedeni ile canlıdan karaciğer nakli olan ve pnömoni nedeni ile hastaneye yatırılan hasta tarafımıza giderek derinleşen sitopenileri nedeni ile danışıldı. Ek olarak kronik hepatit B nedeni ile tenofovir ile birlikte immünsüpresif olarak tacrolimus ve everelimus tedavisi alan hastanın yaklaşık bir aydır pnömoni tedavisi aldığı ve aralıklı ateş yüksekliği olduğu öğrenildi. Fizik muayenesinde anazarka tarzında ödemi, boyun ve aksiller bölgesinde 1 cm civarında lenfadenopatiler ve kot altında 6 cm civarında ele gelen dalak büyüklüğü bulguları mevcuttu. Yapılan laboratuvar tetkikleriyle ve periferik yayması ile sitopeni nedeni tespit edilemeyen hastaya kemik iliği biyopsisi yapıldı. İmmünsüpresif hastaya allta yatabilecek lenfoproliferatif hastalık ve diğer maligniteler açısından PET-BT görüntülemesi yapıldı. Boyutları 1-1.5 cm, SUVmax değerleri 2.4-6.5 arasında yaygın lenfadenopatiler ile hiperaktif, boyutları belirgin artmış dalak ve artmış kemik iliği aktivitesi dışında, plevral ve batın içi serbest sıvıların olduğu belirtildi. lenfoproliferatif hastalık ve TAFRO (Trombositopeni, anazarka tarzı ödem, ateş, kemik iliği retikülin fibrozu, organomegali) ön tanılarına yönelik lenf nodu biyopsisi yapıldı. Kemik iliği biyopsisinde hiperselülerite dışında ek bulgu saptanmayan hastanın lenf nodu materyali 'angiofolliküler lenfoid hiperplazi ile uyumlu'olarak raporlandı. Biyopsileri ikinci bir patolog tarafından incelenmeye gönderilen hastadan ek olarak daha önce EBV IgG pozitifliği, IgM negatifliği gözlense de EBV DNA düzeyi (PCR ile), yine dış merkezde HHV-8, interlökin-6 (IL-6) ve vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) gönderildi. Çok merkezli CH/TAFRO sendromu ön tanıları olan hastaya gönderilen tetkikleri beklenirken 1 mg/kg/gün metil prednizolon tedavisi başlandı. Genel durumu bozulan hasta yoğun bakım takibine alındı. Steroide rağmen derinleşen sitopeniler ile birlikte artan laktat dehidrogenaz ve ferritin düzeyi (35032 ng/ml) olması üzerine yapılan yeni kemik iliği aspirasyonunda hemofagositik hücreler saptandı. Hastaya endikasyon dışı onay ile yüksek doz IVIG tedavisi verildi. Hastanın dış merkezde yönledirilen lenf nodu patolojisi HHV-8 pozitif CH ile uyumlu geldi. EBV PCR düzeyi: 10487 kopya/ml tespit edilen hastanın eş zamanlı dış merkeze gönderilen HHV-8 ve IL-6 seviyeleri de yüksek saptandı. Hastaya Rituksimab ve Etoposit tedavisi planlanan hasta çoklu organ yetmezliği nedeni ile vefat etti.

Tartışma: CH'da B-hücreleri tarafından aşırı üretilen IL-6 ile birlikte VEGF'in hematopoez ve anjiyogenezi hızlandırması temel patofizyoloji olarak kabul edilmektedir. Literatürde genellikle immünsüpresif ve HHV-8 ile birlikteliğinden bahsedilen olgular ön planda iken, EBV ilişkili CH'dan oldukça nadir bahsedilmektedir. Saptadığımız kadarıyla, sunduğumuz olgu ilk defa hem HHV-8 hem de EBV enfeksiyonunun bir arada olduğu çok merkezli CH olgusuydu. Literatürde bu tarzda bir olgu olmaması geçirilmiş EBV enfeksiyonu serolojisine sahip ve/veya HHV-8 saptanan hastalardan PCR testi ile EBV enfeksiyonunun araştırılmamasından kaynaklı olabilir. Ayrıca olgumuz mevcut bulgular ile TAFRO tanı kriterlerini karşılamaktadır, ancak TAFRO sendromu genel olarak HHV-8 negatif (idiyopatik) çok merkezli CH ile birlikte tanımlanmaktadır. Mevcut durumlar ile olgumuzun oldukça farklı bir CH kliniğine sahip olduğunu söylemek uygun olacaktır.

Anahtar Kelimeler: Castleman Hastalığı, HHV-8, Epstein-Barr Virüs, TAFRO Sendromu

Kaynaklar

1. Oksenhendler E, Carcelain G, Aoki Y, Boulanger E, Maillard A, Clauvel JP, Agbalika F. High levels of human herpesvirus 8 viral load, human interleukin-6, interleukin-10, and C reactive protein correlate with exacerbation of multicentric castleman disease in HIV-infected patients. Blood. 2000;96(6):2069.
2. Gomes H, Huyett P, Laver N, Wein RO. A unique presentation of Epstein-Barr virus-associated Castleman's disease. Am J Otolaryngol. 2013 May-Jun;34(3):262-4.
3. Bhanvadia V, Shet T, Rao V, Epari S, Gujral S, Jain H, Bagal B, Sengar M. Multicentric Castleman's disease in India - Does EBV rather than HHV8 play a role? Indian J Pathol Microbiol. 2021 Apr-Jun;64(2):302-309.
4. Iwaki N, Fajgenbaum DC, Nabel CS, Gion Y, Kondo E, Kawano M, Masunari T, Yoshida I, Moro H, Nikkuni K, Takai K, Matsue K, Kurosawa M, Hagihara M, Saito A, Okamoto M, Yokota K, Hiraiwa S, Nakamura N, Nakao S, Yoshino T, Sato Y. Clinicopathologic analysis of TAFRO syndrome demonstrates a distinct subtype of HHV-8-negative multicentric Castleman disease. Am J Hematol. 2016;91(2):220.

İnfeksiyon ve Destek Tedaviler

P-106 Referans Numarası: 331

FEBRİL NÖTROPENİK HEMATOLOJİK MALİGNİTELİ HASTALARDA EMPİRİK GLİKOPEPTİD KULLANIMI: IDSA KILAVUZUNA UYGUNLUĞUNUN ANALİZİ

Cumali Yalçın[1], Fahir Özkalemkaş[1], Vildan Özkocaman[1], Tuba Ersal[1], İbrahim Ethem Pınar[1], Bedrettin Orhan[1], Ömer Candar[1], Halis Akalın[2], Rıdvan Ali[1]

[1]Bursa Uludağ Üniversitesi İç Hastalıkları Bilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı
[2]Bursa Uludağ Üniversitesi Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı

Giriş: Febril nötropeni, hematolojik malignite hastalarının yaklaşık %80'inde genellikle kemoterapi tedavisi sonrası görülen ciddi bir komplikasyondur. Geçmiş yıllarda patojen olarak gram negatif bakteriler daha sık saptanırken son yıllarda gram pozitif bakteriler daha fazla etken olarak görülmektedir. Bu nedenle gram pozitif bakterilere yönelik empirik antibiyoterapi kullanımı giderek daha çok önem kazanmıştır. Bu çalışmada empirik glikopeptid grubu antibiyotik kullanım endikasyonlarını ve tedavi sürelerini değerlendirmeyi amaçladık

Yöntem: Kliniğimizde Ocak 2020 ve Aralık 2020 tarihleri arasında yatırılarak empirik glikopeptid grubu antibiyotik tedavisi başlanan febril nötropenili hastalar retrospektif olarak değerlendirildi. Ateş, oral veya aksillar ölçümde bir kez 38.3 C'nin üzerinde olması veya en az 1 saat sürekli 38C'nin üzerinde seyretmesi şeklinde tanımlandı. Nötropeni ile nötrofil sayısının 500/mm^3 den az olması veya nötrofil düzeyi 500-1000/mm^3 arasında olup 48 saat içerisinde 500/mm^3 ün altına inmesi beklenen durumlar olarak ifade edildi. Empirik glikopeptid tedavi başlama endikasyonları Amerikan İnfeksiyon Hastalıkları Derneği (IDSA) tarafından 2010 yılında güncellenen Kanserli Nötropenik Hastalarda Antimikrobiyal Ajanların Kullanımına İlişkin Klinik Uygulama Kılavuzu'nda belirlenen 7 spesifik kritere göre belirlendi. Kültürde üremesi olmayan ile üreme olan hasta grupları arasında antibiyotik kullanım süreleri karşılaştırıldı. Kültürde üremesi olanlarda etken patojenler ve vankomisin direnci oranları değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmamıza dahil edilen 87 hastanın toplamda 102 febril nötropenik epizodu değerlendirildi. Ortanca yaş 51 (19-76) idi. Hastaların demografik verileri Tablo 1'de verilmiştir. IDSA kılavuzuna göre empirik glikopeptid antibiyotik kullanımı incelendiğinde en sık tedavi endikasyonu %52 (n=53) civarında deri veya yumuşak doku enfeksiyonu idi. İkinci sıklıkta ciddi mukozit varlığı izlenirken diğer tedavi endikasyonları Tablo 2'de verilmiştir. İki olguda uygun kriterlere göre empirik glikopeptid başlanmamış olup esas başlanma nedeninin uzamış ateş olduğu dikkati çekti. Glikopeptid antibiyotik kullanım süresi medyan 11 (2-22) gündü. Kültürde üremesi olan ve olmayan hasta grupları karşılaştırıldığında İki grup arasında antibiyotik kullanım süreleri açısından anlamlı fark saptanmadı. Ancak konsolidasyon tedavisi alan hastalar diğer hastalar ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha kısa antibiyotik kullanım süresine sahipti (p=0,017). Kateter ilişkili enfeksiyonu olan hastalarda antibiyotik kullanım süresi ciddi mukozit ve hemodinamik instabilite nedeniyle tedavi başlanan hastalar ile karşılaştırıldığında, kullanım süresinin kateter ilişkili grupta daha uzun olduğu istatiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,041/p=0,016)(Tablo 3). Kültürde üreme saptanan 23 hastanın 3 (%13)'ünde vankomisin direnci geliştiği gözlendi. Kültürde en sık üreyen patojenler ise enterokok ve stafilokok grubu bakterilerdi (Tablo 4).

Tartışma: Çalışmamızda glikopeptid antibiyotik kullanımının uygun endikasyonlar dahilinde başlandığı gözlendi. IDSA kılavuzunda gram pozitif etkene yönelik kesin kanıt bulunamaması halinde 3 gün içinde glikopeptid antibiyotiklerin kesilmesi önerilmektedir. Ancak en iyi kliniklerde bile gram pozitif bakteri üreme oranı %30'u aşmamaktadır. Çalışmamızda kültürde üreme olmayan hasta grubunda glikopeptid antibiyotiklerin kullanımının uzun olmasının nedeni hastaların klinik durumunda bozulma endişesi ile ilgili olabilir. Bu durum hekime güven sağlasa da uzun süre vankomisin kullanımının vankomisin dirençli enterokokların (VRE) gelişimine katkı sağladığı da göz önünde bulundurulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Febril nötropeni, vankomisin, lösemi

Kaynaklar

1. Klastersky J. Management of fever in neutropenic patients with different risks of complications. Clin Infect Dis 2004; 39(Suppl. 1): S32–S37.
2. Virizuela JA, Carratalà J, Aguado JM, Vicente D, Salavert M, Ruiz M, et al. Management of infection and febrile neutropenia in patients with solid cancer. Clin Transl Oncol 2016;18:557-70.
3. Wisplinghoff H, Seifert H, Wenzel RP, et al. Current trends in the epidemiology of nosocomial bloodstream infections in patients with hematological malignancies and solid neoplasms in hospitals in the United States. Clin Infect Dis 2003; 36: 1103–1110.
4. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of america. Clin Infect Dis 2011; 52:e56.

Tablo 1: Hastaların demografik verileri

HASTA SAYISI	n=87
Cinsiyet	
Erkek	37
Kadın	50
Medyan yaş	51 (19-71)
Medyan glikopeptid kullanımı (gün)	11 (2-22)
Tanı	
Akut Myeloid Lösemi	39
Akut Lenfoid Lösemi	19
Lenfoma	15
Multple Myelom	10
Myelodisplatik Sendrom	2
Kronik Myeloid Lösemi	1
Bifenotipik Lösemi	1

Tablo 2: Empirik glikopeptid antibiyotik kullanım endikasyonları

Endikasyonlar	n=102
Herhangi bir bölgede deri veya yumuşak doku enfeksiyonu	53
Eğer flurokinolon profilaksisi verilmişse ve seftazidim ampirik tedavi olarak kullanılmışsa ağır mukozit varlığı	17
Hemodinamik instabilite veya diğer ağır sepsis bulguları	15
Nihai tanımlama ve duyarlılık testi yapılmadan önce Gram pozitif bakteriler için pozitif kan kültürü	8
Radyografik olarak belgelenmiş pnömoni	4
Klinik açıdan şüpheli ciddi kateter ilişkili enfeksiyon (örn; kateter giriş/çıkış bölgesi çevresinde selülit ve kateter ile yapılan infüzyonla gözlenen üşüme veya rigorlar)	3
Metisiline dirençli Staphylococcus aureus, vankomisine dirençli enterokoklar veya penisiline dirençli Streptococcus pneumoniae ile kolonizasyon	0
Diğer (uzamış ateş)	2

Tablo 3: Kateter İlişkili Hasta Grubunda Tedavi Süresinin Diğer Gruplar İle Karşılaştırılması

Kateter ilişkili	Deri ve yumuşak doku	*p=0.191*
Kateter ilişkili	Ciddi mukozit	*p=0.041*
Kateter ilişkili	Hemodinamik instabilite	*p=0.016*
Kateter ilişkili	Kültürde gram+ sinyal	*p=0.406*
Kateter ilişkili	Radyolojik pnömoni	*p=0.194*
Kateter ilişkili	Diğer	*p=0.125*

İstatistik analizi Oneway Anova Post-Hoc Tukey Testi ile yapıldı.

Tablo 4: Kültürde üreyen patojen bakteriler

Etken	n=23
Enterococcus faecium	7
Enterococcus spp	2
Enterococcus faecalis	1
Staphylococcus aureus	4
Staphylococcus hominis	3
Staphylococcus epidermidis	3
Staphylococcus haemolyticus	1
Koagülaz negatif stafilokok	1
Lactobacillus rhamnosus	1

Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi

P-107 Referans Numarası: 175

TTP HASTALARININ KLİNİK, LABORATUVAR ÖZELLİKLERİ VE TEDAVİ TÖNTEMLERİNİN İNCELENMESİ, TEK MERKEZ DENEYİMİ

Merve Gökçen Polat[1], Ayfer Gedük[1], Serkan Ünal[1], Sinan Mersin[1], Kemal Aygün[1], Emel Merve Yenihayat[1], Hayrunnisa Albayrak[1], Haşim Atakan Erol[1], Metin Ergül[2], Necmi Eren[2], Özgür Mehtap[1], Pınar Tarkun[1], Abdullah Hacıhanifioğlu[1]

[1]Kocaeli Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi, hematoloji Bilim Dalı
[2]Kocaeli Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi, Nefroloji Bilim Dalı

Giriş: TTP, mikrovasküler trombüslere bağlı organ hasarına neden olan, trombositopeni ve mikroanjiyopatik hemolitik anemi (MAHA) ile karakterize hayatı tehdit eden, nadir görülen hematolojik acil bir hastalıktır (1-2). Hastalığın klasik pentadı hastaların sadece %5'inde görülür. Tanı, ADAMTS13 aktivitesinin ciddi eksikliği (<%10) ile doğrulanır. Standart tedavisi plazmaferez ve immünsupresif tedavilerdir. Son yıllarda tedavinin erken başlanması ile ölüm oranları %95'den %25'in altına inmiştir (3).

Gereç ve Yöntem: 2011 ve 2021 yılları arasında MAHA bulgularıyla başvuran, ADAMTS13 aktivitesi <%10 saptanarak merkezimizde takip edilen 24 TTP hastasının geçmişe dönük verileri analiz edildi. Hastaların demografik, klinik, laboratuvar parametreleri, aldıkları tedaviler ve aralarındaki ilişki değerlendirildi.

Bulgular: Hastaların medyan takip süresi 8,5 (0-104) ay, medyan yaşı 34 (21-70) saptandı. Hastaların 15'i (%62,5) kadındı. Hastaların 7'sinde (%29,2) ek hastalık mevcuttu. (2 hashimoto, 1 FMF, 1 SLE, 1 DM, 1 Ankilozan Spondilit, 1 Epilepsi) hastaların 5'inde (%20,8) ek otoimmün hastalık vardı. Hastaların 9'unda (%37,5) ilaç (solvent maruziyeti, tetanoz aşısı, omalizumab, 2 hastada analjezik, uyuşturucu madde) anamnezi vardı. Gebeliğe bağlı TTP 2 hastada (%8,3) mevcuttu. Tanı anındaki laboratuvar ve klinik özellikleri Tablo 1 ve 2'de özetlenmiştir. Hastalar medyan 16 (3-38) seans plazmafereze alındı. Medyan 1(1-2) volüm TDP kullanıldı. Hastaların 11'inde (%45,8) plazmaferezde kullanılan volüm sayısı artırıldı. Hastaların 23'üne (%95) 1 mg /kg dozunda kortikosteroid verildi. Kortikosteroid tedavisi bir hastada psikotik yan etki nedeniyle durduruldu. Hastaların 7'sinde (%29,2) beş günden önce LDH seviyeleri normale döndü. Hastaların 16'sında (%66,7) beş günden önce trombosit sayısı 50000'in üzerine çıktı. Hastaların 14'ünde (%58,3) beş günden daha kısa sürede platelet sayısı 100000'in üzerindeydi. Hastaların 6'sı (%25) plazmaferez ve steroid tedavisine dirençliydi. 4 (%29,2) hastada TTP alevlenmesi vardı Toplam 5 hastada (%20,8) nüks izlendi. Hastaların 13'ü (%54,1) erken dönemde rituksimab tedavisi aldı. Ayrıca nüks eden 3 (%12,5) hastaya rituksimab verildi. Rituksimab alanlarda nüks oranı %7,7 iken almayanlarda bu oran %36,4 tü. (p =0,142).Bir hasta plazmaferez tedavisi devam ederken yoğun bakım ihtiyacı gelişerek erken dönemde öldü. Diğer tüm hastalarda remisyon sağlandı. Yaptığımız Korelasyon Analizinde hastaların klinik özellikleri, laboratuvar verileri ve yaş arasındaki ilişki Tablo 3'de belirtildi.

Tartışma: Çalışmamızda hastaların %75'inde MAHA, trombositpeni ve nörolojik bulgu üçlüsü vardı. Klasik pentat ise sadece 1 hastada görüldü. Ridolfi ve ark'nın yaptığı çalışmada da bu üç bulgunun TTP tanısından şüphelenilmesinde güçlü bir kanıt oluşturduğu ifade edilmiştir (4). Son zamanlarda yapılan kohort gözlemsel çalışmaları ve Faz 2 çalışmalarında erken dönemde verilen rituksimabın, relapsı önlemede başarılı olduğu ileri sürülmüştür (5,6). Çalışmamızda da rıtuksimab alan hastalarda nüks oranı göreceli olarak daha düşük saptanmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bu durumun hasta sayımızın az olmasından kaynaklandığını düşündük. Ayrıca rituksimabın, ADAMTS13 aktivite düzeyi <%10 olan hastalarda erken dönemde verilmesine ilişkin öneriler güncel kılavuzlarda yerini almıştır (7). Bu bilgiler doğrultusunda son 1 yıl içerisinde 3 hastamıza alevlenme ya da refrakter hastalık olmaksızın erken dönemde rituksimab verildi. Takip süremizce tedaviye direnç, alevlenme ya da nüks izlenmedi. Uzun dönem sonuçlarını takip edeceğiz.

Anahtar Kelimeler: TTP, Plazmaferez, Rituksimab

Kaynaklar

1. Nunez Zuno JA, Bhimji SS. Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. StatPearls, NCBI Bookshelf. Bethesda, National Institutes of Health, 2017.
2. Iqbal S, Zaidi SZ, Motabi IH, Alshehry NF, AlGhamdi MS, Khan Tailor IK. Thrombotic thrombocytopenic purpura - analysis of clinical features, laboratory characteristics and therapeutic outcome of 24 patients treated at a tertiary care center in Saudi Arabia. Pak J Med Sci 2016;32:1494-1499.
3. George JN. How I treat patients with thrombotic thrombocytopenic purpura: 2010. Blood 2010;116:4060-9.
4. Ridolfi RL, Bell WR. Thrombotic thrombocytopenic purpura: Report of 25 cases and review of the literature. Medicine. 1981;60(6):413–428.
5. Scully M., McDonald V., Cavenagh J., Hunt BJ, Longair I., Cohen H., Machin SJ Akut edinilmiş trombotik trombositopenik purpurada plazma değişimi ile rituksimabın güvenliği ve etkinliğine ilişkin bir faz 2 çalışması. Kan. 2011; 118 :1746-1753. doi: 10.1182/kan-2011-03-341131.
6. Sayfa EE, Kremer Hovinga JA, Terrell DR, Vesely SK, George JN Rituximab, trombotik trombositopenik purpuralı hastalarda nüks riskini azaltır. Kan. 2016; 127:3092–3094. doi: 10.1182/kan-2016-03-703827
7. Zheng, X. Long, et al. "ISTH guidelines for the diagnosis of thrombotic thrombocytopenic purpura." Journal of Thrombosis and Haemostasis 18.10 (2020): 2486-2495.

Tablo 1: Başvurudaki Laboratuvar Sonuçları

	Ortalama±SD	*Normal referans değerler*
Hemoglobin	7,8±2,202 g/dl	12-16 g/dl
Lökosit	10026±3564 x106/L	4-10x109/L
Nötrofil	7255±3085 x106/L	1,47-7,34X109/l
Trombosit	15747±3486 x106/L	150-400x109/L
LDH	1298±753 U/L	<248 U/L
İndirekt bilirubin	3±3,8 mg/dl	0,1-0,7 mg/dl
CRP	26± 42 mg/L	<5 mg/L
Sedimantasyon	41±32 mm/sa	
Üre/kreatinin	65± 58 /1±0,6 mg/dl	16-48 /0,5-0,9 mg/dl
Retikülosit	4,1±1,6x106 u/L	0,5-1,5 u/L
D-dimer	1,5±1,9 mcg/mL	0-0,5 mcg/ml
Fibrinojen	3,6±1,6 g/L	2-4 g/L
ADAMTS13 Aktivitesi	0,9±1 %IU/ml	40-130%IU/ml
ADAMTS13 İnhibitör	69±51 U/mL	>12 U/ml

Tablo 2: Başvurudaki Klinik Özellikler

	n	*%*
Ateş	6	25
Renal Yetmezlik	7	29,2
Nörolojik Bulgular	18	75
Bilinç Değişikliği	8	33
Serebrovasküler Olay	5	20
Konvülsiyon	6	25
Baş Ağrısı	11	45
Baş Dönmesi	7	29,2
Diplopi	4	16,6
Senkop	3	12,5
Kanama	16	66,6
Hematüri	13	54,1
Proteinüri	8	33
ANA Pozitif	4	16,6
Plasmic skor		
Düşük Risk	1	4,1
Orta Risk	6	25
Yüksek Risk	17	70,8

Tablo 3. klinik Özellikler ve Laboratuar Verileri Arasındaki İlişki

		Yaş	Tanı LDH	Tanı Platelet Sayısı	Plazmaferez Seans Sayısı	Plasmic Skor	Adamts 13 Aktivitesi	Adamts 13 İnhibitör
Yaş	rho	1,000						
	p*	.						
Tanı LDH	rho	-,182	1,000					
	p	,406	.					
Tanı Platelet	rho	,045	-,276	1,000				
	p	,837	,203	.				
Plazmaferez Seans Sayısı	rho	-,076	,177	**-,532**	1,000			
	p	,735	,431	**,011**	.			
Plazmic Skor	rho	-,134	-,206	-,066	,122	1,000		
	p	,541	,345	,763	,589	.		
Adamts13 Aktivitesi	rho	,168	**-,505**	**,464**	-,284	,079	1,000	
	p	,466	**,020**	**,034**	,224	,735	.	
Adamts13 İnhibitör	rho	**-,502**	**,488**	-,351	**,580**	,081	-,278	1,000
	p	**,020**	**,025**	,119	**,007**	,727	,222	.

• P<0,05 istatiksiksel anlamlıdır.

■ Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları

P-108 Referans Numarası: 262

DOĞUM SONRASI DURDURULAMAYAN KANAMADA SAPTANAN İZOLE APTT YÜKSEKLİĞİ VE FAKTÖR VIII EKSİKLİĞİ

Haşim Atakan Erol, Simge Dilan Akbulut, Serkan Ünal, Sinan Mersin, Gökçen Merve Polat, Kemal Aygün, Emel Merve Polat, Hayrunnisa Albayrak, Ayfer Gedük, Özgür Mehtap, Pınar Tarkun, Abdullah Hacıhanefioğlu

Kocaeli Üniversitesi

Giriş: Edinsel hemofili A daha önceden hemostaz sistemi normal olan bireylerde, Faktör VIII'e karşı gelişen otoantikor (inhibitör) sonucu faktör VIII'in işlevinin inhibisyonuna bağlı nadir görülen bir kanama hastalığı olarak tanımlanır. Diğer pıhtılaşma faktörlerine karşı inhibitör gelişimi oldukça nadirdir. Sıklığı yaşla birlikte artar. Ölüm oranları olgu serilerine göre değişmekle birlikte %9-22 arasındadır. İnhibitör (otoantikor) oluşumuna yola açan neden, hastaların yaklaşık yarısında saptanamaz (idiyopatik). Geri kalan bölümde ise sıklık sırasına göre Kollajen-vasküler ve diğer otoimmun hastalıklar (yaklaşık %16-18), malign kan hastalıkları (Kronik Lenfositer Lösemi, Non-Hodgkin Lenfoma, Multipl Myeloma, Waldenström Makroglobulinemisi, Myelodisplastik Sendrom, Miyelofibroz, Eritrolösemi), Solid tümörler, Gebelik (özellikle doğum sonrası dönem (yaklaşık %10), ilaçlar (Penisilin ve türevleri, Sülfon grubu, Fenitoin, Metil Dopa, Kloramfenikol, İnterferon Alfa, Fludarabin, Levodopa, Klopidogrel) (yaklaşık %3), Deri hastalıkları (Psoriazis, Pemfigus), infeksiyon ve aşılama (M. pneumoniae, Hepatit B, Hepatit C, influenza Aşılaması) ile solunum sistemi hastalıkları (Astım, KOAH) yer alır.

Olgu: Bilinen ek hastalığı olmayan sezeryan sonrası kanaması devam 28 yaşında kadın hastanın dış merkezde yapılan tetkiklerinde anemisi ve izole aptt yüksekliği saptanmış (aptt: 76). Bunun üzerine başlangıçta dış merkezde Kadın Doğum hastalıklarında takip edilen hasta, hastane başvurusunun 4. gününde tarafımıza yönlendirilmiş. Hastanın çekilen Yüzeyel USG'sinde "Batın içersinde fasya ile uterus arasında boyutları sağda 71x22 mm, solda 77x 30 mm olan hematom"izlendi.

Faktör VIII inhibitör düzeyi bedesda unite (BU>5 idi)(lab. o dönemde tam değer veremedi). Miksing testi ile APTT normale gerilemedi. Hastaya 60 mg prednol başlandı, 60 mg prednol sonrası anlamlı aptt düşüşü izlenmeyen hastadan bu sırada faktör 8,9 ve vwf gönderildi. FVIII düzeyi düşük gelen hastada (FVIII düzeyi: 3) FVIII eksikliğine bağlı edinsel hemofili düşünüldü. Bu sırada hematom boyutlarında azalma olmaması ve kanama bulgularının devam etmesi üzerine tedaviye siklofosfamid eklendi. Prednol ve siklofosfomid tedavisine rağmen kanamasında azalma görülmeyen hastaya 3 gün boyunca Eptacog Alfa verildi. 1 hafta sonraki kontrol USG'de hematom boyutlarının sağda 51x27 mm, solda ise 58x17 mm'ye gerilediği görüldü. Gelişine göre de gerilemesi mevcuttu (APTT= 66). Ancak inhibitör titraj testi(BEDESTA)= 6,4 pozitif saptandı ve kanaması sızıntı şeklinde devam etmekteydi. Bunun üzerine Ritüksimab haftada 1 olacak şekilde 4 haftalık tedavi planlandı. 1 hafta sonraki kontrol USG'de hematom boyutları sağda 40x20 mm solda 45x20 mm'ye geriledi. APTT'de ise 47'ye gerileme görüldü. F8 düzeyi:15 olarak saptandı(geliş değeri:3). Bu esnada aktif kanama öyküsü sona eren ve genel durumu iyi olan hasta prednol 32 mg.; siklofosfamid 2x50 mg. ve rituksimab tedavisi ile poliklinik takibine alındı. Son poliklinik kontrolünde de hastanın APTT değerinin normale döndüğü görüldü. (aptt: 32) İnhibitör titraj testi(BEDESTA)= negatif; faktör 8 düzeyi=126 saptandı. Kontrol USG'de hematom boyutlarının sağda 27X14 mm, solda ise 26X22 mm'ye gerilediği görüldü. Prednol tedavisi doz azaltım şemasına geçildi. Siklofosfomid 1x1'e düşürüldü.Takip ve tedavisi devam etmektedir.

Yatışı sırasında etiyoloji taraması için toraks bt ve batın bt sonuçlarında malignite lehine bulgu saptanmadı. ANA, Antids Dna, Kardiyolipin IgG/IgM negatif olarak görüldü. Ig A, Ig G, Ig M değerleri normal saptandı.

Sonuç: Edinsel hemofili nadir görülen ancak morbidite ve mortalitesi yüksek bir tablodur. Edinsel hemofilide en önemli sorun tanının geç konulması ve hastaların genellikle hematoloji dışı kliniklere yatırılmış olmasıdır. İlgili hekimlerin bilgi ve farkındalık düzeyinin arttırılması ve hastaların ivedilikle hematoloji bölümlerine danışılması hastaya tedavinin daha etkin ve hızlı şekilde başlanmasını sağlayacaktır.

Anahtar Kelimeler: Hemofili,gebelik,edinsel

■ Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi

P-109 Referans Numarası: 351

SPLENOMEGALİ VE TROMBOSİTOPENİ AYIRICI TANISINDA NADİR BİR VAKA: GAUCHER HASTALIĞI, SİROZ VE BRUSELLA BİRLİKTELİĞİ

Fatma Aykaş, Volkan Karakuş, Mehtap Kağnıcı, Armağan Günal, Erdal Kurtoğlu

Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Giriş: Gaucher hastalığı (GH), otozomal resesif geçişli nadir bir lizozomal depo hastalığıdır. Klinik bulguları glukoserebrozidaz enzim eksikliğine bağlı lipid yüklü makrofajların (gaucher hücreleri) doku ve organlarda birikmesinden kaynaklanır. Üç tipi bulunmaktadır. En sık görülen tip 1 GH'dır. En sık bulguları ise hepatosplenomegali (HSM), anemi ve trombositopenidir. Bu vaka takdiminde; masif splenomegali (SM) ve ciddi trombositopeni ile prezente olmuş, beraberinde siroz ve brusella enfeksiyonu tanısı alan nadir bir GH olgusu sunulmuştur.

Olgu Sunumu: 34 yaş erkek hasta polikliniğimize SM ve trombositopeni nedeniyle yönlendirilmiş. Kriptojenik siroz nedeniyle 1 yıldır gastroenteroloji takibinde olan hastanın tetkiklerinde; siroz evresi ile uyumsuz masif SM ve ciddi trombositopeninin altında yatabilecek hematolojik hastalıklar için hasta değerlendirildi. Özgeçmişinde 15 yıldır nedeni bilinmeyen bir karaciğer hastalığı ve dalak büyümesi olduğunu belirten hasta daha önce tedavi almamış. Soygeçmişinde anne, baba ve 12 kardeşinde benzer tablonun olmadığını belirtti. Fizik muayenesinde SM dışında patoloji saptanmadı. Laboratuvar tetkiklerinde; Hg: 14gr/dl, WBC:3800/mm^3, trombosit:42.000/mm^3'di. Sedimentasyon, ferritin, vitB12, folat, TSH, LDH, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri normaldi. Periferik yaymada trombositopeni dışında bulgu saptanmadı. HIV, hepatit B ve C virüsleri için elisa testi negatifti. Brusella tetkikleri pozitif saptanan hastaya tedavisi başlandı. Batın USG'de siroz ve SM (200mm) mevcuttu. SM ve trombositopeni ayırıcı tanısı için kemik iliği biyopsisi yapıldı. Kemik iliği aspirasyonunda gaucher hücreleri tespit edilen ve istenen Beta-glukozidaz düzeyi 0.3 nmol/mg/saat (referans aralık: >1), citotriozidaz düzeyi 748.2Mm/L/saat (referans aralık: <200) ve Lyso-Gb1 sonucu 154 ng/mL(referans aralık: 0-14) saptandı ve GH tanısı konuldu. GBA mutasyon analizi çalışma aşamasında olan hastaya enzim replasman tedavisi (imiglucerase) başlandı.

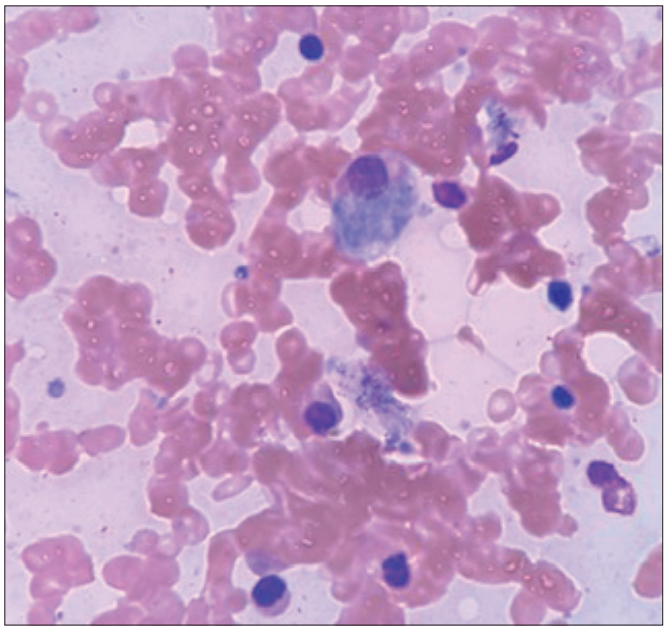
Tartışma: GH ilk kez 1882 yılında Philippe Gaucher tarafından tanımlanmış, otozomal resesif geçişli bir depo hastalığıdır. Lizozomal depo hastalıkları içerisinde en sık görülen olmasına rağmen oldukça nadirdir ve prevalansı 1/57,000'dir. Klinik belirtileri glukoserebrozidaz enzim eksikliğine bağlı dalak, karaciğer, kemik iliği, kemik ve diğer dokularda lipid yüklü makrofajların birikmesinden kaynaklanır. Belirgin fenotipik hetorejenite vardır. Asemptomatik olabileceği gibi hastalar erken yaşta da kaybedilebilir. Santral sinir sistemi tutulumu olup (tip 2 ve 3) olmamasına (tip 1) göre üç tipe ayrılmaktadır. En sık görülen tip 1 GH'dır. En sık bulguları HSM, anemi ve trombositopenidir. Kemik semptomlarının varlığı en önemli morbidite nedenidir. Siroz nadir olarak görülebilir. Vakamız SM ve trombositopenisi bulunan, siroz tanısı olan nadir bir GH vakasıdır. Ayrıca beraberinde SM ve trombositopeninin ayırıcı tanısında yeri olan brusella enfeksiyonu

bulunmaktadır. Ancak 15 yıldır bilinen SM ve etiyolojisi saptanamayan karaciğer hastalığının varlığı olguda eşlik edebilecek metabolik hastalık, hematolojik malignite gibi nedenlerin araştırılmasını gerektirmiştir.

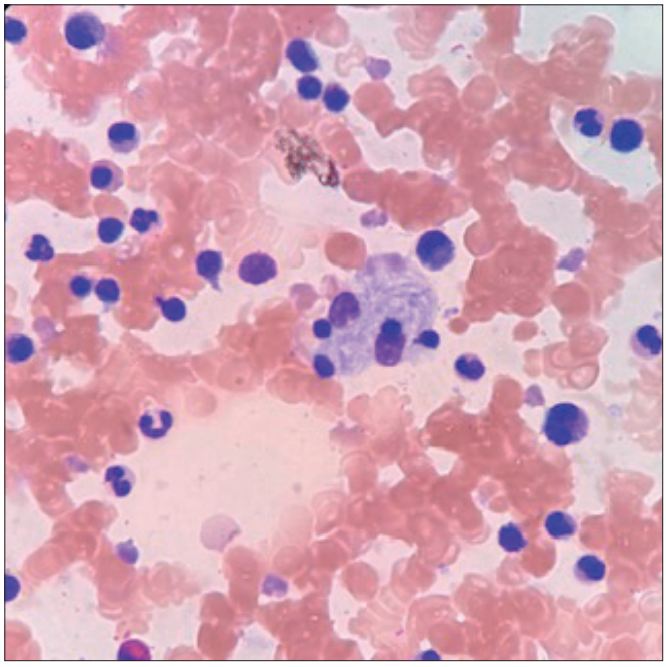
Kesin tanı glukoserebrosidaz enzim düzeyinin düşüklüğünün gösterilmesi veya genetik mutasyon ile konulur. Olgumuzda da glukoserebrozidaz enzim düzeyi düşük bulunmuştur.

GH enzim tedavisi ile iyileştirilebilen ilk ve az sayıda depo hastalığından biridir. Erken tanı konularak erken tedaviye başlanılması morbidite ve mortalite açısından önemlidir Vakamızda olduğu gibi açıklanamayan HSM ve sitopenisi olan ve nadir bir nedeni olmakla birlikte etiyolojisi bilinmeyen siroz hastalarında ön tanıda mutlaka araştırılmalıdır. Ayrıca kemik ağrıları ve osteopeni gibi iskelet sistemi bozuklukları, nörolojik semptomlar ile gelen hastalarda da erişkin yaşta olsalar bile depo hastalıkları özellikle GH akılda tutulmalıdır. Erken tanının yaygınlaşması da ancak bu hastalığın tanı sırasında hatırlanması ile mümkündür.

Anahtar Kelimeler: Gaucher hastalığı, splenomegali, trombositopeni



Şekil 1. Kemik iliği aspirasyonunda gaucher hücresi (giemsa x1000)



Şekil 2. Kemik iliği aspirasyonunda gaucher hücresi (giemsa x1000)

■ Pediatrik Akut Lösemiler

P-11 Referans Numarası: 338

FLT3-ITD MUTASYONU İLE BİRLİKTELİK GÖSTEREN MİKROGRANÜLER VARYANT TİP AKUT PROMYELOSİTİK LÖSEMİ TANILI BİR OLGU

Zühal Önder Siviş[1], Deniz Kızmazoğlu[1], Özge Özer Kaya[2]

[1]Sbü Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bölümü
[2]Sbü Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik Bölümü

Giriş: Akut Promyelositik Lösemi (APL, FAB M3) Akut Myeloid Lösemi'nin (AML) hedefe yönelik tedavi ile yüksek oranda kür sağlanan bir alt tipidir. İlk kez 1957'de Hillestad tarafından tanımlanmıştır (1). Tedavisinde all-trans retinoik asit (ATRA) 1988 yılında kullanılmaya başlanmıştır (2,3). Lökopeni tablosu sık olmasına rağmen çocuklarda genellikle beyaz küre yüksekliği ile seyreder ve ayrıca mikrogranüler varyant (M3V) tipinde hiperlökositoz ve ciddi kanama diyatezi görülme sıklığı fazladır (4). Erken ölüm oranı %10'un üzerindedir ve kanamalar erken ölümlerin %50-60'ını oluşturmaktadır (5,6). APL ile FLT3-ITD birlikteliği prognozu olumsuz etkilemektedir (7,8).

Olgu: 17 yaşında kız olgu, hastaneye başvurusundan bir hafta önce bacaklarda başlayıp tüm vücuda yayılan morluklar ortaya çıkmış. Daha sonra aşırı menstruasyon kanaması ve başağrısı da olunca dış merkezde doktora başvurmuşlar. Bakılan kan sayımında lökositoz, trombositopeni ve anemisi saptanan olgu akut lösemi ön tanısıyla bölümümüze sevk edildi. Öz-soygeçmişinde özellik olmayan olgunun fizik bakısında bilinci açık, oryantasyon ve kooperasyonu tam, üst ekstremite distallerinde ödem ve tüm vücutta yaygın ekimotik lezyonlar vardı. Patolojik boyutta lenfadenopati ve organomegalisi yoktu. Laboratuvar bulgularında; Hb: 5,5 gr/dL, beyaz küre (BK): 102.000/mm^3, trombosit (PLT): 12.000/mm^3, LDH: 769, ürik asit: 3.5 gr/dL PT: 18.4 sn, INR: 1.53, APTT: 24.3, sn fibrinojen: 113 mg/dL, D-dimer: 11.370 µg/L idi. Periferik kan yaymasında %98 oranında blastik karakterde hücreler görüldü. Kemik iliği incelemesinde ise; %95 oranında çekirdekleri iki lobdan oluşan ağırlıklı olarak boyutları küçük olmak üzere bazıları daha iri olan granülasyonun net ayırt edilemediği myeloblast karakterinde hücreleri vardı. Flow-sitometrik incelemede; CD13: %98, CD33: %100, CD34: %67, CD45: %70, cyMPO: %92 pozitif; HLA-DR, CD41, CD61 ve CD117 negatif saptanan olgu AML ile uyumlu bulundu. İntravenöz hiperhidrasyon, traneksamik asit ve allopurinol tedavileri başlandı. Lökositozun artış göstermesi ve staz bulguları (başağrısı, kusma) gelişmesi üzerine çekilen kraniyal bilgisayarlı tomografisi normal olan olguya acilen yoğun bakım şartlarında lökoferez uygulandı. Lökoferez öncesi BK: 193.000/mm3 olan olgunun 2 seans uygulanan lökoferez sonrası BK: 106.000/mm3'e gerilediği görüldü, eş zamanlı 2 gün boyunca subkutan 50 mg/m^2'den ARA-C (sito-redüktif faz tedavisi) ve hidroksiüre tedavileri de başlanan olgu servise devralınarak AML BFM 2019 protokolüne göre indüksiyon kemoterapisine başlandı. Bu sırada olgunun kemik iliğinden gönderilmiş olan AML genetik panel FISH incelemesinde hücrelerin tamamında 15. ve 17. kromozomlar arasında translokasyon saptandığı öğrenildi. AML-M3V olarak düşünülen olguda acilen tedaviye ATRA 25 mg/m^2/gün'den ve prednizolon 0.5 mg/kg/gün'den eklendi. Uygulanan tedavilere rağmen lökosit sayısında artışı devam eden ve çoklu kan ürünleri desteği ile trombosit ve fibrinojen değerlerinde anlamlı yükseklik sağlanamayan olgu kemoterapi tedavisinin 2. gününde genel durum bozukluğu ve bilincin konfüleşmesi üzerine entübe edildi ancak pulmoner kanama tablosu ile kısa sürede kaybedildi. Hastanın devam eden genetik incelemelerinde FLT3-ITD mutasyonunun da pozitif olduğu öğrenildi.

Sonuç: APL tanısından şüphelenildiğinde genetik olarak tanı doğrulanması beklenmeden ATRA tedavisine başlanmalıdır ve kanama diyatezine bağlı erken ölümlerin önlenmesinde destek tedavisi çok önemlidir. APL her ne kadar hedefe yönelik tedavi ile yüksek oranda kür sağlanan bir AML alt tipi olarak bilinse de ciddi kanama diyatezi ile seyrettiği bilinen M3V tipinin ve kötü prognostik etkisi olduğu bilinen FLT3-ITD mutasyonu birlikteliğinin hastanın tedaviye dirençli gitmesinde ve kanama nedeniyle kaybedilmesinde etken olduğunu düşündürmüştür.

Anahtar Kelimeler: APL, M3V, FLT3-ITD, ATRA, kanama diyatezi

Kaynaklar

1. Hillestad LK. Acute promyelocytic leukemia. Acta Med Scand 1957;159:189.
2. Bernard J, Weil M, Boiron M, Jacquillat C, Flandrin G, Gemon MF. Acute promyelocytic leukemia: results of treatment by daunorubi- cin. Blood 1973;41(4):489-96.
3. Huang ME, Ye YC, Chen SR, Chai JR, Lu JX, Zhoa L, et al. Use of all-trans retinoic acid in the treatment of acute promyelocytic leukemi- a. Blood 1988;72(2):567-72.
4. Tallman MS, Altman JK. How I treat acute promyelocytic leukemia. Blood. 2009;114(25): 5126-35.

5. de la Serna J, Montesinos P, Vellenga E, Rayón C, Parody R, León A, et al. Causes and prognostic factors of remission induction fai- lure in patients with acute promyelocytic leuke- mia treated with all-trans retinoic acid and idarubicin. Blood 2008;111(7):3395-402.
6. ER, de Oliveira CT, Fagundes EM, et al. Clin- ical features and outcomes of 134 Brazilians with acute promyelocytic leukemia who rece- ived ATRA and anthracyclines. Haematologi- ca 2007;92(10):1431-2.
7. Gale RE, Hills R, Kottaridis PD, Srirangan S, Wheatley K, Burnett AK, et al. The relationship between FLT3 mutation status, biological cha- racteristics and outcome in patients with acu- te promyelocytic leukemia (abstr 334). Blood 2003;102:2387-94.
8. Kainz B, Heintel D, Marculescu R, Schwarzin- ger I, Sperr W, et al. Variable prognostic value of FLT3 internal tandem duplications in patients with de novo AML and a normal karyotype, t(15;17), t(8;21) or inv(16). Hema- tol J 2002;3(6):283-9.

Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-110 Referans Numarası: 41

RELAPS/ REFRAKTER LENFOMA (MANTLE HÜCRELİ LENFOMA HARİÇ) HASTALARINDA LENALİDOMİD BAZLI TEDAVİ SONUÇLARI

İstemi Serin[1], Mehmet Hilmi Doğu[2], Ali İhsan Gemici[3], Abdülkadir Karışmaz[1], Burhan Turgut[4]

[1]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği
[2]İstinye Üniversitesi, İç Hastalıkları ve Hematoloji Kliniği, Liv Hospital Ulus
[3]Bağcılar Medipol Mega Üniversitesi Hastanesi, Hematoloji Bölümü
[4]Namık Kemal Üniversitesi, Hematoloji Bilim Dalı

Giriş: Lenfoma, özellikle agresif tedavi yöntemleri ile yüksek oranda tedavi edilebilir bir malignite olarak görülmektedir. Bununla birlikte, etkinlik genellikle toksisite ile sınırlanır ve birçok hasta, mevcut yüksek sitotoksik yaklaşımları tolere edemediğinden alternatif tedavi stratejilerine ihtiyaç duyar. Lenalidomid, immünomodülatör ilaçlar olarak bilinen bir sınıfa ait olan talidomidin yapısal bir analoğu olarak bu gruba dahil edilir. Bu kesitsel çalışmada amaç, özellikle konvansiyonel tedavi seçeneklerine uygun olmayan mantle dışı lenfoma olgularında lenalidomid ile ilgili gerçek yaşam verilerimizi ortaya çıkarmaktır.

Gereç ve yöntem: Ocak 2018-2020 tarihleri arasında lenfoma tanısı alan ve lenalidomid içeren kombinasyon tedavileri verilen hastalar geriye dönük olarak incelendi. Lenalidomid kombine rejimleri şu şekilde gruplandırılmıştır: Lenalidomid ve deksametazon (Len-D); lenalidomid ve bendamustin (Len-B); lenalidomid ve rituksimab (Len-R).

Bulgular: Ortanca yaş 61 idi (aralık: 21-84). Hastaların altısı HL (%26.1), 14'ü DLBCL (%60.9) ve 3'ü foliküler lenfoma (FL) (%13) tanısı aldı. On beş hasta Len-D (%60.9), 6 hasta Len-B (%30.4) ve 2 hasta Len-R (%8.7) aldı. En yaygın yanıt 13 hasta (%56,5) ile progresif hastalık iken, sadece 2 hastada komplet remiston (%8,7) vardı. Ortanca OS 29 ay (12-90), 17 hasta eksitustu (%73.9).

Tartışma ve sonuçlar: Lenalidomid, relaps/refrakter lenfomalarda yeni tedavi seçenekleri olarak karşımıza çıkmaktadır. Literatürle benzer sonuçların olduğunu gördüğümüz gerçek yaşam veri analizimiz ülkemizden bildirilen ilk vaka serisidir.

Anahtar Kelimeler: Hodgkin lenfoma, non-Hodgkin lenfoma, lenalidomid, gerçek yaşam verisi

Kaynaklar

1. Ansell SM. Hodgkin Lymphoma: Diagnosis and Treatment. Mayo Clin Proc. 2015 Nov;90(11):1574-83. doi: 10.1016/j.mayocp.2015.07.005. PMID: 26541251.
2. Ansell SM. Hodgkin lymphoma: 2016 update on diagnosis, risk-stratification, and management. Am J Hematol. 2016 Jun;91(4):434-42. doi: 10.1002/ajh.24272. PMID: 27001163.
3. Shankland KR, Armitage JO, Hancock BW. Non-Hodgkin lymphoma. Lancet. 2012 Sep 1;380(9844):848-57. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60605-9.
4. Dimopoulos M, Spencer A, Attal M, Prince HM, Harousseau JL, Dmoszynska A et al. Multiple Myeloma (010) Study Investigators. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refrac-tory multiple myeloma. N Engl J Med. 2007 Nov 22;357(21):2123-32. doi: 10.1056/NEJMoa070594.
5. List A, Dewald G, Bennett J, Giagounidis A, Raza A, Feldman E et al. Myelodysplastic Syn-drome-003 Study Investigators. Lenalidomide in the myelodysplastic syndrome with chromo-some 5q deletion. N Engl J Med. 2006 Oct 5;355(14):1456-65. doi: 10.1056/NEJMoa061292.

Tablo 1: Demografik veriler, hastalık alt tipleri, evre ve ECOG verileri

		n, range, (%)
Age		61 (21-84)
Gender (F/M)		14 (60.8%) / 9 (39.2%)
Diagnosis		
	HL	6 (26.1%)
	DLBCL	14 (60.9%)
	FL	3 (13%)
Stage		
	I	1 (4.4%)
	II	11 (47.8%)
	III	11 (47.8%)
	IV	0 (0%)
ECOG		
	0	1 (4.4%)
	1	9 (39.1%)
	2	11 (47.8%)
	3	2 (8.7%)

Tablo 2: Lenalidomid öncesi basamak- ASCT durumu, Len-Protokol, Yanıt, OS ve son durum

		n, (%)
Pre-Len		
Median Lines of Treatment	3	(Range: 1-6)
	1	2 (4.4%)
	2	6 (30.4 %)
	3	5 (21.7%)
	4	8 (34.7%)
	5	1 (4.4%)
	6	1 (4.4%)
ASCT		
	(-)	19 (82.6%)
	(+)	4 (17.4%)
Len-Protocoll		
Len-D		15 (60.9%)
Len-B		6 (30.4%)
Len- R		2 (8.7%)
Response		
	CR	2 (8.7%)
	PR	4 (17.4%)
	SD	4 (17.4%)
	PD	13 (56.5 %)
OS (month)		29 (12-90)
Last Status		
	Alive	6 (26.1 %)
	Exitus	17 (73.9 %)

Erişkin Akut Lösemiler

P-111 Referans Numarası: 202

TÜYLÜ HÜCRELİ LÖSEMİ TEDAVİSİ SONRASINDA AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİ: OLGU SUNUMU

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

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Şahinbey Araştırma ve Uygulama Hastanesi

Giriş: Tüylü hücreli lösemi ve akut lenfoblastik löseminin senkron veya metakron birlikteliği oldukça nadir görülen bir durum olup, literatürde bu birliktelik ile ilgili çok az veri vardır. Biz de öncesinde Tüylü Hücreli Lösemi tanısı alan, tedavi verilip sonrasında akut lenfoblastik lösemi tanısı konulan vakamızı sunarak literatüre katkı sunmak istedik.

Olgu: Öksüz K., 62 yaş, erkek hasta,Ocak 2021'de halsizlik ile başvurdu. Özgeçmişinde bilinen hipertansiyon ve diyabetes mellitusu olan hastanın bakılan tetkiklerinde beyaz küre sayısı: 203740/ul, nötrofil sayısı 7940/ul, lenfosit sayısı 139140/ul, monosit sayısı: 56400/ul, hemoglobin 11 gr/dl, platelet 92000/ml, LDH: 334 u/l geldi. Periferik yaymasında saçaklı lenfositler, yaygın blastlar görüldü. Hasta lökofereze alındı. Prednizolon ve vincristin tedavileri başlandı. Takiplerinde pansitopeni gelişti. Takiplerinde CMV PCR: 4382 kopya/mL gelen hastaya valgansiklovir tedavisi başlandı. Kemik iliği aspirasyonunda yaygın blastik infiltrasyon ve saçaklı lenfositler görüldü. Flowsitometrik değerlendirmede CD19, CD22, HLA-DR, CD103, CD25 pozitif saptanıp tüylü hücreli lösemi infiltasyonu ile uyumlu olarak geldi. Kemik iliği patolojisinde "selülarite %85, blastik hücre artışı %1,T lenfosit oranı %7-8, B lenfosit oranı CD20 %6, CD79a %50, Annexin A1 %15 pozitif, plazma hücresi %3, tanı: B hücreli lösemi/lenfoma infiltrasyonu (klinik ile uyumlu ise tüylü hücreli lösemi)" olarak raporlandı. Hastaya kladribin raporu düzenlendi. 7 gün kladribin infüzyonu verildi. Nötropeniden çıktıktan sonra taburcu edildi. Mart 2021 poliklinik takibinde aktif şikayeti olmayan hastanın beyaz küre sayısı: 6930/ul, nötrofil sayısı 5650/ul, lenfosit sayısı 850/ul, monosit sayısı: 360/ul, hemoglobin 10, 2 gr/dl, platelet 202000/ml, LDH: 115 u/l geldi. Periferik yaymada atipik morfolojide hücre saptanmadı. Nisan 2021'de yeniden halsizlik ile başvuran hastanın periferik yaymasında blastik hücreler görüldü. Kemik iliği aspirasyonunda %90 blastik infiltrasyon saptandı. Flowsitometride CD19, CD20, HLA-DR, CD22, TDT pozitif saptandı. Kemik iliği patolojisinde "selülarite %98, B lenfoblastik infiltasyon, CD20 %8-10, CD79a diffüz pozitif, Tdt diffüz pozitif, tanı: B-ALL" olarak raporlandı. Hastaya HiperCVAD tedavisi başlandı. CMV PCR 3840 kopya/ml gelmesi üzerine valgansiklovir yeniden başlandı. Haziran 2021'de mandibulada destrüktif lezyon ve maksiller sinüste mukozal kalınlaşmalar saptandı. Mukormikoz ön tanısı ile KBB tarafından biyopsi alındı. Patolojisinde "nekrotik materyal içinde fungal hifalar" olarak raporlandı. Liposomal amfoterisin B başlandı. Hasta B-ALL tedavisinin 99. gününde invaziv fungal enfeksiyon nedeniyle kaybedildi.

Sonuç: Tüylü hücreli lösemi ve akut lenfoblastik löseminin senkron veya metakron birlikteliği oldukça nadir görülen bir durum olup,literatürde bu birliktelik ile ilgili çok az veri vardır. Literatürdeki bir vakada bu ayrımları değerlendirmede flowsitometrik analizin faydalı olabileceği gösterilmiş (1). Biz de tüylü hücreli lösemi tedavisi verilip hematolojik ve klinik yanıt alındıktan sonraki ayda B-ALL tanısı alan,takiplerinde invaziv mantar enfeksiyonu ile kaybettiğimiz vakamızı sunarak literatüre katkı sunmak istedik.

Anahtar Kelimeler: tüylü hücreli lösemi, akut lenfoblastik lösemi

Kaynak

1. Li M, He Y, Jiang K, Zhang J. Simultaneous Presentation of Hairy Cell Leukemia and Acute Lymphoblastic Leukemia. Turk J Haematol. 2020 Oct 2. doi: 10.4274/tjh.galenos.2020.2020.0503. Epub ahead of print. PMID: 33006552.

Kemik İliği Yetersizliği ve Myelodisplastik Sendromlar

P-112 Referans Numarası: 234

NADİR BİR OLGU: PAROKSİSMAL NOKTÜRNAL HEMOGLOBİNÜRİ ZEMİNİNDE AKUT MYELOİD LÖSEMİ

Derya Özarslan[1], Fatma Keklik Karadağ[2], Nur Soyer[2], Güray Saydam[2], Fahri Şahin[2]

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

Giriş: Paroksismal Noktürnal Hemoglobinüri (PNH), hematopoietik kök hücrenin PIG-A (fosfatidilinositol glikan sınıf-A) geninde somatik mutasyona bağlı olarak nadir görülen bir kompleman regülasyon bozukluğudur. PIG-A genindeki mutasyon, glikosilfosfatidilinositolün (GPI) CD55 ve CD59 gibi kompleman regülatör proteinler ile hücre zarındaki bağlantısını etkilediği için eritrositler, intravasküler ve ekstravasküler hemolize yol açan kompleman aracılı lizise duyarlı hale gelmektedir. PNH kompleman aracılı intravasküler hemoliz ile karakterize kronik, ilerleyici, hayatı tehdit eden, nadir görülen, multisistemik bir hastalıktır. Tekrarlayan hemolitik ataklar, tromboz, düz kas distonisi ve kemik iliği yetmezliği görülür. Diğer önemli komplikasyonları arasında böbrek yetmezliği, miyelodisplastik sendrom (MDS) ve akut miyeloid lösemi (AML) bulunur.PNH hastalarının yaklaşık %1'inde akut miyeloid lösemi gelişmektedir. Bu çalışmada, 11 yıl önce PNH tanısı almış ve AML gelişmiş bir hasta sunulmaktadır (1-3).

Olgu: 25 yaşında erkek hasta ilk olarak 2010 yılında ekimoz ve halsizlik şikayetleri nedeni ile değerlendirildi. Laboratuar tetkiklerinde; LDH:629 U/L, total Bilirubin:0,9 mg/dL, haptoglobulin:<20 mg/dL, ferritin:829 ng/ml, Hb:8,9 g/dL,lökosit:4350/mm3, trombosit:8000/ mm3, MCV:101 fL saptandı. LDH yüksek ve anemi izlenen hastada hemolitik anemi düşünülerek direkt ve indirekt coombs testi bakıldı. Coombs negatif hemolitik anemi saptanan hastada PNH ön tanısı ile flow sitometri yapıldı. Yapılan Flow Sitometrik incelemede nötrofillerde CD 55:%74, CD 59:%8; monositlerde CD 55: %87, CD 59: %69 olarak sonuçlandı. FLAER testinde granülositlerin %25, monositlerin %19'unda PNH klonu saptandı. PNH tanısı konulan, pansitopenisi bulunan hastaya; aplastik anemi ön tanısıyla kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi yapıldı. Biyopsi sonucunda normosellüler kemik iliği, megakaryositlerde belirgin azalma, eritroid seride belirgin artış ve diseritropoez saptandı. CD34 ve CD117 ile yapılan taramada blastik hücre artışı görülmedi. PNH tanılı hastaya 6 ay Siklosporin tedavi uygulandı ancak yanıt alınamadı. Hastaya Eculizumab tedavisi başlandı. Yaklaşık 1,5 yıl boyunca 900mg 14 günde bir Eculizumab tedavisi uygulanan hasta, tedaviyi bırakarak takipten çıkmıştır. Haziran 2021 de (11 yıl sonra, 36 yaşında), hasta halsizlik ve nefes darlığı yakınması ile başvurdu. Yapılan laboratuar tetkiklerinde; Hb:6,9 g/dL, lökosit:16140/mm3, trombosit:24000/ mm3, MCV:91 fL saptandı. Periferik yaymasında retikülosit yüzdesi %1,8, trombositler azalmış, eritrositler normokrom-normositer, rulo formasyonu saptandı. Hemoliz bulgusu izlenmedi. LDH:422 U/L (120-225) total bilirubin:0,4 mg/dL, haptoglobulin:254 mg/dL B12:>2000 ng/L, folik asit:5.5mcg/L, ferritin:1505 mcg/L olarak saptandı. FLAER ile akım sitometri tetkikinde eritrositlerde tip2: %0,7, tip3: 2,9, monositlerde %3,8, granülositlerde %0,8 oranında PNH klonu saptandı. Hastaya kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi yapıldı ve kemik iliğine ait her üç hematopoetik seri hücrelerini belirgin olarak baskılayan diffüz blastik hücre infiltrasyonu saptanmıştır. Aspirasyon materyalinde %40 blastik hücre izlenmiş olup peroksidaz boyasında blastik hücreler pozitif saptandı. Hastaya AML tanısı konularak Daunorubisin ve Sitozin Araninozid ile remisyon indüksiyon tedavisi başlandı.

Tartışma: PNH, hemoliz ve trombozlarla seyreden hematopoetik hücrelerin klonal defekti sonucu ortaya çıkan bir hastalıktır. Medyan yaşam süresi 10-15 yıl olup hastaların %25'i 25 yıldan uzun yaşamaktadır. Başta tromboembolik komplikasyonlar olmak üzere, kanamalar ve enfeksiyonlar ölüme yol açan en sık ölüm sebeplerdir(4,5). Başlangıçta kemik iliği yetmezliği (Aplastik anemi ve MDS başta olmak üzere) ile birlikte görülse de PNH hastalarında izlemde akut lösemi ve MDS gelişebilir. AML görülme sıklığı %1 olarak bildirilmiştir(4,6). Bu hastalarda PNH klonu ile birlikte klonal myelopatinin de artmasında genetik instabilite suçlanmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Paroksismal noktürnal hemoglobinüri, Akut myeloid lösemi, hemoliz, tromboz

Kaynaklar

1. Sahin F, Akay OM, Ayer M et al. Pesg PNH diagnosis, follow-up and treatment guidelines. American journal of blood research. 2016; 6(2): 19–27.
2. Santagostino A, Lombardi L, Dine G, Hirsch P, Misra SC. Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria with a Distinct Molecular Signature Diagnosed Ten Years after Allogenic Bone Marrow Transplantation for Acute Myeloid Leukemia. Case reports in hematology. 2019; 2019: 8928623. doi: 10.1155/2019/8928623.
3. Harris JW, Koscick R, Lazarus HM, Eshleman JR, Medof ME. Leukemia arising out of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Leukemia & Lymphoma. 1999; 32:401-26.
4. Socié G, Mary JY, de Gramont A, et al. Paroksismal nokturnal hemoglobinüri: uzun süreli takip ve prognostik faktörler. Fransız Hematoloji Derneği. Lancet 1996; 348:573.
5. Hillmen P, Lewis SM, Bessler M, Luzzatto L, Dacie JV. Paroksismal gece hemoglobinürisinin doğal öyküsü. N Engl J Med. 1995; 333 :1253–58.
6. Greer JP, Arber DA, Glader BE, List AF, Means RM, Rodgers GM. Wintrobe's Clinical Hematology 14th Ed. 2018:2483-2551

■ Erişkin Akut Lösemiler

P-113 Referans Numarası: 253

T-HÜCRELİ PROLENFOSİTİK LÖSEMİ HASTASINDA ANTİ-CD52 TEDAVİ DENEYİMİ: OLGU SUNUMU

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

Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği

Giriş: T hücreli prolenfositik lösemi (T-PLL), nadir görülen ve kötü gidişli bir T hücreli hematolojik hastalıktır. T-PLL, yetişkinlerde olgun lenfositik lösemilerin %2'sini oluşturur. Tedaviye rağmen ortanca genel sağkalım bir ile üç yıl arasında bildirilmektedir. Hastaların çoğu lökositoz, hepatosplenomegali ve yaygın lenfadenopati ile başvurur. Ayrıca hastalarda tanı anında veya hastalık ilerledikçe deri tutulumu ve seröz efüzyonlar (plevral ve/veya peritoneal) izlenebilir. Kliniğimizde T-PLL tanısıyla takip ettiğimiz anti-CD52 tedavisi altında periton tutulumu ve ilerleyici asit olan vakamızı sunmaktayız. Olgu: Bilinen diyabetes mellitus tanısı olan 65 yaşında erkek hasta birkaç haftadır var olan yorgunluk nedeniyle başvurdu. Laboratuar testlerinde beyaz kan hücresi 469x103/µl (%90 lenfosit), hemoglobin 11.4 g/dl, trombosit sayısının 104 x103/µl saptanması üzerine hematoloji bölümüne yönlendirildi. Periferik yaymasında matur, küçük, çoğunda serebriform tarzda nükleus olan lenfositler izlendi. Fizik muayenede kasıkta ele gelen çok sayıda lenf nodları, splenomegali ve sol kulak heliksinde palpe edilebilen lezyon fark edildi. Derideki lezyonun biyopsi sonucu, CD3 ve CD10 (+) ve Tdt, CD34, CD20 (-) olan matür ve olgunlaşmamış T hücre infiltrasyonu olarak rapor edildi. Perifer kan akım ölçer incelemesinde lenfosit kapısında CD2(+), CD5(+), CD7(+), CD8(+), CD3(+) hücreler gösterilerek, T-PLL tanısı konuldu. Floresan in situ hibridizasyon (FISH) incelemede %72 ve %50 oranlarıyla ATM (11q22.3) ve trizomi 8 saptandı. Sitogenetik analizde ise 46~48,XY,?der(6),add(7)(p22),i(8)(q10),-10,11,der(12),der(14),add(21))(p10),+mar1,+mar2,+mar3[cp10] tespit edildi. Tedavide FMC protokolü (fludarabin, mitoksantron ve siklofosfamid) başlandı. İlk kür FMC tedavisi sonrasında anti CD52 monoklonal antikor tedavi (alemtuzumab, 1. gün 3 mg, 2. gün 10 mg ve 3. gün 30 mg intravenöz) uygulandı. Anti-CD52 tedavisinin ikinci ayında hastanın genel durumunda bozulma, batında masif asit ve plevral efüzyon gelişen hastaya boşaltıcı ve tanısal parasentez uygulandı. Parasentez sıvısının sitolojik incelemesinde T hücre infiltrasyonu izlendi. Alemtuzumab tedavisi altında hastalık ilerlemesi izlenen hasta kardiyak arrest sonucu exitus oldu. Tartışma: T-PLL, medyan sağkalımı 1 yıldan az olan çok agresif bir hastalıktır(1). T-PLL tanısı konan tüm hastaların hemen tedaviye ihtiyacı yoktur. Tedavi endikasyonları arasında B semptomları varlığı, semptomatik anemi veya trombositopeni; deride, akciğerlerde veya merkezi sinir sisteminde hastalık infiltrasyonu; artan bir lenfositoz veya dalak, karaciğer, lenf düğümlerinde hızlı büyüme yer alır. Allojenik hematopoietik hücre nakli dışında, T-PLL mevcut tedavi seçenekleriyle kür sağlanabilen bir hastalık değildir. Mevcut çalışmalar alemtuzumab tedavisinin daha önce tedavi edilmemiş hastalarda %80 ile 100 arasında değişen yanıt oranları bildirmiştir(2,3). Fakat bu tedavi sonrasında bile remisyon süresi kısa olduğu için kök hücre nakli seçeneği göz önünde bulundurulmalıdır. Vakamızın ise yaşam süresi bir yıldan kısa olmakla birlikte modern tedavi seçenekleri altında hastalık ilerlemesi izlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: T-hücreli prolenfositik lösemi, anti-CD52

Kaynaklar

1. Garderet L, Bittencourt H, Kaliski A, Daniel M, Ribaud P, Socié G, Gluckman E. Treatment of T-prolymphocytic leukemia with nonmyeloablative allogeneicstem cell transplantation. Eur J Haematol 2001; 66: 137-9
2. Dearden CE, Khot A, Else M, Hamblin M, Grand E, Roy A, Hewamana S, Matutes E, Catovsky D. Alemtuzumab therapy in T-cell prolymphocytic leukemia: comparing efficacy in a series treated intravenously and a study piloting the subcutaneous route. Blood. 2011 Nov 24;118(22):5799-802
3. Dearden C. Management of prolymphocytic leukemia. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2015;2015:361-7. doi: 10.1182/asheducation-2015.1.361. PMID: 26637744.

■ Erişkin Akut Lösemiler

P-114 Referans Numarası: 264

RADYOİYOT (I131) TEDAVİSİ İLE İLİŞKİLİ GELİŞTİĞİ DÜŞÜNÜLEN T-AKUT MİYELOİD LÖSEMİ OLGUSU

Merih Reis Aras[1], Pınar Tığlıoğlu[1], Mesut Tığlıoğlu[1], Buğra Sağlam[1], Fatma Yılmaz[1], Neslihan Olgun[2], Senem Maral[1], Hacer Berna Afacan Öztürk[1], Murat Albayrak[1]

[1]Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği

[2]Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Aile Hekimliği Kliniği

Giriş: İyonizan radyasyon ve kemoterapötik ajanlar, DNA hasarına yol açarak karsinojen etki yapabilir (1). Radyoiyot (I^{131}) tedavisi, tiroidektomi sonrası rezidüel tiroid dokusunu ortadan kaldırmak ve metastatik hastalığı tedavi etmek için tiroid kanseri tedavisinde kullanılmaktadır. Lösemi gelişimi, iyonizan radyasyon maruziyeti sonrası en belirgin geç etkilerden biridir ancak I^{131} tedavisi sonrası nadir görülür (2).

Tedavi ilişkili AML (t-AML), radyoterapi ve kemoterapi uygulanması sonrasında gelişebilmektedir. Ancak radyoiyot tedavi sonrası t-AML gelişimi çok nadirdir. t-AML, kemoterapi ve/veya radyoterapi uygulanan tiroid kanseri hastalarının %2'sinden azında ortaya çıkmakla birlikte tedavi yanıtı ve prognozu kötüdür (3).

Olgu: 2016 yılında tiroid papiller karsinomu tanısı alan ve sonrasında 150 mCi radyoiyot (I^{131}) uygulanan 40 yaşında kadın hastanın üriner sistem enfeksiyonu nedeniyle yapılan tetkiklerinde lökositoz saptandı. Lökositoz etyolojisine yönelik tetkiklerinde Akut Myeloid Lösemi (AML M1-2) tanısı aldı. Sitozin arabinozid ve Daunorubicin kombinasyon tedavi protokolü başlandı. Kemik iliği aspirayonundan gönderilen sitogenetik tetkiklerinde t(9:22) p210 %55 pozitif saptandı. Tedavisine imatinib mesilat 600 mg/gün eklendi. Hastanın özgeçmişinde Stargardt Sendromu tanısı olduğu öğrenildi. İndüksiyon kemoterapisi sonrası remisyonda olmayan hastaya FLAG-IDA protokolü başlandı. HLA doku grubu uyumlu kardeş vericisi olmayan hastaya akraba dışı donör taraması başlatıldı. Akraba dışı uyumlu donörü bulunan hastanın allojeneik kemik iliği nakil hazırlığı devam etmektedir.

Tartışma: Radyoiyotun, kromozomal anormalliklere ve onkogen aktivasyonuna yol açarak hematolojik malignite gelişimine neden olduğu varsayılmaktadır (3). Literatürde radyoiyot sonrası lösemi gelişen vakaların çoğunu akut lösemiler oluşturur. Bu vakalarda 800 mCi'den fazla doz maruziyeti bulunmakla birlikte, daha düşük doz (150 mCi) sonrasında akut lösemi gelişen vakalar da bulunmaktadır. (2).

Stargardt hastalığı, juvenil makula dejenerasyonunun nedenlerinden biridir. Etyolojisinde ABCA4 geni tarafından kodlanan defektif Rim proteini yer alır (4).

Akut myeloid lösemi gelişen bu hastada radyoiyot maruziyeti olması t-AML etyolojisinde düşünülebilir. Hastamızın 2 kardeşinde tiroid papiller karsinomu ve 1 kardeşinde de Stargardt hastalığı tanısı olması etiyolojiye yönelik ek genetik tetkikler ihtiyacı gerektirmektedir.

Anahtar Kelimeler: Akut Myeloid Lösemi, Radyoiyot, Tiroid Papiller Karsinomu

Kaynaklar

1. Zhang L, Wang Sa A. A focused review of hematopoietic neoplasms occurring in the therapy-related setting Int J Clin Exp Pathol 2014;7(7): 3512-23.
2. Focosi D, Galimberti S, Petrini M. Acute myeloid leukemia and follicular lymphoma after very low dose radioiodine therapy for thyroid diseases. Haematologica. 2007;92:e96–7.

3. GA Hamid, S Shukry, R Abbas. Acute myeloid leukemia after treatment with radioactive iodine for papillary thyroid cancer. World Journal of Pharmaceutical Research 2016; Volume 5, Issue 8: 270-76.

4. Glazer LC. Dryja TP.Understanding the etiology of Stargardt's disease.Ophthalmol Clin North Am15:2002; 93–100.

Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-115 Referans Numarası: 219

İBRUTİNİB TEDAVİSİ ALTINDA İNTRAKRANYAL ASPERGİLLOZ OLAN KRONİK LENFOSİTİK LÖSEMİ OLGUSU

Ece Vural[1], Ünal Ataş[1], Fadime Nurcan Alhan[1], Utku Iltar[1], Orhan Kemal Yücel[1], İnanç Elif Gürer[2], Ozan Salim[1], Levent Ündar[1]

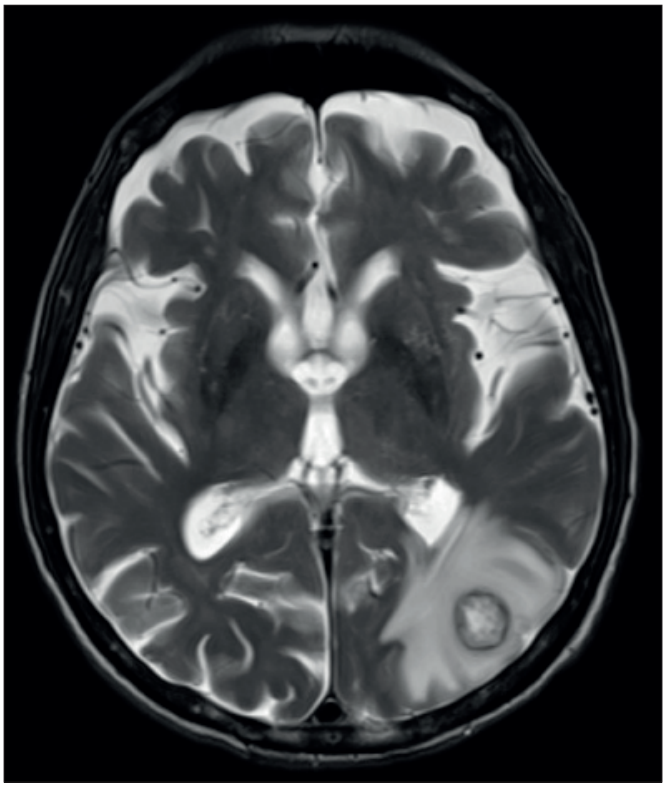
[1]Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı
[2]Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Patoloji Anabilim Dalı

Giriş: İbrutinib (İBR), özellikle kronik lenfositik lösemi (KLL) olgularında progresyonsuz ve toplam sağ kalım üzerine olan olumlu etkileri nedeniyle günümüzde sıklıkla tercih edilen bir ajan haline gelmiştir. Etkinliğini Bruton'un tirozin kinaz (BTK) enzimi üzerinde inhibitör etki yaratarak gösterir. KLL'de T hüce fonksiyonları ve salgısal immünitedeki bozukluk nedeniyle enfeksiyonlara artmış yatkınlık oluşturduğu bilinmektedir. İBR kullanımının BTK inhibisyonu ile sağlıklı B hücreleri üzerinden kazanılmış immünite yanıtında azalmaya sebep olması da ek bir risk oluşturmaktadır. Yazımızda İBR ile tedavi edilen bir KLL hastasında gelişen intrakranyal aspergilloma olgusunu sunduk.

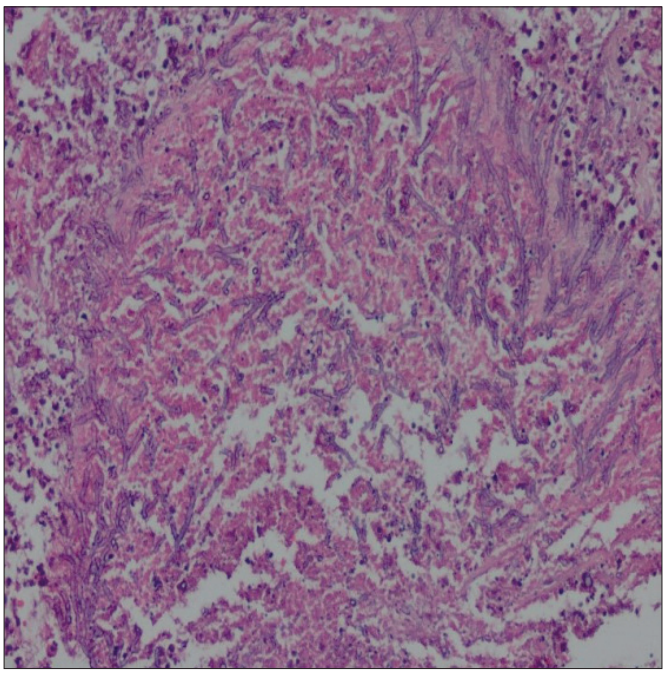
Olgu: 73 yaşında hepatit B taşıyıcısı fibrozis skoru 3 olan erkek hasta 2008 yılında RAI evre 4, TP53 mutasyonu pozitif KLL tanısı almıştır. R-klorambusil tedavisinden 6 yıl sonra hastalık nüksü nedeniyle R-bendamustin tedavisi verilmiş. 2018 yılında tedavi gerektiren nüks olması nedeniyle 420 mg/gün dozunda İBR verilmeye başlanılmış. Hasta tedavi yanıtlı iken SARS-CoV-2 pandemisi ile beraber kendi isteği ile tedavisiz kalan hasta kliniğimize pnömoni semptomları ile başvurması sonrası uygun antibiyoterapi tedavi edilmiştir. Bu başvurusu sırasında RAI evre 4 hastalığı nedeniyle daha önce tam yanıtlı olduğu İBR tedavisine yeniden başlanmıştır. Bu dönemde lökosit değerlerindeki artış ile birlikte gelişen konfüzyon nedeniyle yapılan kranial görüntülemelerde herhangi bir patolojiye rastlanılmamıştır ve 3 gün 500 mg/gün metilprednizolon sonrası lökosit sayısı ile birlikte konfüzyon gerilemiştir. 2 ay sonra hasta acil servise amnezi ve afazi kliniği ile başvurmuştur. Kranial manyetik rezonans (MR) görüntülemelerinde sol oksipital lobda 18x18 mm'lik bir kitle imajı görülmüştür (Şekil 1). Hasta Richter transformasyonuna sekonder intrakranyal lenfoma, sekonder malignite, bakteriyel veya fungal abse ön tanılarına yönelik opere edilmiştir. Kandan gönderilen aspergillus antijeni negatif olsa da kan kültüründe etken üremiş ve materyalin mikrobiyolojik incelemesinde de aspergillus fumigatus saptanmıştır. Aspergillus hifleri ayrıca kitleden alınan patoloji preparatında da gösterilmiştir (Şekil 2). Bu dönemde yeniden akciğer bulguları da aktifleşen hastanın akciğer görüntülemesi de aspergilloz ile uyumlu bulunmuştur. Lipozomal amfoterisin B tedavisi ivedilikle 5mg/kg dozdan uygulanmaya başlansa da tekrarlayan epilepsi atakları ve aspergilloz pnömonisine sekonder akut solunumsal distres tablosu ile hasta kaybedildi.

Tartışma: İBR kullanan hastalarda aspergilloz yatkınlık yaratan etmenler arasında nötropeni, 30 gün içinde kortikosteroid kullanımı, daha önce anti-CD20 antikoru almış olmak, diyabetes mellitus, karaciğer ve böbrek yetmezliği, HIV poztifliği ve yoğun bakımda takip ediliyor olma gibi nedenler sayılabilir (Fürstenau M et al. 2020). Hastamızda bu risk faktörlerinden rituximab kullanmış olma, steroid kullanımı ve karaciğerde fibrozisinin bulunması sayılabilir. Hastanın İBR kullanımının 2. ayında mevcut tabloyu geliştirdiği görülmekte olup 11 hasta ile yapılan bir çalışmada İBR başlama ile aspergilloz geliştirme arasında geçen ortanca ay 1,64 (0-4) olarak görülmüştür (Fürstenau M et al. 2020). Yine aynı çalışmada yalnızca akciğer tutulumu olan 8, akciğer ve santral sinir sitemi (SSS) tutulan 1, sadece SSS tutulumu olan 1, cilt ve akciğer tutulumu olan 1 hasta kaydedilmiştir. Vakamızda hem pulmoner hem SSS tutulumu mevcut idi. Bu hastalarda SSS semptomları göz ardı edilmemeli fungal enfekisyonlara olan yatkınlık mutklaka akılda tutulmalıdır. Profilaktik antifungal kullanımı açısından net bir öneri olmasa da vorikonazol ile İBR arasında eliminasyon yolaklarının aynı olması nedeniyle ilaç etkileşimi olmasından dolayı ileri dönemde izovukanazol daha uygun bir seçenek olarak değerlendirilebileceği bildirilmiştir (*Mellinghoff SC. et al. 2018).*

Anahtar Kelimeler: İbrutinib, Aspergilloz, Bruton Tirozin Kinaz



Şekil 1. Kraniala yönelik bilgisayarlı tomografide sol oksipitalde görülen 18x18 mm'lik kitle imajı.



Şekil 2. Aspergillusun dar açılanan hifleri ve etrafındaki spor formasyonları (H&E, 200x).

İnfeksiyon ve Destek Tedaviler

P-116 Referans Numarası: 286

COVID-19 HASTALARINDA BAŞVURU ANINDAKİ HEMATOLOJİK PARAMETRELERİN PROGNOZA ETKİSİ

Melis Dila Özer Çerme[1], Yonca Sekibağ[2], Seval Ürkmez[3], Rıtvan Karaali[4], Şermin Börekçi[2], Emir Çerme[1], Yalım Dikmen[3], Fehmi Tabak[4], Ahmet Emre Eşkazan[5]

[1]İstanbul Üniversitesi- Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı
[2]İstanbul Üniversitesi- Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı
[3]İstanbul Üniversitesi- Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı
[4]İstanbul Üniversitesi- Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
[5]İstanbul Üniversitesi- Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı

Giriş: Koronavirüs ailesinden bir patojen olan şiddetli akut solunum sendromu koronavirüsü – 2 (SARS-CoV-2) ve sebep olduğu koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19), ortaya çıktığı günden beri klinisyenleri hastalık prognozunu öngörmede kullanılacak tetkikler aramaya yönlendirmiştir. Hastalık ağırlığını ana olarak inflamasyon şiddetinin belirlediği tespit edilmiştir. Çalışmalarda lökosit, lenfosit, nötrofil, trombosit, hemoglobin gibi hematolojik parametreler ve PT, aPTT, D-dimer, fibrinojen gibi koagülasyon parametrelerinin ilk başvuru anındaki değerlerinin ve hastalık takibindeki değişikliklerinin hastalık ağırlığı ve prognozu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza, 15 Mart 2020- 2 Haziran 2020 tarihleri arasında Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Hastanesine başvurarak COVID-19 tanısı alan olgulardan; en az bir adet reverse time transkriptaz PCR (RT-PCR) pozitifliği görülen, yataklı servis veya yoğun bakım ünitesinde takip edilen ve 18 yaş üstü olan tüm olgular dahil edildi. Toplamda 362 olgunun tüm medikal kayıtları ve aldığı tedaviler geriye dönük olarak incelendi. Hastalık şiddeti son DSÖ kılavuzuna göre sınıflandırıldı. Olguların başlangıçtaki ve takipteki laboratuvar parametreleri not alındı ve bu değerler kullanılarak inflamatuvar indeksleri ve DİK skorları hesaplandı. İnflamatuvar indekslerin sınır değerlerinin belirlenmesi için ROC analizi; tekrarlı ölçümlerde varyans analizi için tek yönlü varyans analizi (ANOVA) testi kullanıldı. Olgular hastalık prognozlarına göre gruplandırıldı.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen toplam 362 olgudan 197'si (%45,6) erkek, 165'i (%54,4) kadındı. Seksen olgu (%49,7) hafif-orta şiddette hastalık grubunda, 182 olgu (%50,3) ağır-kritik hastalık grubunda sınıflandı (Tablo 1). Altmış olgu (%16,6) 40 yaş altında, 104 olgu (%25,9) 65 yaş ve üzerindeydi; ortanca yaş 54'tü (en düşük 18- en yüksek 94). Yüz on bir olguda eşlik eden hipertansiyon, 58 olguda diabetes mellitus, 29 olguda aktif kanser (solid ve hematolojik) bulunmakta; 165 olguda (%45,6) eşlik eden hastalık bulunmamaktaydı. Üç ya da daha fazla eşlik eden hastalığı bulunan olgu sayısı 43'tü (%11,9). Yedi olgunun (%1,93) DİK skoru 5 ve üzerindeydi. Yetmiş altı olgunun (%38,4) serum ferritin düzeyi 500 ng/ml üzerindeydi. Elli yedi olguda (%15,7) takipte yoğun bakım ihtiyacı gelişti; 46 olgu (%12,7) öldü (Tablo 1). Üç yüz kırk olguda hidroksiklorokin, 198 olguda favipravir, 56 olguda tosilizumab, 31 olguda lopinavir/ritonavir ve 28 olguda ise kortikosteroid tedavisi kullanıldı (Şekil 1). Kötü prognozlu olgu grubunun başlangıç hemoglobin, hematokritin ve eritrosit, lenfosit, trombosit sayılarının daha düşük; nötrofil ve lökosit sayılarınınsa daha yüksek olduğu gösterildi (Tablo 2). Yine başlangıç fibrinojen, PT, INR ve aPTT değerlerinin kötü prognozlu hasta gruplarında daha yüksek saptandı (Tablo 2). Hastalık prognozunun öngörülmesi için yapılan ROC analizi sonucunda olgularda başlangıçta NLR≥2,81, PLR≥219,5 veya Sİİ>1030,9 olması kötü prognozla ilişkilendirildi (Tablo 3). 60 yaş ve üzerindeki olgularda hastalık prognozunun öngörülmesi için yapılan ROC analizi sonucunda başlangıçta D-dimer düzeyi >1,15 olan olgularda kötü prognoz gösterildi. Olgularda LDH, D-dimer düzeyi ve nötrofil sayısının ilk 7 gündeki artışı; trombosit sayısı düşüşünün kötü prognostik faktörler olduğu gösterildi (Şekil 2). CRP düzeyinin ve lenfosit sayısının ilk 7 gündeki değişiminin prognostik gruplar arasında farkı gösterilemedi.

Sonuçlar: COVID-19'da NLR, PLR ve Sİİ'in hastalarda kötü prognoz, ağır hastalık ve YB ihtiyacı gelişimini öngörebilecek belirteçler olduğu gösterilmiştir. Koagülopatinin kötü prognostik bir faktör olduğu kaydedilmiştir. LDH, D-dimer, nötrofil ve trombosit parametrelerinin ilk 7 gündeki değişiminin prognozu öngördüğü gösterilmiştir. Nötrofil sayısı değişiminin iki haftalık takip sürecinde prognozu öngörebildiği belirlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, hematolojik, koagülasyon, inflamasyon, NLR, PLR, Sİİ

Tablo 1: Hastaların demografik ve klinik özellikleri

PARAMETRELER	SONUÇLAR
Yaş, ortalama (± standart sapma)	54,9 (±15,85)
Yaş grupları, n (%)	
<40 yaş	60 (16,6)
40-64 yaş	208 (57,5)
65-79 yaş	67 (18,5)
>80 yaş	27 (7,4)
Cinsiyet, n (%)	
Kadın	165 (54,4)
Erkek	197 (45,6)
Eşlik eden hastalıklar, n (%)	
Hastalık yok	165 (45,6)
Hipertansiyon	111 (30,7)
Diabetes Mellitus	58 (16)
Aktif Solid Kanser	22 (6,1)
Astım / KOAH / Bronşektazi	38 (10,5)
Kalp Yetersizliği	17 (4,7)
Koroner Arter Hastalığı	41 (11,3)
Kronik Böbrek Yetersizliği	22 (6,1)
Otoimmün/ Otoinflamatuvar Hastalıklar	22 (6)
Aktif Hematolojik Kanser	7 (1,9)
Diğer Sistemik Hastalıklar *	11 (3)
Üç ya da daha fazla eşlik eden hastalığı olanlar, n (%)	43 (11,9)
Kalp hızı (/dak), ortalama (± standart sapma)	87,9 (±15,73)
SpO2 (%), ortalama (± standart sapma)	93,9 (±5,18)
Takipteki en düşük SpO2 (%), ortalama (± standart sapma)	89,9 (±7,14)
Sistolik kan basıncı, n(%)	
>90 mmHg	314 (86,7)
<90 mmHg	7 (1,9)
DİK skoru, n (%)	
0	127 (35,08)
1	102 (28,1)
2	84 (23,2)
3	26 (7,18)
4	6 (1,65)
5	5 (1,38)
6	2 (0,55)
Ferritin değeri gruplandırması, n (%)	
0-499	223 (61,6)
500-999	37 (10,2)
1000-1999	28 (7,7)
≥ 2000	11 (3)
Hastalık ağırlığı, n (%)	
Hafif - orta	180 (49,7)
Ağır - kritik	182 (50,3)
YBÜ ihtiyacı gelişimi, n (%)	
Gelişmemiş	305 (84,3)
Gelişmiş	57 (15,7)
YBÜ yatış süresi, ortalama (± standart sapma)	2,05 (±6,7)
Toplam yatış süresi (gün), ortalama (± standart sapma)	10,3 (±7,8)
Prognoz, n(%)	
Sağ	316 (87,3)
Ölü	46 (12,7)

* Kronik viral hepatit, demans, enfektif endokardit, pulmoner arteryel hipertansiyon
KOAH: kronik obstrüktif akciğer hastalığı, DİK: damar içi koagülasyon, YBÜ: yoğun bakım ünitesi

Tablo 2: Başlangıçtaki hemogram ve koagülasyon parametrelerinin hastalık prognozu ile ilişkisi

Parametreler (ortalama ± standart sapma)	Hastalık prognozu		*p* değeri
	Sağ	Ölü	
Hemoglobin (g/dL)	12,93±1,73	10,99±2,16	**<0,001**
Hematokrit (%)	38,85±4,99	33,26±6,79	**<0,001**
MCV (fL)	86,19±5,82	87,29±6,57	0,080
RBC (10^6/µL)	4,52±0,59	3,87±0,85	**<0,001**
RDW (%)	13,94±1,87	16,79±3,18	**<0,001**
Lökosit (x 10^9/L)	6,13±2,78	9,20±6,28	**<0,001**
Nötrofil (x 10^9/L)	3,92±2,09	7,77±6,37	**<0,001**
Lenfosit (x 10^9/L)	1,58±1,57	0,83±0,39	**<0,001**
Monosit (x 10^9/L)	0,57±0,38	0,47±0,28	**0,025**
Eozinofil (x 10^9/L)	0,040±0,078	0,019±0,066	**0,030**
Bazofil (x 10^9/L)	0,010±0,039	0,016±0,053	0,499
Trombosit (x 10^9/L)	205,98±77,73	182,64±91,16	**0,045**
MPV (fL)	8,47±1,08	8,48±1,01	0,841
PCT (%)	0,17±0,07	0,15±0,09	**0,020**
Fibrinojen (mg/dL)	423,59±152,50	510,67±182,54	**0,008**
PT (sn)	13,17±3,43	15,24±3,15	**<0,001**
INR	1,11±0,29	1,29±0,28	**<0,001**
aPTT (sn)	25,93±4,45	29,81±8,41	**<0,001**

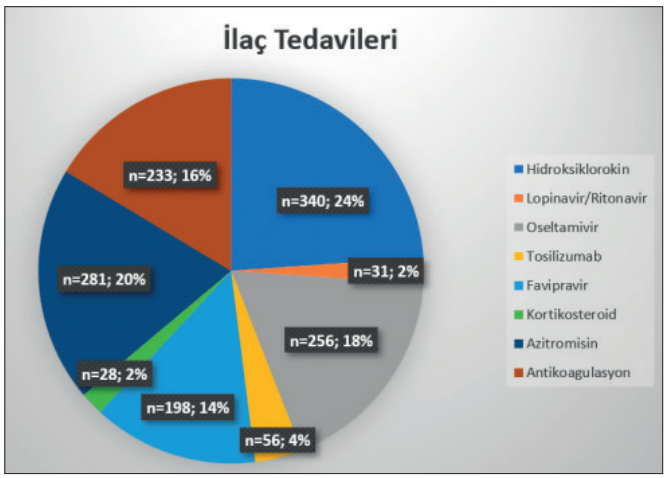
MCV: ortalama eritrosit hacmi, RBC: eritrosit sayısı, RDW: eritrosit dağılım hacmi, MPV: ortalama trombosit hacmi, PCT: platekrit, PT: protrombin zamanı, aPTT: aktive parsiyel tromboplastin zamanı

Tablo 3: Hastalık prognozunu öngörmede inflamatuvar indeksler ve lenfosit değeri için AUC ve sınır değer tablosu

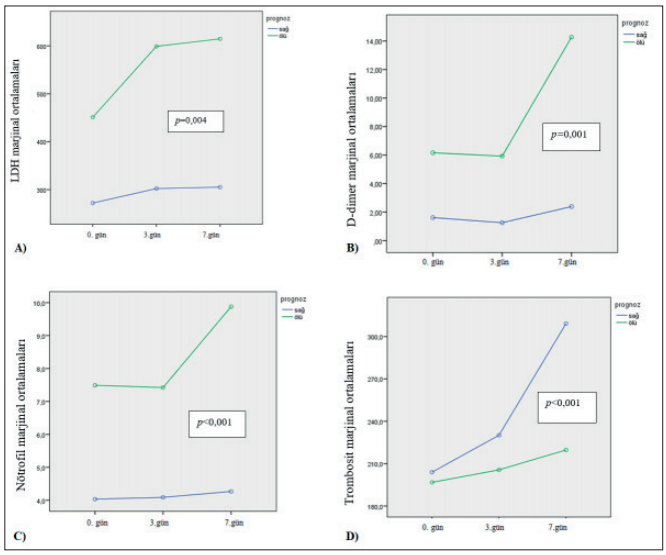
Parametreler	Sınır değer	AUC	*p* değeri	%95 CI, alt sınır-üst sınır	Standart Hata	Sensitivite	Spesifite
Lenfosit(x10⁹/L)	1,050	0,823	<0,001	0,759-0,887	0,333	0,773	0,737
NLR	2,817	0,868	<0,001	0,816-0,919	0,026	0,977	0,586
d-NLR	2,215	0,870	<0,001	0,817-0,923	0,027	0,907	0,656
NMR	7,292	0,801	<0,001	0,731-0,871	0,036	0,884	0,580
LMR	1,775	0,694	<0,001	0,607-0,782	0,045	0,558	0,790
LDH/Lökosit	49,360	0,620	0,011	0,522-0,718	0,050	0,558	0,694
PLR	219,516	0,696	<0,001	0,597-0,794	0,050	0,558	0,854
APLR	111,787	0,689	<0,001	0,580-0,798	0,056	0,595	0,797
Sİİ	1030,905	0,750	<0,001	0,661-0,838	0,045	0,591	0,842

ROC analizi

NLR: nötrofil-lenfosit oranı, d-NLR: derive nötrofil-lenfosit oranı, NMR: nötrofil-monosit oranı, LMR: lenfosit-monosit oranı, LDH: laktat dehidrojenaz, PLR: trombosit-lenfosit oranı, Sİİ: sistemik inflamatuvar indeks



Şekil 1. Hastaların aldığı ilaç tedavilerinin yüzde dağılım grafiği.



Şekil 2. LDH (A), D-dimer (B), nötrofil (C) ve trombosit (D) değerlerinin hastalık prognozu kategorilerine göre değişim grafikleri.

Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-117 Referans Numarası: 57

HIV İNFEKTE LENFOMA OLGULARI: TEK MERKEZ SONUÇLARI

İstemi Serin[1], Ayşe İnci[2], Osman Yokuş[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

Giriş ve Amaç: İnsan immün yetmezlik (HIV) ile infekte olgular hem Non-Hodgkin hem de Hodgkin lenfoma gelişmesi açısından risk altındadır. Antiretroviral tedavinin (ART) uygulanmasından sonra bu risk azalmış olsa bile AIDS İle ilişkili kanser olarak risk devam etmektedir. Bu olgularda sıklıkla B hücre kökenlidir ve spesifik lenfoma türleri diğerlerinden daha sık görülmektedir. HIV ile ilişkili birçok malignite görülebilmesi nedeniyle HIV infekte olan olgularda lenfoma tanı ve tedavisinde zorluklar görülebilmektedir. Bu olgularda tedavi temel olarak HIV infekte olmayan lenfoma olgularında olduğu gibidir. Bu olgularda artan lenfoma riski birden fazla faktörle ilişkili olabildiği düşünülmektedir. Bu faktörler virüsün kendi özelliklerini, hastalıktan kaynaklanan immünsüpresyonu, içermektedir. HIV infeksiyonu lenfoma da dahil olmak üzere birçok kanser türü riskini arttırmaktadır. Yaygın olarak kullanılmakta olan ART ye rağmen HIV ile infekte kişilerde lenfoma yaygın görülmekte ve önde gelen ölüm nedeni olmaya devam etmektedir ve lenfoma alt tipleri HIV infekte olgularda farklılık gösterebilmektedir ve bu hastalarda lenfoma gelişimi immünsüpresyon ve yüksek viral yük ile ilişkili olabilmektedir. Non hodgkın lenfomaların HIV infekte olgularda görülme sıklığı artmıştır ve ART ye rağmen bu durumun devam ettiği de bildirilmektedir. Bu çalışmada amacımız HIV infekte lenfoma olgularımızın demografik özellikleri, CD4, ve lenfoma alt tip sonuçlarının incelenmesidir.

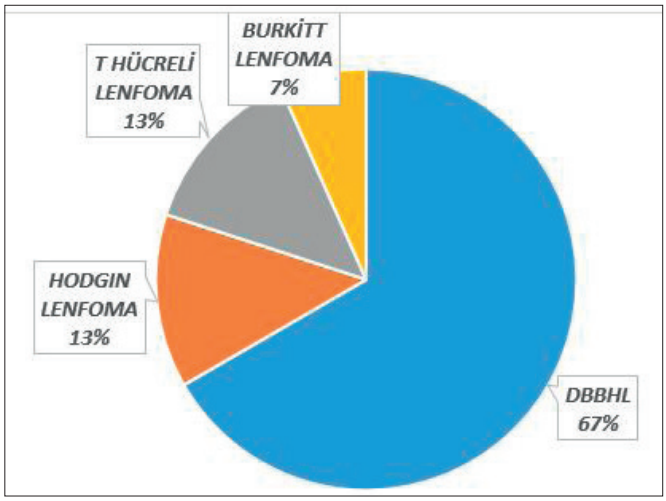
Gereç yöntem: Bu çalışmada kliniğimizce takip edilen HIV infekte, lenfoma tanısı almış hastaların bilgisayar kayıtları retrospektif olarak incelendi. Olguların lenfoma tanısı anındaki yaş, cinsiyet, CD4, değerleri, ayrıca lenfoma alt tipleri kaydedildi. Olgular lenfoma alt tiplerine göre Difüz büyük B hücreli lenfoma (DBBHL) ve diğerleri (Hodgkin lenfoma, T hücreli lenfoma, burkitt lenfoma) olarak iki gruba ayrıldı. Çalışmamız için İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından (22.01.2021 tarihli karar no:2696) etik kurul onayı alınmıştır. Çalışmamıza toplam 15 HIV infekte lenfoma olgusu alındı. Çalışmaya alınan olguların yaş ortalaması 43.1 iken olguların tamamının erkek olduğu belirlendi. Olgularımızın lenfoma alt tiplerine bakıldığında en sık olarak %67'sinin (10) DBBHL, ardından %13(2) Hodgkin lenfoma, %13(2) T hücreli lenfoma ve %7 Burkitt lenfoma olduğu belirlenmiştir. Lenfoma alt tipleri dağılımı grafik 1'de görülmektedir. Olguların yaş ve CD4 dağılımına bakıldığında DBBHL tanılı olguların yaş ortalmasının 45.2 diğer grupta ise 38.8 olduğu belirlenmiştir. Olgularımızın lenfoma tanısı sırasında yaş, CD4 ortalamaları Tablo 1'de görülmektedir.

Tartışma ve Sonuç: Sonuç olarak olgu sayımız az olsa da olgularımızın çoğunda lenfoma alt tipinin DBBHL olduğu belirlenmiş olup konuyla ilgili daha fazla hasta ile yapılan, hematolojik tedavileri ve sonuçlarını da içeren, takip durumlarının yer aldığı olgularla prospektif çalışmaların bu olguların takip ve tedavisinde faydalı olacağını düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: HIV, lenfoma, prognoz, CD4

Kaynaklar

1. Re A, Cattaneo C, Rossi G. Hiv and Lymphoma: from Epidemiology to Clinical Management. Mediterr J Hematol Infect Dis. 2019;11(1):e2019004. Published 2019 Jan 1. doi:10.4084/MJHID.2019.004
2. Oishi N, Bagán JV, Javier K, Zapater E. Head and Neck Lymphomas in HIV Patients: a Clinical Perspective. Int. Arch. Otorhinolaryngol. (2017); (21) 4: 399-407.
3. Brunnberg U, Hentrich M, Hoffmann C, Wolf T, Hübel K: HIV-Associated Malignant Lymphoma. Oncol Res Treat 2017;40:82-87. doi: 10.1159/000456036
4. Grogg, K. L., Miller, R. F., & Dogan, A. (2007). HIV infection and lymphoma. Journal of clinical pathology, 60(12), 1365–1372. https://doi.org/10.1136/jcp.2007.051953
5. Carroll V, Garzino-Demo A. HIV-associated lymphoma in the era of combination antiretroviral therapy: shifting the immunological landscape. Pathog Dis. 2015 Oct;73(7):ftv044. doi: 10.1093/femspd/ftv044. Epub 2015 Jun 29. PMID: 26121984; PMCID: PMC4607737.
6. Noy, Ariela MD HIV Lymphoma and Burkitts Lymphoma, The Cancer Journal: 2020: 26(3): 260-68 .doi: 10.1097/PPO.0000000000000448



Grafik 1.

Tablo 1: Olgularımızın Lenfoma Tanısı Sırasında yaş CD4 değerleri (ortalama)

	DBBHL (N:10)	DİĞER (N:5)	TOPLAM
YAŞ	45.2	38.8	43.1
CİNSİYET (E/K)	10/0	5/0	15/0
CD4 (hücre/mm3)	160	108	145

■ Erişkin Akut Lösemiler

P-118 Referans Numarası: 42

AKUT LÖSEMİ TEDAVİSİNDE DEMİR BİRİKİMİ: TRANSPLANT ÖNCESİ TRANSFÜZYON DENEYİMİ

Osman Yokus[1], İstemi Serin[1], Celalettin Herek[2], Hasan Göze[1], Tahir Alper Cinli[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: Akut miyeloid lösemi (AML) ve akut lenfoblastik lösemi (ALL), öncüllerin anormal proliferasyonu ile karakterize klonal malign hastalıklardır. Kemoterapi sonrası remisyona giren olgular risk sınıflamasına göre kemik iliği transplantasyonuna yönlendirilmektedir. Transfüzyon ilişkili demir seviyeleri toksik etkilere neden olur. Son zamanlarda yapılan çalışmalar, demir yükü olan olgularda transplantasyona bağlı mortalite ve ek morbiditenin arttığını göstermiştir. Akut lösemili hastalarda transplantasyon öncesi demir yükü ve transfüzyon sayısını araştırmayı amaçladık.

Yöntemler: Ocak 2015-Aralık 2019 tarihleri arasında ALL ve AML tanısı alan hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastaların bazal ferritin düzeylerine ek olarak; 3, 6 ve 12. aylardaki ferritin düzeyleri ve tedavi süresince yapılan transfüzyon sayıları da kaydedildi. Farklı ferritin seviyeleri ve demir yükü ile transfüzyon sayısı ve sıklığı arasındaki ilişki araştırıldı.

Bulgular: Çalışmamıza toplam 50 hasta dahil edildi. AML hastalarında 6. ayda ferritin düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulundu (p = 0.018). 6 aylık ölçümlerde, ALL grubuna kıyasla AML grubunda serum ferritin> 1000 olan hasta istatistiksel olarak daha fazlaydı (p = 0.011). Aşırı demir yükü olan hastalara medyan 42.5 ünite eritrosit transfüzyonu yapılırken, demir yükü olmayan hastalara 23 ünite transfüzyon yapılmıştı.

Tartışma ve Sonuç: Akut lösemi hastaları, en çok indüksiyon kemoterapisinin ilk aylarında transfüzyona ihtiyaç duyar. AML hastalarında demir birikimi, ALL hastalarına göre daha erken ortaya çıkar; bu iki grup arasındaki fark 6 aylık tedaviden sonra ortadan kalkar. Çalışma sonuçlarımız ışığında, demir birikiminin, özellikle AML olgularında, nakil öncesi morbiditenin önemli bir etkeni olduğunu vurgulamak gereklidir.

Anahtar Kelimeler: Akut miyeloid lösemi (AML), akut lenfoblastik lösemi (ALL), demir birikimi, transplantasyon, prognoz

Kaynaklar

1. THD Akut Lösemiler Tanı ve Tedavi Kılavuzu. Ankara: Efil Yayınevi. 2011.
2. Paul S, Kantarjian H, Jabbour EJ, editors. Adult acute lymphoblastic leukemia. Mayo Clinic Pro-ceedings; 2016: Elsevier.
3. Saultz JN, Garzon R. Acute myeloid leukemia: a concise review. Journal of clinical medicine. 2016;5(3):33.
4. Bassan R, Spinelli O, Oldani E, Intermesoli T, Tosi M, Peruta B, et al. Improved risk classifica-tion for risk-specific therapy based on the molecular study of minimal residual disease (MRD) in adult acute lymphoblastic leukemia (ALL). Blood, The Journal of the American Society of Hema-tology. 2009;113(18):4153-62.
5. Wang CY, Babitt JL. Hepcidin regulation in the anemia of inflammation. Curr Opin Hematol. 2016 May;23(3):189-97.

Tablo 1: Çalışmaya dahil edilen 50 hastanın yaş, tanı ve sağkalım durumu

Tanı anındaki yaşı, *ort ± ss*		57 ± 20,4
Cinsiyet	Erkek	29 (58)
	Kadın	21 (42)
Tanısı	Akut myeloid lösemi	32 (64)
	Akut lenfoblastik lösemi	18 (36)
Sağkalım durumu	Yaşıyor	11 (22)
	Ölmüş	39 (78)
Tanıdan sonraki yaşam süresi		
Ort ± SS		436,7 ± 395,3
Medyan [min - max]		353 [29 – 2182]

Tablo 2: AML ve ALL hastalarının tanı anındaki yaşı, cinsiyet dağılımları, tanıdan sonraki yaşam süresi ve sağkalım durumlarının karşılaştırılması

	Akut miyeloid lösemi (n=32)	**Akut lenfoblastik lösemi** (n=18)	***P-değeri****
Tanı anındaki yaş	67,8 ± 12,1	37,8 ± 18,1	**<0,001***
Cinsiyet			
Erkek	17 (53,1)	12 (66,7)	0,352**
Kadın	15 (46,9)	6 (33,3)	
Sağkalım durumu			
Yaşıyor	4 (12,5)	7 (38,9)	**0,041****
Ölmüş	28 (87,5)	11 (61,1)	
Tanıdan sonraki yaşam süresi	424,6 ± 450,6	467,6 ± 210,4	0,130*
Ort ± SS			
medyan [min - max]	278 [29 – 2182]	373 [260 – 954]	

Tablo 3: AML ve ALL hasta gruplarına göre grup içi tedavi başlangıcı ve tedavinin 1., 1-3., 3-6. ve 6-12. ayrınlarında serum ferritin değerlerinin karşılaştırılması

	Akut miyeloid lösemi (n=32)		**Akut lenfoblastik lösemi** (n=18)		***P-değeri****
Ferritin değeri (µg/L)					
Bazal	334,4 ± 316,1	247 [4 – 1130]	413,4 ± 500,2	237 [13 – 1500]	0,936
Tedavinin 1. ayı	929,6 ± 456,7	870 [110 – 1574]	1083 ± 484,8	1295 [550 – 1500]	0,648
Tedavinin 3. ayı	1102,3 ± 384,8	1181 [352 – 1500]	886,2 ± 611,6	870 [122 – 1500]	0,511
Tedavinin 6. ayı	1304,4 ± 296,2	1500 [578 – 1500]	746,6 ± 545,1	621 [237 – 1500]	**0,018**
Tedavinin 12. ayı	1280,6 ± 364,7	1500 [479 – 1500]	1415 ± 135,3	1472 [1216 – 1500]	0,938
P-değeri*	0,095		N/A		

Tablo 4: AML ve ALL gruplarına göre bazal ve diğer ölçüm zamanı noktalarında serum ferritin düzeyi >1000 µg/L olan hasta oranlarının karşılaştırılması

	Akut miyeloid lösemi (n=32)	Akut lenfoblastik lösemi (n=18)	*P-değeri**
Ferritin değeri >1000 (µg/L)			
Bazal	2 (6,3)	3 (16,7)	0,336
1. ay	6 (37,5)	3 (60)	0,611
3. ay	10 (66,7)	2 (40)	0,347
6. ay	14 (87,5)	2 (28,6)	**0,011**
12. ay	8 (80)	4 (100)	0,999

Tablo 5: Serum ferritin değeri >1000 µg/L ve <1000 µg/L (tedavinin 6. ayında) olan hastaların hastalık (AML ya da ALL) dağılımı, tıolam transfüzyon sayısı ve sağkalım açısından karşılaştırılması

		Ferritin değeri (3-6. Ay)		*P-değeri*
		>1000 (n=16)	<1000 (n=7)	
Tanı	Akut miyeloid lösemi	14 (87,5)	2 (28,6)	**0,011***
	Akut lenfoblastik lösemi	2 (12,5)	5 (71,4)	
Tedavi süresince aldığı toplam transfüzyon sayısı		42,5 [21 – 67]	23 [10 – 38]	**0,003****
Sağkalım durumu	Yaşıyor	2 (12,5)	2 (28,6)	0,557*
	Ölmüş	14 (87,5)	5 (71,4)	

Tanımlayıcı istatistikler; sayısal değişkenlerde ortalama ± standart sapma / meydan [Min. – Maks.], kategorik değişkenlerde ise sayı (%) şeklinde verildi.
**Fisher's Exact Test kullanıldı.*
***Mann-Whitney U testi kullanıldı.*
Kalın olarak belirtilen p değerleri istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edildi (p<0,05).

Tablo 6: AML ve ALL hasta gruplarına göre ve gruo içi tedavinin 1., 3-6. ve 12. ayına kadar olan zaman aralıklarında aldıkları eritrosit transfüzyonu sayılarının karşılaştırılması

	Akut miyeloid lösemi (n=32)	Akut lenfoblastik lösemi (n=18)	*P-değeri**
Eritrosit Transfüzyonu sayısı (ünite)			
Tedavinin 1. ayına kadar aldığı	8 [4 – 13]	7 [4 – 12]	0,182
Tedavinin 3. ayına kadar aldığı	2 [0 – 6]	2,5 [0 – 6]	0,633
Tedavinin 6. ayına kadar aldığı	2 [0 – 12]	0,5 [0 – 6]	0,501
Tedavinin 12. ayına kadar aldığı	0 [0 – 4]	0 [0 – 16]	0,685
P-değeri**	**<0,001**	**<0,001**	

İnfeksiyon ve Destek Tedaviler

P-119 Referans Numarası: 60

TROMBOSİT/LENFOSİT, NÖTROFİL/LENFOSİT VE NÖTROFİL/ALBÜMİN ORANLARININ COVID-19'DA YATIŞ VE MORTALİTE TAHMİNİNDE YERİ

İstemi Serin[1], Nagehan Didem Sarı[2], Ayfer Bakır[3], Sema Alaçam[4]

[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, Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği
[4]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Mikrobiyoloji Kliniği

Amaç: COVID-19'da kritik hastalık olasılığı yüksek olan hastaların erken tespiti, uygun bakımın sağlanması ve sağlık sistemi içinde mevcut kapasitenin daha etkin kullanılması yoluyla kötüleşen koşulların önlenmesine yardımcı olabilir. Nötrofil/lenfosit oranı (NLO) ve trombosit/lenfosit oranının (TLO) da enfeksiyon hastalıklarının prognostik değerlendirmesinde yol gösterici faktörler olduğu bilinmektedir. Enflamasyon ve prognozu belirleyen diğer bir parametre de albümindir. Bu çalışmada TLO, NLO ve nötrofil/albüminin (NAO) COVID-19 şiddetini ve seyrini tahmin etmede etkili olup olmadığının belirlenmesi amaçlanmaktadır.

Yöntemler: Bu tek merkezli, retrospektif, kesitsel çalışmada 15.03.2020-1.06.2020 tarihleri arasında hastanemize başvuran ve COVID-19 tanısı alan hastalar değerlendirildi.

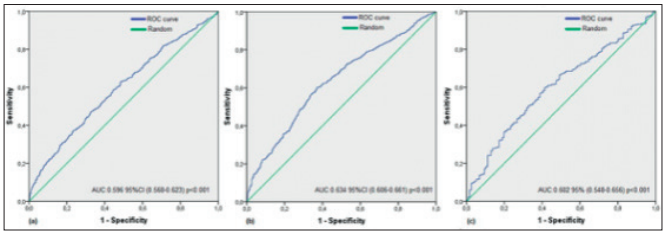
Bulgular: Hastaneye yatış kararının tahmininde TLO, NLO ve NAO eğri altında kalan alan (EAA) değerleri sırasıyla 0,596, 0,634, 0,602 idi (tümü için p <0,001). Mortaliteyi öngörmede TLO, NLO ve NAO EAA değerleri sırasıyla 0,674, 0,821, 0,787 idi (tümü için p <0,001).

Sonuç: Çalışmamızda yatış kararı verilen hastalarda yatış kararının verilmesinde ve prognozun belirlenmesinde TLO, NLO ve NAO'nun bağımsız öngörücüler olduğu belirlendi. Bu nedenle yüksek TLO, NLO ve NAO değerleri, COVID-19 hastalarını daha yakından izlemek ve yoğun bakım ihtiyacını belirlemek için kullanılabileceğini göstermektedir.

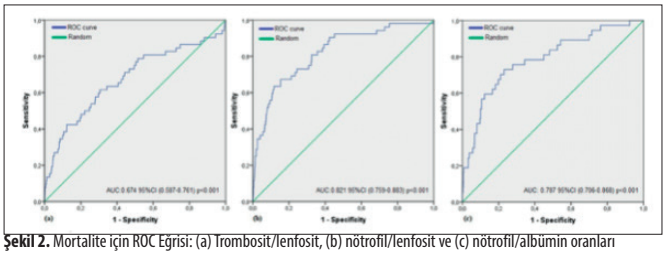
Anahtar Kelimeler: COVID-19, nötrofil/lenfosit oranı (NLO), trombosit/lenfosit oranı, nötrofil/albümin oranı (NAO), prognoz, hastaneye yatış

Kaynaklar

1. Park SE. Epidemiology, virology, and clinical features of severe acute respiratory syndrome -coronavirus-2 (SARS-CoV-2; Coronavirus Disease-19). Clin Exp Pediatr. 2020 Apr;63(4):119-124. doi: 10.3345/cep.2020.00493.
2. World Health Organization (WHO) and others. Report of the WHO-China joint mission on coronavirus disease 2019 (COVID-19). Geneva: WHO; 23 December 2020. Available from https://www.who.int/publications-detail/report-of-the-who-china-joint-mission-on-coronavirus-disease-2019-(covid-19)
3. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, Wang B, Xiang H, Cheng Z, Xiong Y, Zhao Y, Li Y, Wang X, Peng Z. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. JAMA. 2020 Mar 17;323(11):1061-1069. doi: 10.1001/jama.2020.1585.
4. Zhang MQ, Wang XH, Chen YL, Zhao KL, Cai YQ, An CL, Lin MG, Mu XD. [Clinical features of 2019 novel coronavirus pneumonia in the early stage from a fever clinic in Beijing]. Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi. 2020 Feb 15;43(0):E013. Chinese. doi: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.0013.
5. Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts--rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. Bratisl Lek Listy. 2001;102(1):5-14.



Şekil 1. Hastaneye yatış kararı için ROC Eğrisi: (a) Trombosit/lenfosit, (b) nötrofil/lenfosit ve (c) nötrofil/albümin oranları



Şekil 2. Mortalite için ROC Eğrisi: (a) Trombosit/lenfosit, (b) nötrofil/lenfosit ve (c) nötrofil/albümin oranları

Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-12 Referans Numarası: 169

HODGKİN LENFOMA TANILI HASTADA KRONİK MYELOİD LÖSEMİ: OLGU SUNUMU

Handan Haydaroğlu Şahin[1], Derviş Murat Akkurd[1], Muhammet Akif Şahin[2], Vahap Okan[1]

[1]Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Şahinbey Araştırma ve Uygulama Hastanesi
[2]İnayet Topçuoğlu Hastanesi

Giriş: Yüzde 86,6'lık ortalama beş yıllık sağ kalım oranıyla, Hodgkin lenfoma (HL) için mevcut birinci basamak tedavi rejimleri, hastalıksız sağkalımda önemli ilerlemeler sağlamıştır (1). Sağkalımın arttığı popülasyonda tedavi komplikasyonlarının sıklığı giderek artmaktadır. HL tedavisini takiben,

görülen en yaygın sekonder maligniteler akut myeloid lösemi (AML) ve myelodisplastik sendrom (MDS) olup; tahmini 20 yıllık prevalansı %0,8-6,3 saptanmıştır (2). Tedaviyi takiben kronik miyeloid lösemi (KML) gelişimi oldukça nadir görülen bir olaydır. Kemoterapi ve/veya radyoterapi sonrası gelişen de novo KML ile sekonder KML'nin demografik ve sitogenetik özellikleri açısından benzerlik gösterdiği saptanmıştır (3). Biz de HL tedavisi sonrasında sekonder KML gelişen vakamızı sunarak literatüre katkı sunmak amaçladık.

Olgu: Halsizlik, ateş, kilo kaybı ile başvuran ve mediastende lenfadenopati saptanan 18 yaşında kadın hastaya kitle eksizyonel biyopsisi ile klasik HL (nodüler sklerozan tip) tanısı konuldu. Tanıda Evre 2B olan hastaya 4 kür ABVD tedavisi verildi ve tam yanıt elde edildi. Remisyonda takip edilen hastanın rutin kontrollerinde tedavi sonrası 8.yılda WBC: 168000/mm3, NE: 140000 /mm3, hemoglobin: 10,7 gr/dL, platelet: 149000 /mm3 tespit edildi. Periferik yaymasında myeloid öncül hücreler, bazofili saptandı. KML ön tanısıyla t (9,22) PCR testi gönderildi ve pozitif saptandı. Hastaya KML tanısı konularak imatinib mesilat 400 mg/gün tedavisi başlandı. 1.basamak TKİ ile 3.ayda erken moleküler yanıt (EMR), 12.ayda Major moleküler yanıt (MMR) elde edilen hasta 4 yıldır İmatinib mesilat tedavisi ile hematolojik, sitogenetik ve moleküler tam yanıtta olup, HL açısından da halen remisyonda poliklinik takiplerine devam edilmektedir.

Tartışma: Hodgkin lenfomalı hastaların, tedavi yanıtları ve sağ kalım oranları oldukça iyi olup, uzun süreli takiplerde sekonder veya de novo malignite gelişimi açısından da dikkatlice takip edilmelidir. HL tedavisi ve KML gelişim riski tam olarak doğrudan ilişkilendirilememiş olup literatürde vaka serileri mevcuttur (3-4). Tedavi sonrasında 8. yılında KML gelişen hastamızın aksine olgu serilerinde ilk 3 yıl içinde KML gelişimi bildirilmiştir (4). Tedavi sonrası uzun dönemde de hastaların sekonder maligniteler açısından dikkatle takip edilmesini önermekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Hodgkin Lenfoma, Kronik Myeloid Lösemi, Tedavi

Kaynaklar

1. Noone A, Howlader N, Krapcho M, Miller D, Bishop K, Kosary CL, Yu M, Ruhl J, Tatalovich Z, Mariotto A, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ and Cronin KA (eds.): SEER Cancer Statistics Review 1975-2014. SEER, National Cancer Institute, 2018.
2. Bhatia S: Therapy-related myelodysplasia and acute myeloid leukemia. Semin Oncol 40(6): 10, 2013. PMID: 24331189. DOI: 10.1053/j.seminoncol.2013.09.013
3. Aguiar RC: Therapy-related chronic myeloid leukemia: An epidemiological, clinical and pathogenetic appraisal. Leuk Lymphoma 29(1-2): 17-26, 1998. PMID: 9638972. DOI: 10.31 09/10428199809058378
4. Ralph Mıllett, Anıta Aggarwal, Imad Tabbara and Samah Nassereddıne. Anticancer Research August 2019, 39 (8) 4333-4335; DOI: https://doi.org/10.21873/anticanres.13600

Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

P-120 Referans Numarası: 142

KRONİK MYELOİD LÖSEMİ TANISINDA SİTOGENETİK; ESKİ AMA ALTIN BİR YÖNTEM

Elif Başaran[1], Meral Uluköylü Mengüç[2], Hande Özkalaycı[3]

[1]Bolu Abant İzzet Baysal Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları
[2]Bolu Abant İzzet Baysal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji
[3]Bolu Abant İzzet Baysal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Genetik

Giriş: Kronik myeloid lösemi (KML) 9. ve 22. Kromozomlar arasında translokasyondan kaynaklanan BCR-ABL füzyon geniyle karakterize pluripotent kök hücre hastalığıdır. KML tanı ve tedavi yanıt monitorizasyonunda konvansiyonel sitogenetik, fluoresan in situ hibridizasyon (FISH) ve reverse transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) en sık kullanılan genetik tanı yöntemleridir. KML tanısında tanı aşamasında kemik iliğinden örnek alınamadığında sitogenetik incelemeler periferik kandan yapılabilmektedir.Farklı çalışmalarda KML tedavi takibinde periferik kan ve kemik iliğinin sitogenetik, FISH ya da RT-PCR açısından korele sonuçlandığını gösteren veriler mevcuttur. Hastalığın özgün bulgusu olan Philadelphia (Ph) kromozomu t(9;22) olguların yaklaşık %95'inde tespit edilmektedir. Hastaların %2-4'ünde atipik BCR-ABL1 transkriptleri olabilir. Bu durum da rutin primer/prob setleri kullanıldığında yanlış negatif PCR sonuçlarına yolaçabilmektedir. Biz de bu olgu raporunda RT-PCR negatif gelip sitogenetik ve FISH ile tanı koyduğumuz bir KML olgusundan bahsetmeyi amaçladık.

Olgu: Bilinen diyabet ve KOAH tanılı, 74 yaşında erkek hasta, son 1 aydır olan baş dönmesi ve halsizlik şikayeti ile dış merkez başvurusunda WBC 20.000/ml Hgb 12.8 g/dl Plt 960.000/ml olması üzerine polikliniğimize yönlendirilmiş. Hastanın geçirilmiş emboli ve tromboz öyküsü yoktu. Fizik muayanesinde özellik yoktu. Periferik yaymasında trombositler tekli ve kümeler halinde sayıca artmış, eritroid seri normokrom normositer, myeloid seride olgun nötrofillerde hipersegmentasyon mevcut olup 1-2 adet metamyelosit görüldü. Bazofil oranı %8 olup myeloblast görülmedi. Sitoredüksiyon için hidroksiüre başlandı. Periferik kandan BCR-ABL (P210) RT-PCR istendi. Sonrasında Jak -2V617F mutasyonu için örnek gönderildi. BCR-ABL RT-PCR (P210) mutasyonu negatif olarak sonuçlandı. Jak-2V617F negatif gelen hastaya CALR mutasyonu istendi. Kemik iliği aspirasyonunda hücresellik artmış, megakaryositler sayıca artmış, 2 yada 3 segmentli nükleusu olan megakaryositler görüldü. Maturasyon diferensiasyon tam, myeloid seride belirgin hiperplazi ve nötrofillerde hipersegmentasyon görüldü. Bazofil <%2, blast <%1 olarak değerlendirildi. Periferik kandan gönderilen BCR-ABL (P190) da negatif olarak sonuçlandı. Kemik iliği sitogenetikte karyotiplenen 10 metafazda t(9;22) q34;q11.2, del (12)(p11.2) der(14)t14;?)(q32;?)(20) saptandı. Hastanın periferik kandan gönderilen FISH tetkikinde hücrelerin %76 sında t(9;22) (q34; q11.2) pozitif gelmesi üzerine hasta KML kabul edildi. İmatinib mesilat standart dozda (400 mg/gün) başlandı. İmatinib sonrası hastada tam hematolojik remisyon sağlandı.

Tartışma: Erişkin lösemi olgularının yaklaşık %15-20'sini oluşturan KML'de BCR genindeki 3 ayrı breakpoint bölgesi ile farklı hastalık fenotipleri ilişkili bulunmuştur. Tipik olarak KML'de BCR geni exon13 (e13) ve e14 yada e14 ve e15 arasında kesintiye uğramıştır. Bu bölgeyi içeren rearranjmanlarda transkriptler P210 ABL1 olarak bilinen 210 kilodaltonluk proteinlere dönüşür. c-ABL'nin mu-BCR denen exon 17-20 arasındaki bölgeyle translokasyonunda daha büyük bir protein olan P230 BCR-ABL1 proteini variant KML'de görülmektedir. P190 BCR-ABL ise çoğunlukla de novo akut lenfoblastik lösemide gözlenmektedir. Tanıda rutin yapılması gereken kemik iliği sitogenetik ve FISH gibi yöntemler atlandığında standart PCR problarının saptayamayacağı atipik breakpoint bölgesine sahip translokasyonların gözden kaçması tanıda gecikmelere yolaçabilmektedir. Olgumuzda RT-PCR ile saptanamayan BCR-ABL translokasyonu ilk olarak sitogenetikte saptanmış olup daha sonra hem kemik iliği hem de periferik kan FISH ile doğrulanmıştır.

Sonuç: Hematolojide bir çok hastalıkta genetik değerlendirmede altın standart olan sitogenetik KML tanısında da oldukça öneme sahiptir. Çok daha duyarlı moleküler yöntemler geliştirilse de KML tanısında konvansiyonel ve moleküler sitogenetik yöntemlerin kombine kullanılmasını önermekteyiz.

Anahtar Kelimeler: KML, sitogenetik, FISH, atipik

Kaynaklar

1. Hochhaus, A., Baccarani, M., Silver, R. T., Schiffer, C., Apperley, J. F., Cervantes, F., ... & Hehlmann, R. (2020). European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. Leukemia, 34(4), 966-984.
2. http://www.thd.org.tr/thdData/Books/204/kronik-miyeloid-losemi-klinik-bulgular-tani-tedavi.pdf
3. Smith, G., Apperley, J., Milojkovic, D., Cross, N. C., Foroni, L., Byrne, J., ... & British Society for Haematology. (2020). A British Society for Haematology Guideline on the diagnosis and management of chronic myeloid leukaemia. British Journal of Haematology, 191(2), 171-193.
4. Bower H, Björkholm M, Dickman PW, Höglund M, Lambert PC,Andersson TM-L. Life expectancy of patients with chronic myeloid leukemia approaches the life expectancy of the general population.J Clin Oncol. 2016;34(24):2851–2857.
5. Branford S, Rudzki Z, Parkinson I. Real-time quantitative PCR analysis can be used as a primary screen to identify patients with CML treated with imatinib who have bcr-abl kinase domain mutations. Blood. 2004;104(9):2926–2932.
6. Castagnetti F, Gugliotta G, Breccia M, et al. The BCR-ABL1 transcript type influences response and outcome in Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia patients treated frontline with imatinib. Am J Hematol. 2017;92(8):797–805.

Erişkin Akut Lösemiler

P-121 Referans Numarası: 176

KURTARMA REJİMİNE REFRAKTER AKUT MYELOİD LÖSEMİDE VENETOKLAKS VE 5'AZASİTİDİN İLE TAM REMİSYON

Mete Tuğcan Üçdal[2], Batuhan Erdoğdu[1], Olgu Erkin Çınar[1], Mine Karadeniz[1], Haluk Demiroğlu[1], Hakan Göker[1]

[1]Hacettepe Üniversitesi Erişkin Hematoloji Bilim Dalı
[2]Hacettepe Üniversitesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı

41 yaşında bilinen dahili hastalığı olmayan kadın hasta ocak 2021 tarihinde akut myeloid lösemi(aml) tanısı aldı. Yapılan sitogenetik analizde kompleks karyotip anomalisi tespit edilen ve yapılan NGS'de IKZF-1 geninde mutasyon saptandı. Kötü genetik ve sitogenetik anormallikleri olan hastaya önce 3+7 ardından EMA tedavileri verilmiş. 3+7ve EMA tedavileri sonrası blast sayısında azalma olmayan ve kliniği toparlanmayan hastaya Azastidin ve venetoklaks tedavisi planlandı. Tedavi sonrası yapılan kemik iliği biyopsisi tam remisyon şeklinde yorumlandı. Venatoklast tedavisine tam yanıt veren hastaya allojenik hematopoetik kök hücre transplantasyonu yapıldı.

De novo akut myeloid lösemilerde standar tedavi antrasiklin ile nukleozid analogu ajanlarından oluşan kombine indüksiyon tedavisi ardından konsolüdasyon tedavisi olarak yüksek doz sitarabin tedavisi veya hematopoetik kök hücre transplantasyonudur (1). 65 yaş altı hasta grubunun %20'i 65 yaş üstü yaş gurubunun %40-60 standart tedaviye tam yanıt verememektedir (2). Son yıllarda bu gruba yönelik yeni tedavi yaklaşımları geliştirilmiştir. Bu tedavilerden biri olan selektif BCL-2 inhibitörü olan venetoklaks tedavisidir. Yapılan çalışmalarda Aml'deki blast hücrlerinde antiapoptatik olan bcl-2 ve mcl-2 fibi proteinlerinin overekspresyonu olduğu gösterilmiştir (3). Bunun üzerine venatoklast'ın tek ajan olarak veya hipometilasyon yapan ajanlarla kombine edilerek kullanıldığı birçok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalarda PML-RARA translokasyonu, wt-1, flt-3 ve ıdh-1 mutasyonları gibi bcl-a2 expresyonun az olduğu aml grubunun venatoklast tedavisine TET2, KRAS, PTPN11 ve SF3B1 mutasyonuna sahip aml gurubuna göre daha duyarlı olduğunu gösterilmiştir (4). Bu sonuçlar aml tanısı alan her hastaya verilecek tedavinin kişiye özel verilmesini gerektiğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: akut miyeloid lösemi, venatoklaks, bcl-2, IKZF-1

Kaynaklar

1. H. Döhner, E. Estey, D. Grimwade, S. Amadori, F.R. Appelbaum, B.L. Ebert, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel Blood, 129 (4) (2017), pp. 424-448
2. An update of current treatments for adult acute myeloid leukemia Blood, 127 (1) (2016), pp. 53-62
3. B.Z. Carter, P.Y. Mak, W. Tao, M. Warmoes, P.L. Lorenzi, D. Mak, et al. Mcl-1/CDK9 targeting by AZD5991/AZD4573 overcomes intrinsic and acquired venetoclax resistance in vitro and in vivo in PDX model of AML through modulation of cell death and metabolic functions Blood, 132 (Suppl 1) (2018) 768–768
4. H. Zhang, B. Wilmot, D. Bottomly, S.E. Kurtz, C.A. Eide, A. Damnernsawad, et al. Biomarkers predicting venetoclax sensitivity and strategies for venetoclax combination treatment Blood, 132 (Suppl 1) (2018)

Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

P-122 Referans Numarası: 305

COVID-19 AŞISI SONRASI DİPLOPİ İLE PREZENTE OLAN MULTİPLE MYELOMA

Özlem Beyler, Mürüvvet Seda Aydın, Funda Ceran, Simten Dağdaş, Gülsüm Özet

Ankara Şehir Hastanesi, Hematoloji Kliniği

Giriş: Ekstramedüller tutulumun santral sinir sisteminde saptanması ile multiple myelom tanısı alan vakamızı, bu yerleşimin nadir görülmesi, tedavi yanıtlarının yetersiz oluşu nedeniyle bildirmekteyiz.

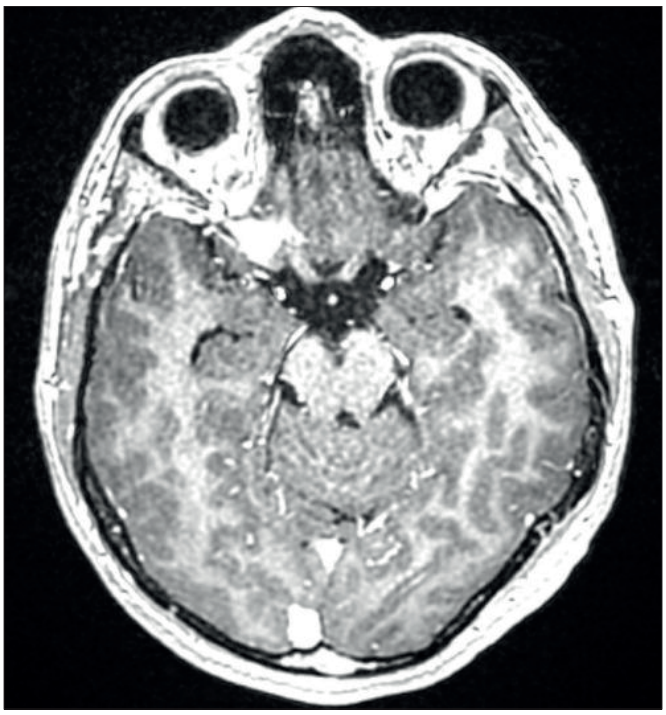
Vaka sunumu: 37 yaşında kadın hasta, COVİD-19 mRNA aşısı sonrası aynı gün içinde gelişen çift görme şikayeti ile acil servise başvurdu. Hastanın fizik bakısında sağ gözde dışa bakış kısıtlılığı mevcuttu. Hastanın anemisi (Hb: 9,5 g/dl) ve sedimentasyon yüksekliği (>140 mm/sa) mevcuttu. Böbrek ve karaciğer fonksiyonlar normaldi ve elektrolit bozukluğu izlenmedi. Kraniyal bilgisayarlı tomografisinde kraniyal kemikte litik lezyonlar izlendi. Kontrastlı beyin manyetik rezonans incelemesinde ise kalvaryumda çok sayıda kontrast tutan diploik mesafe içerisinde yerleşim gösteren ekspansil lezyonlara ek olarak sağda optik kanalı oblitere eden ve sağ kavernöz sinüse ekspanse olan, sağ internal karotid arter kavernöz segmentini iten yaklaşık 21x11 mm boyutlarında solid kitle lezyonu izlendi (Şekil 1). Nöroloji bölümü tarafından takip edilen hastaya lezyon biyopsiye uygun olmaması nedeni ile 1 gr/gün olacak şekilde 5 gün süre ile intravenöz metil-prednizolon uygulanmış ve çift görme şikâyetinde gerileme izlenmişti. Nöroloji kliniğinde malignite taraması amaçlı çekilen abdominal tomografisinde vertebralarda kemik yapılarda ve her iki iliak kemikte yaygın çok sayıda hipodens litik lezyonlar izlendi. Hasta multiple myeloma açısından tarafımıza danışıldığında IgA düzeyi 30 g/L, serum serbest hafif zincir lambda/kappa ise 685/5 (>100 kat artış) tespit edildi. Serum immunelektroforezinde IgA lambda monoklonal bandı tespit edildi. 24 saat idrarında serbest lambda hafif zincir fraksiyonunda monoklonal band tespit edildi. Kemik iliği aspirasyonunda %20 atipik plazma hücresi izlendi. Kemik iliği akım sitometrisinde, CD38 ve CD138 parlak pozitif olan %3 oranında immunoglobulin lambda hafif zincir ekspresyonu izlenen hücreler saptandı. Kemik iliği patolojisinde %40 lambda monoklonal plazma hücreleri izlendi.18-FDG pozitron emisyon tomografisinde; sağ orbita kanalını oblitere eden solid kitle lezyonu, kemik iliği lokalizasyonunda yoğun artmış 18-FDG tutulumu, iskelet sisteminde çok sayıda litik lezyonlarda yoğun artmış 18-FDG tutulumu tespit edildi. Hastaya IgA-Lambda multiple myelom tanısı ile bortezomib-endoksan-dekort kemoterapisi başlandı. Takibinde, gelişindeki nörolojik bulguların hızla düzeldiği izlendi.

Tartışma: Multiple myelomda santral sinir sistemi tutulumu vakaların sadece %1'inde görülmektedir (1). Bu hastalar bozulmuş kognitif fonksiyonlar, fokal nörolojik defisitler ile başvurmaktadırlar. Çalışmalarda tedavi seçiminden bağımsız olarak santral sinir sistemi tutulumu olan myelom hastalarında sağkalımın ciddi anlamda kısaldığı bildirilmiştir (2-4). Kan beyin bariyerini geçen ilaçların kanıta dayalı araştırmalarına ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, Multipl miyelom, Plazmasitoma, Santral sinir sistemi

Kaynaklar

1. Fassas AB, Ward S, Muwalla F, Van Hemert R, Schluterman K, Harik S, et al. Myeloma of the central nervous system: strong association with unfavorable chromosomal abnormalities and other high-risk disease features. Leukemia & lymphoma. 2004;45(2):291-300.
2. Chen CI, Masih-Khan E, Jiang H, Rabea A, Cserti-Gazdewich C, Jimenez-Zepeda VH, et al. Central nervous system involvement with multiple myeloma: long term survival can be achieved with radiation, intrathecal chemotherapy, and immunomodulatory agents. British journal of haematology. 2013;162(4):483-8.
3. Gozzetti A, Cerase A, Lotti F, Rossi D, Palumbo A, Petrucci MT, et al. Extramedullary intracranial localization of multiple myeloma and treatment with novel agents: a retrospective survey of 50 patients. Cancer. 2012;118(6):1574-84.
4. Abdallah AO, Atrash S, Shahid Z, Jameel M, Grazziutti M, Apewokin S, et al. Patterns of central nervous system involvement in relapsed and refractory multiple myeloma. Clinical lymphoma, myeloma & leukemia. 2014;14(3):211-4.



Şekil 1.

■ Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları

P-123 Referans Numarası: 98

ERİŞKİN YAŞTA AÇIKLANAMAYAN DEMİR REFRAKTER DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ (URIDA): NADİR BİR OLGU SUNUMU

Meral Uluköylü Mengüç[1], Hande Özkalaycı[2]

[1]Abant İzzet Baysal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Polikliniği
[2]Abant İzzet Baysal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genetik Polikliniği

Giriş: Demir eksikiği anemisi dünyada en sık görülen anemi nedenidir. Etyolojisinde alım azlığı, emilim bozukluğu, kayıplar gibi faktörler bulunmaktadır. Demir refrakter demir eksikliği anemisi (IRIDA) ilk olarak 1981 yılında Buchanan ve Sheehan tarafından tanımlanmış uygun nutrisyonel demir desteği ve gastrointestinal kayıpa ilişkin kanıt yokluğunda görülen otozomal resesif geçişli bir demir eksikliği anemisidir. Oral demir tedavisine genellikle yanıtsız olan bu anemi türünde parenteral demir tedavisine kısmi yanıt gözlenebilmektedir. Genellikle çocukluk çağında gözlenen bu anemi çeşidinde TMPRSS6 gen mutasyonu tanımlanmıştır. Anemiyle orantısız hepsidin seviyeleri ve artmış hepsidin/ transferrin saturasyon oranı IRIDA için duyarlı bir belirteç kabul edilmektedir. Gastrointestinal sistemden kayıp gösterilemeyen demir tedavisine refrakter demir eksikliği anemisinde H.Pylori enfeksiyonu, Çölyak hastalığı, otoimmun gastrit ve IRIDA ayırıcı tanıda bulunmalıdır. Bu tanılar ekarte edilmesine rağmen demir tedavisine dirençli demir eksikliğinde 'açıklanamayan dirençli demir eksikliği'(URIDA) düşünülmelidir. Bu çalışmada oral ve parenteral demir tedavisine dirençli bir URIDA hastasında oral düşük doz steroid tedavisi sonrası transfüzyon bağımsız hale gelen bir olgu anlatılacaktır.

Olgu: 66 Yaş, postmenapozal kadın hasta polikliniğimize anemi nedeniyle yönlendirilmiş. Semptom sorgulamasında çabuk yorulma dışında asemptomatikti. Özgeçmişinde hipertansiyon ve 4 yıldır demir eksikliği nedeniyle aralıklı oral ve parenteral demir kullanım öyküsü mevcuttu. En son 2 hafta önce Hb 5,3 g/dl saptanıp 4 ünite eritrosit süspansiyonu, hafta önce de 500 mg parenteral demir uygulanmış. Halen valsartan/hidroklorotiyazit, oral folik asit, B12 ve demir kullanmaktaydı. Fizik muayenesinde solukluk dışında patolojik özellik saptanmayan hastanın güncel kan değerlerinde hemoglobin 7,2 g/dl, transferrin saturasyonu %5, ferritin 8,9 g/dl, B12: 510 ng/L, folik asit 8 mcg/L olarak geldi. Periferik yaymada trombositler tekli ve sayıca artmış, eritroid seride anizositoz ve poikilositoz, polikromazi ve bazofilik noktalanma ve yer yer hipokromik eritrositler dışında anormallik saptanmadı.

1 hafta önce yapılan özofagogastroduodenoskopisinde kronik superfisyal gastrit ve hiatal herni saptandı. Endoskopik biyopsisinde H.pylori enfeksiyonu ya da otoimmun gastriti destekler bulgu saptanmadı. Kolonoskopisi normal sınırlarda geldi. Hastaya parenteral demir haftada bir 500 mg olarak başlandı. 2 hafta sonraki kontrolde Hb 5,4 g/dl; gelen hastanın ince barsak kapsül endoskopisi normal sınırlarda geldi. Hastada hepsidin seviyesi ve TMPRSS6 mutasyonu ekonomik nedenlerle bakılamasa da aneminin ortaya çıkış yaşı, parenteral demir tedavisine yanıtsızlık nedeniyle IRIDA tanısından uzaklaşıldı. URIDA olarak değerlendirilen hastaya prednol 16 mg/gün ve haftada 1000 mg parenteral demir başlandı, 2 hafta sonraki kontrolde Hb 12 g/dl, Hct 39,1 MVC 87 fL, ferritin 230 mcg/L geldi. Hastanın steroidi kesilip, olgu ilaçsız takibe alındı.

Tartışma: Demir eksikliği, nutrisyonel eksiklikler, kan kaybı ya da gebelikle ilişkili olabilmektedir. Postmenopozal hastalarda alım eksikliği dışlandıktan sonra özellikle gastrointestinal yoldan kayıpın araştırılması gerekmektedir. Kayıp ekarte edildikten sonra ve yeterli oral /parenteral demir replasmanına rağmen demir eksikliğinin devamı halinde URIDA akılda tutulmalıdır. URIDA hastalarında standart bir tedavi yöntemi bulunmamaktadır. Bu hastalarda parenteral demir tedavisine ilave olarak düşük doz steroidin özellikle hepsidini baskılayarak demir biyoyaralanımına katkıda bulunacağını düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Demir eksikliği, anemi, hepsidin

Kaynaklar

1. Bhatia P., Jain R., Singh A. A structured approach to iron refractory iron deficiency anemia (IRIDA) diagnosis (SAID): The more is "SAID "about iron, the less it is .Ped. Hem. Onc Journal 2 (2017) 48-53
2. Keskin E., Yenicesu I. Iron-refractory iron deficiency anemia .Turkish J Hematol 2015; 32: 1-14
3. Buchanan GR., Sheehan GR.Malabsorbtion and defective utilization of iron in three siblings. J Pediatr. 1981; 98 :723-8
4. Heeney MM., Finberg KE .Iron refractory iron deficiency anemia (IRIDA) .Hematol Oncol Clin N. Am 2014 ;28 637-52
5. Hershko C, Camaschella C. How I treat unexplained refractory iron deficiency anemia. Blood. 2014 Jan 16;123(3):326-33. doi: 10.1182/blood-2013-10-512624. Epub 2013 Nov 8. PMID: 24215034.
6. Dahlerup JF, Eivindson M, Jacobsen BA, Jensen NM, Jørgensen SP, Laursen SB, Rasmussen M, Nathan T. Diagnosis and treatment of unexplained anemia with iron deficiency without overt bleeding. Dan Med J. 2015 Apr;62(4):C5072. PMID: 25872536.

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-124 Referans Numarası: 218

RİTÜKSİMAB İLİŞKİLİ GEÇ BAŞLANGIÇLI NÖTROPENİ GELİŞEN İKİ LENFOMA OLGUSU

Ceyda Aslan, Esra Terzi Demirsoy

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Derince Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Giriş: Son yıllarda Rituksimab ilişkili geç başlangıçlı nötropeni (R-LON) hem lenfomalarda hem de otoimmun hastalıklarda daha sık bildirilmektedir. R-LON tedavi ilişkili nötropeninin düzelmesinin ardından son Ritüksimab (R) maruziyetinden en az 3-4 hafta sonra gelişen başka türlü açıklanamayan nötropeni tablosu olarak tanımlanmıştır. R-LON gelişen iki lenfoma olgusunu sunmayı amaçladık.

Olgu 1: 50 yaşında kadın hasta, büyümüş lenf nodları nedeni ile tetkik edildi. Fizik muayenesinde iki taraflı boyun, aksilla ve inguinalde 3-4 cm lenf nodları palpe edildi. Servikal lenf nodu patolojisi Folliküler Lenfoma grade 1-2 ile uyumlu sonuçlandı. PET-BT'de diafram altı ve üstü lenf nodları, dalak ve kemik iliğinde malign artmış metabolizma izlendi. Ann Arbor evre 4 kabul edildi. GELF tedavi kriterlerini karşılayan hastaya R-CVP tedavisi 6 kür verildi. PET-B'de tam remisyondaydı.3 ayda 1 defa R idame tedavisine başlandı. İdamenin 2. küründen 11 hafta sonra hastanın tesadüfen bakılan tam kan sayımında nötrofil: 400/µl, Hb, PLT düzeyleri normal aralıkta idi. Periferik yayma izole nötropeni ile uyumlu idi. B12 vitamini, folat, LDH, tiroid, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri ve covid dahil viral etyolojik testleri normal olan, nötropeniyi açıklayacak bir neden eşlik etmeyen hastada R-LON düşünüldü. Ampirik antibiyotik tedavisi ve 2 doz filgrastim desteği ile 10 gün içerisinde nötropeni tablosu düzeldi ve 4 hafta sonra 3.kür R idame tedavisi uygulandı. Takiplerde nötropeni tekrar etmedi. Hastanın idame R tedavisine yakın takiple devam edilmektedir.

Olgu 2: 73 yaşında kadın hasta, 4 aydan beri kilo kaybı ve koltuk altında şişlik şikâyeti ile başvurdu. Fizik muayenede aksiler 2x2 cm lenf nodu tespit edildi. Aksiller lenf nodu patolojisi diffüz büyük B hücreli lenfoma olarak sonuçlandı. PET-BT'de her iki aksiller ve batın içi lenf nodlarında, humerus ve pelvik kemiklerde malign artmış metabolizma izlendi. Ann Arbor evre 4B kabul edilerek R-CHOP tedavisi başlandı.1. Kür R-CHOP'dan 10 gün sonra febril nötropeni gelişmesi üzerine daha sonraki kürlerde profilaktik G-CSF verildi. Diğer kürlerde nötropeni gelişmedi. 6.Kür R-CHOP'dan 45 gün sonra hastanın ateş ve ağız yaraları gelişmesi üzerine WBC:1900/µl, nötrofil: 500/µl, hemoglobin ve trombosit normal sınırlarda bulundu. Karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, LDH, sedimantasyon, PT,aPTT, vitamin B12, folat düzeyleri normal sınırlardaydı. Covid PCR ve Ig M tipi antikoru negatifti. Febril nötropeni için piperasilin-tazobaktam ve G-CSF başlandı. 10 gün içinde nötropeni ve ateş düzeldi. Nötropeniyi açıklayacak bir neden tespit edilmemesi R tedavisininden 45 gün sonra gelişmesi nedeni ile R-LON düşünüldü. 5 aydan beri tam yanıtlı takiplerde tekrar nötropeni gelişmedi.

Tartışma: Ritüksimab kullanımının yaygınlaşmasıyla literatürde R-LON olgu paylaşımları artmaktadır. Kesin etyoloji bilinmemekle birlikte enfeksiyöz ajanlar, otoantikorlar, büyük granüllü T lenfosit ve sitokin artışı, CD4/CD8 oranının tersleşmesi sorumlu tutulmaktadır. İnsidansı lenfomalarda%5,6 ile %27,3 arasındadır. Arai ve ark. B hücreli lenfoma hastalarında ileri yaş ve ileri evrenin R-LON için risk faktörü olduğunu belirtmiştir. Hicks ve ark. R-LON'un lenfomalarda iyi bir prognostik belirteç olabileceğine vurgu yapmıştır. İki olgumuzda R-LON esnasında tam yanıtta idi. Çoğu asemptomatik olan R-LON ataklarında ateş ve sepsis de görülebilir. Hastaların çoğu (%69) filgrastim ile tedavi edilmiştir ve %87'sine tekrar Ritüksimab

tedavisi verilmiş ve %21'inde R-LON yinelemiştir. Olgularımızdan daha genç ve idame R alan birinci olgumuzda R-LON komplikasyonsuz ayaktan yönetilebilmişken, daha ileri yaş ve öncesinde daha agresif kemoterapi alan ikinci olgumuzda febril nötropeni gelişmiş ve yatarak tedavi edilmiştir. Sonuç olarak R-LON gözden kaçabilen bir komplikasyondur. Özellikle ileri yaş ve lenfoma evresi ileri olan riskli hastalar R-LON gelişimi açısından düzenli takip edilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Ritüksimab, Lenfoma, Geç nötropeni

Kaynaklar

1. Tesfa D, Palmblad J. Late-onset neutropenia following rituximab therapy: incidence, clinical features and possible mechanisms. Expert Rev Hematol. 2011;4(6):619–25
2. Arai Y, Yamashita K, Mizugishi K, Nishikori M, Hishizawa M, Kondo T, Kitano T, Kawabata H, Kadowaki N, Takaori-Kondo A. Risk factors for late-onset neutropenia after rituximab treatment of B-cell lymphoma. Hematology. 2015 May;20(4):196-202.
3. Hincks I, Woodcock BE, Thachil J. Is rituximab-induced lateonset neutropenia a good prognostic indicator in lymphoproliferatve disorders? Br J Haematol. 2011;153(3):411–3
4. Zonozi R, Wallace ZS, Laliberte K, Huizenga NR, Rosenthal JM, Rhee EP, Cortazar FB, Niles JL. Incidence, Clinical Features, and Outcomes of Late-Onset Neutropenia From Rituximab for Autoimmune Disease. Arthritis Rheumatol. 2021 Feb;73(2):347-354.

Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları

P-125 Referans Numarası: 282

HEREDİTER SFEROSİTOZLU BİR VAKADA NADİR GÖRÜLEN BİR BİRLİKTELİK: SPEKTRİN BETA (SPTB) VE JAK-2 MUTASYONU

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

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Giriş: Herediter sferositoz (HS), başlıca anemi, sarılık ve splenomegaliye sebep olan periferik kan yaymasında sferositlerin eşlik ettiği bir non-immün hemolitik anemi sebebidir [1]. HS hastalarında 5 gen varyantı tariflenmiştir. Tip 1; ankirin 1 (ANK1), tip 2; spektrin beta (SPTB), tip 3; spektrin alfa 1 (SPTA1), tip 4; solute carrier family 4 member 1(SLC4A1), tip 5; eritrosit membran protein band 4.2 (EPB42) gen mutasyonu sonucu oluşur [2].

JAK-2 muasyonunda: JAK/STAT sinyal yolağında görev alan bir protein tirozin kinazı kodlayan Janus Kinaz 2 (JAK2) geni için tanımlanan mutasyon ile sentezlenen proteinin 617. pozisyonundaki valin amino asidinin yerine fenilalanin kodlanır [3]. JAK2 V617F mutasyonu; bcr-abl negatif kronik miyeloproliferatif hastalıklarda görülen en yaygın değişikliktir ve polisitemia vera, esansiyel trombositemi ve primer miyelofibrozda sırasıyla %96, %55 ve %65 oranında gözlenir [4].

Vaka: 18 yaşında bayan hasta hematoloji polikliniğine karın ağrısı şikayeti ile başvurdu. Hastanın öyküsünde yaklaşık 12 yıl önce dış merkezde herediter sferositoz tanısı ile yatış öyküsü bulunmaktaydı. Hastanın yapılan tetkiklerinde; Lökosit değeri: 10.1 10^3/µL (3.5-11), Hemoglobin: 9.1 gr/dl (12-16), Hemotokrit: %26.8 (34-47), MCV: 79fl (80-100), nötrofil: 7.34 10^3/µL (1.6-7.5), Lenfosit: 2.29 10^3/µL (0.8-2.8), Platelet: 376x 10^3/mL (150-400), T.bilirubin: 3.45 mg/dl (0-1.12), İ.bilirubin: 2.7 mg/dl (0-0.89), LDH: 274 u/L(240-480), direkt coombs testi: negatif, Retikülosit: %8.08 (0.44-2.16), Haptoglobin: 0.01 g/L (0.3-2), Üre: 26 mg/dL (19-49), Kreatinin: 0.6 mg/dL(0.7-1.2). Yapılan çevre kanı yaymasının incelenmesinde: eritrositlerde anizositoz ve polikromazi, yaygın sferosit, ara ara şistosit, formül lökosit uyumlu, atipik hücre görülmedi, trombositler sayıca yeterli olarak değerlendirildi. Diğer anormal hemoglobin varyantları açısından yapılan hemoglobin elektroforezi normal saptandı. Yapılan batın ultrasonografisinde dalak boyutu 195 mm olarak ölçüldü. Hastaya splenektomi kararı alındı ve öncesinde herediter sferositoz için NGS paneli çalıştırıldı. NGS sonucu: SPTB (NM-33347) c.4973+2T>C ve JAK-2 (NM-001322194) c.1849G>T p.(Val617Phe) mutasyonları saptandı. Hasta sonrasında konsey kararı ile splenektomi için genel cerrahiye yönlendirildi.

Tartışma: Herediter sferositozda tanımlanmış 5 genetik mutasyon; ANK1, SPTB, SPTA1, SLC4A1 VE EPB42 dir. JAK-2 mutasyonu bcr-abl negatif kronik myeloproliferatif hastalıklarda tanımlanan farklı bir genetik mutasyondur. Bu iki mutasyonun bir arada görülmesi literatürde nadir bir birlikteliktir. Bu iki mutasyonun birlikte görülmesi özellikle splenektomi sonrası oluşabilecek trombositoz ve yan etkilerin yönetimi açısından ayrı bir dikkat gerektirecek durumdur.

Anahtar Kelimeler: Herediter Sferositoz, JAK-2, SPTB

Kaynaklar

1. Tole, S., P. Dhir, J. Pugi, et al., Genotype–phenotype correlation in children with hereditary spherocytosis. British journal of haematology, 2020. 191(3): p. 486-496.
2. Andolfo, I., R. Russo, A. Gambale, et al., New insights on hereditary erythrocyte membrane defects. Haematologica, 2016. 101(11): p. 1284.
3. Levine, R.L., M. Wadleigh, J. Cools, et al., Activating mutation in the tyrosine kinase JAK2 in polycythemia vera, essential thrombocythemia, and myeloid metaplasia with myelofibrosis. Cancer cell, 2005. 7(4): p. 387-397.
4. Tefferi, A. and W. Vainchenker, Myeloproliferative neoplasms: molecular pathophysiology, essential clinical understanding, and treatment strategies. Journal of clinical oncology, 2011. 29(5): p. 573-582.

Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

P-126 Referans Numarası: 317

MULTİPL MİYELOM VE SEKONDER PLAZMA HÜCRELİ LÖSEMİ; NADİR BİR OLGU SUNUMU

Kardelen Bilgili[1], Fatma Keklik Karadağ[2], Ajda Güneş[2], Fahri Şahin[2], Güray Saydam[2]

[1]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, İzmir, Türkiye
[2]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

Giriş: Plazma hücreli lösemi (PHL), dolaşımdaki plazma hücrelerinin varlığı ile karakterize nadir ve agresif bir Multipl Miyelom (MM) çeşididir. Tanı anında ortaya çıkan primer PHL ve nükseden/dirençli MM'e sekonder PHL olarak sınıflandırılır. MM tanılı hastanın tedavisi sırasında PHL gözlenen olgumuzu sunmayı amaçladık.

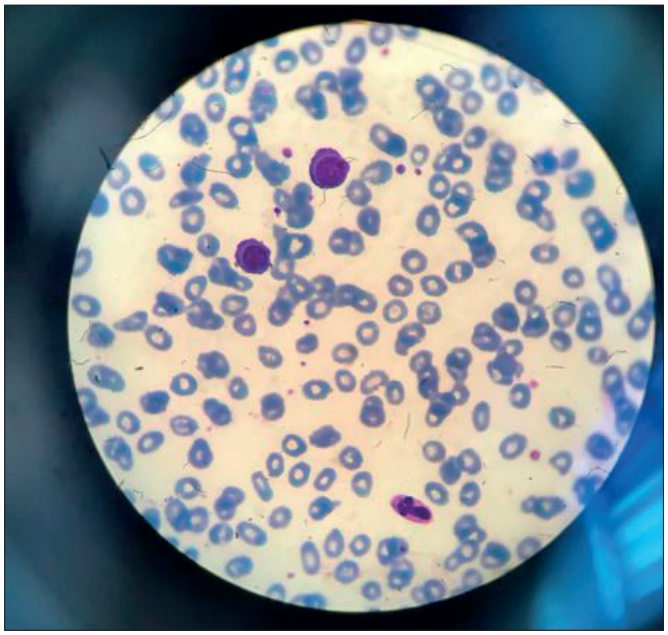
Olgu: 62 yaşında bilinen hipertansiyon tanılı kadın hasta, sırt ve bel ağrısı ile değerlendirildi. Başvurusunda vital bulguları stabildi, fizik muayenesinde hafif solukluk mevcuttu, hepatosplenomegali ve lenfadenopatisi yoktu. Laboratuvar sonuçlarında; lökosit:5220/µL, hemoglobin:11 g/dl, hematokrit: %32, trombositler:337.000/µL, albümin:4.3g/dl, globulin:3.9 g/dl, sedimentasyon:33mm, beta-2 mikroglobulin:2152 µg/L, üre:25 mg/dl, kreatinin:1.15 mg/dl, kalsiyum:9.4 mg/dl, LDH:164 u/l, IgG: 5.58 g/l, IgA:24.8 g/l, IgM:0.36 g/l, kappa hafif zincir:14.1 mg/l, lambda hafif zincir:418.91 mg/l. Kemik iliği aspirasyonuna %60 plazma hücre artışı görüldü. Protein elektroforezinde; monoklonal bant izlendi; immunfiksasyon analizinde IgA lamda paraproteinemi izlendi. Ekokardiyografi bakısı olağandı. Hastamıza MM tanısı ile VCD (bortezomib, siklofosfamid, deksametazon) tedavisine başlandı. 8. kür tedavisine başlanmak üzere değerlendirildiğinde; lökosit:15.450/µL, hemoglobin:8.46 g/dl, hematokrit: %24.8, trombositler:243.000 /µL, total protein: 5.4g/dl, albümin: 3.3g/dl, LDH:258 u/l, üre:57 mg/dl, kreatinin:1.72 mg/dl, beta-2 mikroglobulin:16823 µg/L, kalsiyum: 9.2 mg/dl, sedimentasyon: 37 mm, IgG:3.77 g/l, IgA:0.26 g/l, IgM:0.27 g/l, kappa hafif zincir: 13.4 mg/l, lambda hafif zincir:1290 mg/l. Periferik kan yaymasında %60 civarı atipik plazma hücreleri görüldü. Hastanın sırt ağrısı yakınması mevcut olup fizik muayenesinde özellik izlenmedi. Periferik kandan yapılan akım sitometrisinde; CD138: 98, CD38: 97, HLA-DR: <1, CD20: <1, CD45: 100, CD3: <1, CD56: 84, CD19+KAPPA: 1, CD19+LAMBDA: 99. Sekonder PHL tanısı ile hastaya Daratumumab-Karfizomib-Deksametazon tedavisi başlanması planlanmıştı, ancak hasta tedaviyi reddederek takibimizden ayrıldı.

Tartışma: MM, nadir durumlarda klonal transformasyona uğrayabilir ve sekonder PHL'e dönüşebilir. PHL vakalarının çoğunluğu (%60-70) primer PHL'dir ve plazma hücre malignitelerinin yaklaşık %2-4'ünü oluşturur. Bununla birlikte, MM hastalarının sağkalım oranındaki artışla birlikte sekonder PHL daha sık hale gelmektedir. Sekonder PHL'nin tipik plazma hücreleri yerine anormal morfoloji gösterebileceğini ve MM yönetimi sırasında periferik kan yaymasının dikkatli bir şekilde değerlendirilmesi gerektiği unutulmamalıdır. MM'den plazmasitoma ve ardından sekonder PHL'ye hızlı ilerleme, MM'nin agresif formunu gösterir ve bu durum multidisipliner yönetim ve tedavi rejimi gerektirir.

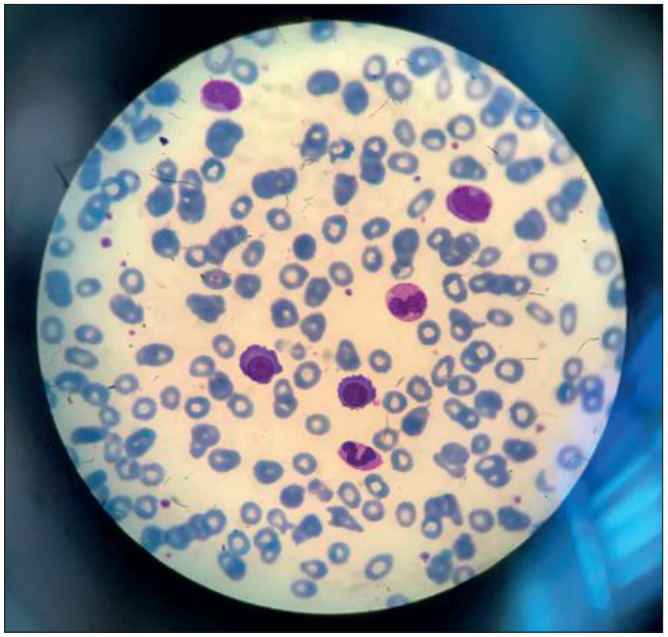
Sonuç: PHL, MM'den klinik ve biyolojik olarak farklı antiteler gösterir ve daha kötü bir prognoza sahiptir. Nadir olarak izlenmesi ve hasta sayısının

az olduğu çalışmalar nedeni ile standart bir tedavi yaklaşımı günümüzde mevcut değildir. Ancak klinik çalışmalarda proteazom inhibitörleri, yeni immünomodülatör ajanlar ve monoklonal antikorların kombinasyonundan oluşan tedavi rejimi ve kök hücre naklinin başarılı olduğu vurgulanmıştır. Bu açıdan çok merkezli ve daha fazla hasta sayısına sahip kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Multipl Myelom, Plasma Hücreli Lösemi



Şekil 1. Periferik kan yaymasında görülen plazma hücreleri ve rulo formasyonu



Şekil 2. Periferik kan yaymasında görülen plazma hücreleri ve rulo formasyonu

P-127 Referans Numarası: 101

RADYOLOJİK GÖRÜNTÜLEME İLE TANI KONAN PNH OLGUSU: ŞEYTAN AYRINTIDA GİZLİDİR

Buket Büşra İcin[1], Mehmet İcin[2], Meral Uluköylü Mengüç[3]

[1]Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları
[2]Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji
[3]Abant İzzet Baysal Üiversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji

Giriş: Paroksismal nokturnal hemoglobinüri (PNH) nadir görülen klonal bir edinsel hematopoetiik kök hücre hastalığıdır. Kontrolsüz kompleman aktivasyonundan kaynaklı kronik intravaskuler hemoliz, tromboza yatkınlık ve kemik iliği yetmezliği tipik bulgularındandır. GPI-aracılı yüzey proteinleri CD 55-CD59 kaybının flow sitometrik olarak gösterilmesi PNH klon büyüklüğünü göstermede kullanılmaktadır. Tromboz, sitopeni gibi tipik bulguları olan hastalarda semptomatoloji nedeniyle ayırıcı tanıda araştırılan PNH'da inatçı demir eksikliği ve LDH yüksekliği durumlarında PNH akılda tutulmalı ve araştırılmalıdır. Bu yazıda demir eksikliği nedeniyle birkaç kez iç hastalıkları ve hematolojide değerlendirilmiş olup karaciğer fonksiyon testi yüksekliği nedeniyle istenmiş olan üst batın MR'da hepatomegali ve kesit alanına giren her 2 böbrekte renal hemosiderozisle uyumlu görünüm nedeniyle hematolojiye refere edilen bir PNH olgu sunumu amaçlanmıştır.

Olgu: 35 yaş erkek hasta lumbal disk hernisi nedeniyle operasyon planlanan hasta preop tetkiklerde demir eksikliği anemisi ve transaminaz yüksekliği olması üzerine iç hastalıkları tarafından değerlendiriliyor. Lumbal disk hernisi nedeniyle yoğun nonsteroid antiinflamatuar ilaç kullanımı olan hastada transaminaz yüksekliği buna bağlanıp ameliyat onamı veriliyor ve postop dönemde gastroenteroloji ve hematoloji poliklinik kontrol öneriliyor. Ameliyat sonrası gastroenteroloji polikliniğe başvuran hastada transaminaz yüksekliği araştırılırken Özofagogastroduodenoskopide süperfisyel pangastrit ve H. pylori pozitifliği saptanıyor. Kolonoskopisinde inen kolonda 4-5 mm'lik flat polip ve anal fissur saptanıp polipektomi uygulanıyor. H pylori'ye yönelik eradikasyon tedavisi ve oral demir replasmanı başlanıyor. Transaminaz yüksekliği etyolojisi için üst batın MR isteniyor. Bu dönemde oral demir replasmanı birkaç kez daha reçete edilen hastanın MR'da hepatomegali, her iki böbrekte öncelikle renal hemosiderozis saptanması üzerine hasta radyoloji tarafından PNH ön tanısıyla hematolojiye refere ediliyor. Hematolojiye başvurmayan hastanın radyolojinin ısrarıyla tekrar refere edilmesi üzerine polikliniğimizdeki değerlendirmesinde demir eksikliği anemisine ilave olarak, intravaskuler hemolizi destekler şekilde Coombs negatif hemolitik anemi, mikroskobik hematüri ve aşıkar LDH yüksekliği saptanıyor. Hastadan gönderilen FLAER testinde granulosit PNH klonu %92. 8, monosit PNH klonu %89. 1, eritrositlerde toplam %61,8 oranında PNH klonu tesbit ediliyor. PNH tanısı konulan hasta eculizumab tedavisi açısından değerlendirilmek üzere dış merkeze yönlendirilmiştir.

Tartışma: PNH, tanıda gecikme olduğunda mortalite ve morbiditesi yüksek olan edinsel bir klonal kök hücre hastalığıdır. Tedavisiz hastalarda tromboz ve kemik iliği başta gelen morbidite nedenidir. Bu olgu raporunda izole demir eksikliği ile prezente olan, intravaskuler hemoliz bulguları asemptomatik seyreden bir hastada radyolojik bulgulardan tanıya gidilme süreci anlatılmıştır. PNH'da demir eksikliği genellikle intravaskuler hemolize sekonder üriner kayıplardan kaynaklanmaktadır. Radyolojik bulgularda intravaskuler hemolize sekonder hemosiderozis saptanması üzerine tanıya yönlendirilen hastada herhangi bir majör organ komplikasyonu yaşanmadan tanı konmuş ve tedaviye başlanmıştır. Anemi nedeniyle değerlendirilen tüm hastalarda PNH akılda tutulması gereken önemli bir hastalıktır.

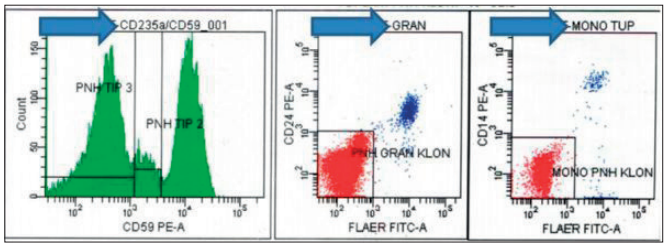
Anahtar Kelimeler: Paroksismal nokturnal hemoglobinüri, renal hemosiderozis

Kaynaklar

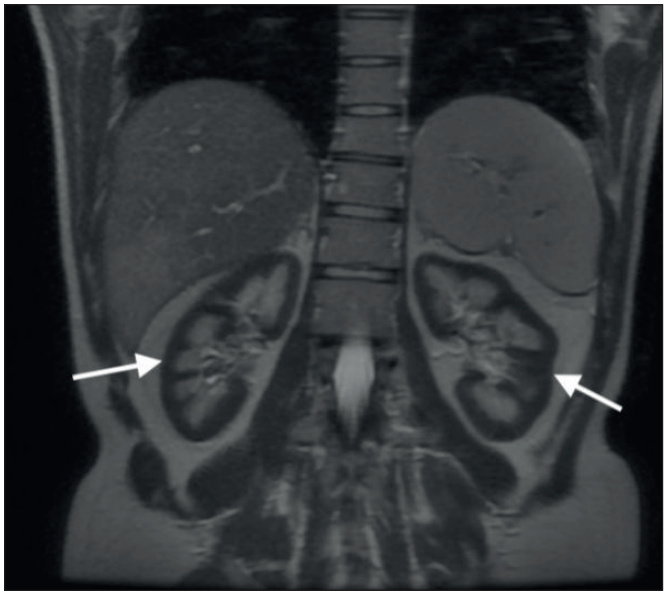
1. Parker C, Omine M, Richards S, et al. Diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood. 2005;106(12):3699-3709. doi:10.1182/blood-2005-04-1717
2. Sahin F, Akay OM, Ayer M, et al. Pesg PNH diagnosis, follow-up and treatment guidelines. Am J Blood Res. 2016;6(2):19-27. Published 2016 Aug 5.
3. Schrezenmeier H, Röth A, Araten DJ, et al. Baseline clinical characteristics and disease burden in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH): updated analysis from the International PNH Registry. Ann Hematol. 2020;99(7):1505-1514. doi:10.1007/s00277-020-04052-z

4. Parker CJ. Update on the diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2016;2016(1):208-216. doi:10.1182/asheducation-2016.1.208

5. Peng G, Yang W, Jing L, et al. Iron Deficiency in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: A Cross-Sectional Survey from a Single Institution in China. Med Sci Monit. 2018;24:7256-7263. Published 2018 Oct 11. doi:10.12659/MSM.910614



Şekil 1. FLAER test sonucu; granulosit PNH klonu %92.8, monosit PNH klonu %89.1, eritrositlerde toplam %61,8 oranında PNH klonu



Şekil 2. Koronal T2A görüntüde her iki böbrek korteksinde hipointens sinyal değişikliği (beyaz oklar)

Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi

P-128 Referans Numarası: 158

İNTRAKRANİAL TROMBOZ OLAN ÇOCUKLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Salih Güler[1], Özlem Tüfekçi[2], Melike Sezgin Evim[1], Birol Baytan[1], Şebnem Yılmaz[2], Hale Ören[2], Adalet Meral Güneş[1]

[1]Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Bilim Dalı
[2]Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Bilim Dalı

Amaç: İntrakraniyal tromboz (İKT) çocuklarda nadirdir. Bu çalışmanın amacı, İKT'li çocuklarda etiyoloji, klinik bulgular ve görüntüleme sonuçları ile prognozu değerlendirmektir.

Yöntemler: Yenidoğanlar ve malignitesi olan çocuklar hariç, son 10 yılda tanı almış İKT verilerini retrospektif olarak inceledik.

Bulgular: Toplam 54 hasta (E/K: 27/27) çalışmaya alındı. Ortanca yaş 62,2 (2-193) aydı. Ortalama takip süresi 53 (0-186) aydı. Hastaların çoğunluğunda arteriyel tromboz (%59) saptanırken, venöz tromboz %41'inde saptandı. En sık tutulan arter ve ven arteria cerebri media (%33) ve sinüs transversus (%28) idi. Hastaların %15'inde aile öyküsü pozitif bulundu. Mutasyon analizi ve Protein C, S seviyeleri vakaların sırasıyla %87 ve %70'inde mevcuttu. Homozigot MTHFR (%32), FVL (%19) homozigot PAI (%4) ve protrombin mutasyonları (%4) tespit edildi. Olguların sırasıyla %13'ünde (n:5/38) ve %3'ünde (n=1/38) Protein S ve C eksiklikleri bulundu. En sık edinsel risk faktörleri enfeksiyon (%28), cerrahi (%9) ve travma (%7) idi. 22 (%41) çocukta ise edinilmiş risk faktörü tespit edilemedi. Nöbetler (%28), kusma (%22), ateş (%19) ve baş ağrısı (%19) en sık görülen semptomlardı. Hemipleji/hemiparezi (%35), papiller ödem (%11) ve yüz felci (%5.5) sık saptanan muayene bulgularıydı. Tedavi için düşük molekül ağırlıklı heparin ve asetil salisilik asit kullanıldı. Olguların %70'ine profilaksi uygulandı. Çocukların hiçbiri trombozdan ölmedi. Çocukların %59'u iyileşmekle birlikte, %43'ünde kronik sekeller meydana geldi. Tromboz sadece bir çocukta tekrarladı.

Sonuç: İKT'in doğru ve hızlı teşhisine ulaşmak önemlidir. Hastaların çoğunda genetik risk faktörü vardı (%94; n=44/54). Bu nedenle, IKT'li tüm çocukların trombofilik mutasyonlar için araştırılmasını öneriyoruz. Ayrıca bu çocuklar İKT sonrası kronik sekeller açısından yakından takip edilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Tromboz, Çocuk, İntrakraniyal

Erişkin Akut Lösemiler

P-129 Referans Numarası: 159

BİFENOTİPİK LÖSEMİ: OLGU SUNUMU

Abdi İbrahim Halil Sönmez[1], Derviş Murat Akkurt[1], Ali Tekbaş[1], Vahap Okan[1]

[1]Gaziantep Üniversitesi Şahinbey Araştırma ve Uygulama Hastanesi

Giriş: Akut lösemilerde immunofenotiplendirme çalışmalarına rağmen küçük bir grubun net sınıflandırılması yapılamamaktadır. Bu grup lösemiler; akut farklılaşma göstermeyen (undiferansiye) ve bifenotipik (miks fenotipik) lösemileri içermektedir. Bu hastalarda hangi seri belirteçlerinin olduğu hastanın tedavisi ve tedavi sonrası yaşam süresi takibinde önem arz etmektedir. Köken alınan seriyi belirlemede kullanılan iki farklı puanlama sistemi bulunmaktadır. Bunlar: Bifenotipik akut lösemiler için Avrupa Grubunun oluşturduğu immunolojik lösemi puanlama sistemi (EGIL) ve miks fenotip akut lösemilerde seri belirleme için kullanılan DSÖ kriterleri (WHO 2016)'dir. Bu hastalarda tedavi yanıtına göre allojenik kök hücre nakli planlanmalıdır. Biz de nüks olarak bize başvuran bir akut bifenotipik lösemi hastamıza uyguladığımız tedavi deneyimimizi burada paylaşarak literatüre katkı sunmak istedik(1)

Olgu: 23 yaş erkek hasta, halsizlik ve eklem ağrısı nedenli dış merkezde yapılan tetkiklerde pansitopeni saptanması üzerine tarafımıza yönlendirildi. Özgeçmişinde 15 yıl önce yurtdışında akut lenfoblastik lösemi tanısı alarak tedavi aldığı öğrenildi. Almış olduğu tedavi bilgilerine ulaşılamadı. Temmuz 2020'de yapılan kemik iliği biyopsi akım sitometri sonucu myeloid seri ile t-lenfosit seri belirteçleri pozitif olarak raporlandı. Kemik iliği aspirasyonunda yoğun blastik hücre görülmesi üzerine patoloji bölümü ile iletişime geçilerek bifenotipik lösemi tanısı kesinleştirildi. Akım sitometride %90 hücre grubunda CD34,CD117,CD13,CD33,HLA-DR,CD5,CD7 pozitifti. Patolojik değerlendirmede blastik hücre %80 CD34,CD117,CD13,CD33,CD3,CD5,Tdt pozitif saptandı. EGIL ve WHO 2016 puanlama sistemine göre myeloid seri baskın olması üzerine hastaya FLAG-IDA tedavisi başlandı. Tedavi sonrası kemik iliği değerlendirmesinde remisyona giren hastaya 2. Kür FLAG-IDA tedavisi verildi. Tam uyumlu erkek kardeşi olan hastaya 2 kür FLAG-IDA tedavisi sonrası Şubat 2021'de allojenik kök hücre nakli uygulandı. Takiplerinde erken dönemde herhangi bir sorunla karşılaşılmadı. Transplantasyonun dördüncü ayında ani gelişen trombositopeni nedenli hastaya kemik iliği biyopsisi yapıldı. Kemik iliği biyopsi aspirasyonu ve akım sitometrisinde anormal bulgu saptanmadı. Hastanın trombositopeni nedenini araştırmak üzere gönderilen tetkiklerden CMV PCR sonucu pozitif saptanması üzerine hasta enfeksiyon hastalıkları bölümüne danışıldı. Valgansiklovir 2x900 mg/gün tedavi altında trombositopenisi gerileyen hastanın kemik iliği biyopsi sonucunda megakaryositlerde minimal displazi dışında bulgu saptanmadı. Allojenik kök hücre naklinin altıncı ayında laboratuvar değerleri normale dönen hastamızın takibi bölümümüzde devam etmektedir.

Sonuç: Bifenotipik lösemi tanılı hastalarda EGIL ve WHO 2016 puanlama sistemlerine göre değerlendirme yapılarak tedavi ve takip planlanmaktadır. İmmunofenotiplendirme tüm lösemilerde olduğu gibi bifenotipik hastalarda ayrıca önem kazanmaktadır. Burada daha önce ALL tanısı ile yurtdışında tedavi alan ve bifenotipik lösemi şeklinde nüks gelişen vakamıza FLAG-IDA tedavisi sonrası AKİT uygulayıp takibe aldığımızı belirterek literatüre katkı sunmak istedik.

Anahtar Kelimeler: bifenotipik lösemi, immunfenotiplendirme, EGIL ve WHO 2016 puanlama sistemi

Kaynaklar

1. Greer JP, Rodgers GM, Glader B et al, Wintrobe's Cliical Hematology. 14th edition 2019; 7(2): 1576-1577
2. Lee, Hyun Gyung et al. "Biphenotypic acute leukemia or acute leukemia of ambiguous lineage in childhood: clinical characteristics and outcome." Blood research vol. 54,1 (2019): 63-73. doi:10.5045/br.2019.54.1.63
3. Yu J, Li Y, Xing H, Pan Y, Sun H, Wan D, Liu Y, Xie X, Wang C, Sun L, Sun K, Jiang Z. Clinical Characteristics And Outcome Of Biphenotypic Acute Leukemia: 10 Case Reports And Literature Review. Cancer Manag Res. 2019;11:9297-9306 https://doi.org/10.2147/CMAR.S226058
4. Zheng C, Wu J, Liu X, Ding K, Cai X, Zhu W. What is the optimal treatment for biphenotypic acute leukemia?. Haematologica. 2009;94(12):1778-1780. doi:10.3324/haematol.2009.014829
5. Ofir Wolach, Richard M. Stone; How I treat mixed-phenotype acute leukemia. Blood 2015; 125 (16): 2477–2485. doi: https://doi.org/10.1182/blood-2014-10-551465

Tablo 1: EGIL puanlama sistemi

PUAN	B SERİ	T SERİ	MYELOİD SERİ
2	CD 79a	CD 3 (Stoplazmik/Membran)	Anti MPO (Antilizozim)
	Stoplazmik IgM	Anti TCR α/β	
	Stoplazmik CD 22	Anti TCR γ/δ	
1	CD 19	CD 2	CD 13
	CD 10	CD 5	CD 33
	CD 20	CD 8	Ddw 65
		CD 10	
0.5	TdT	TdT	CD 14
	CD 24	CD 7	CD 15
		CD 1a	CD 69
			CD 117

Tablo 2: WHO 2016 kriterleri

Lineage assignment criteria
Myeloid lineage
MPO* (flow cytometry, immunohistochemistry, or cytochemistry)
or
Monocytic differentiation (at least 2 of the following: nonspecific esterase cytochemistry, CD11c, CD14, CD64, lysozyme)
T-lineage
Strong† cytoplasmic CD3 (with antibodies to CD3 ε chain)
or
Surface CD3
B-lineage
Strong† CD19 with at least 1 of the following strongly expressed: CD79a, cytoplasmic CD22, or CD10
or
Weak CD19 with at least 2 of the following strongly expressed: CD79a, cytoplasmic CD22, or CD10

*See "Acute leukemias of ambiguous lineage" for caveats related to weaker antigen expression, or to expression by immunohistochemistry only.
†Strong defined as equal or brighter than the normal B or T cells in the sample.

Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar

P-13 Referans Numarası: 170

TEK MERKEZ BLASTİK FAZ KML HASTALARININ KLİNİK ÖZELLİKLERİ VE SAĞKALIMLARININ İNCELENMESİ

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

Kocaeli Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi

Giriş: Kronik miyeloid lösemi (KML), hematopoietik kök hücrelerde ortaya çıkan miyeloproliferatif bir hastalıktır. Philadelphia kromozomunun oluşumuna yol açan, 9. Ve 22. kromozomlar arasında karşılıklı translokasyonu sonrasında hücre proliferasyonuna neden olan bir füzyon geni BCR-ABL1 in oluşumu ile karakterizedir (1). KML de hastalığın kronik, akselere ve blastik faz olmak üzere 3 fazı vardır. KML hastalarının yaklaşık %95'i tanı anında kronik fazda iken, diğer hastalar akselere ya da blast fazındadır (2). Blastik fazdaki vakaların %70'i myeloid seriden köken alırken %20-30 hasta lenfoid kökenlidir (3). KML tedavisinde hedefe yönelik tirozin kinaz inhibitörlerinin kullanıma girmesi, tedavi yanıtlarında olağanüstü sonuçlara neden olmuştur (4). Literatüre baktığımızda kronik faza nazaran oldukça az görülen blastik faz KML hastalarının yönetiminin başta tirozin kinaz direnci olmak üzere oldukça zor olduğunu görmekteyiz. Biz çalışmada kliniğimizde blastik faz KML tanısı almış hastaların verilerini retrospektif olarak inceledik.

Bulgular: 2011-2021 tarihleri arasında Kocaeli üniversitesi hematoloji kliniğinde takip edilmiş 7 blastik faz KML hastası mevcuttu. Akımsitometri ile yapılan incelemede 3 hastada myeloid, 3 hastada lenfoid, 1 hastada bifenotipik lösemi tespit edildi. Hastaların 2 tanesi blastik faz KML olarak tanı alırken, diğer hastalar ise kronik fazda tanı alıp takiplerde blastik faz KML ye transforme idi. Takiplerde kronik fazdan-blastik faza geçiş medyan 10.ayda (1-117) gerçekleşti. Hastaların medyan tanı yaşı 37 (24-69) idi. Hastaların klinik özellikleri ve laboratuvar değerleri Tablo 1. ve 2. de özetlenmiştir. Tüm hastaların remisyon- indüksiyon tedavisi sonrası Kİ blast oranı %5'in altına inmiş, 5 hastada da MMY elde edilmişti. Bir hastanın remisyon indüksiyon sonrasında kontrol Kİ'de blastik hücre oranı <%1 olmasına rağmen tedavi öncesinde %13,4 olan bcr abl IS değeri %74'e yükseldi. Hastaların birinde 17. ayda izole MSS nüksü, birinde de 64. ayda hematolojik nüks tespit edildi. Toplamda 4 hastaya AKİT yapıldı. Bir hasta yaş ve performans, bir hastada tedavi uyumsuzluğu nedeni ile nakile uygun bulunmadı. Nakil sonrası 1 hasta 12. ayında remisyonda, 1 hastada 2.ayında remisyonda olup halen takip edilmektedir. İki hastamızda nakil sonrası 44. ve 46. aylarında ex olmuştur. Hastaların ilk tanıdan itibaren genel sağkalımları medyan 49 (12-122) aydır.

Sonuç: Biliyoruz ki TKİ öncesinde tanıdan blastik faz KML ye kadar geçen süre 3-4 yıl iken TKİ kullanımıyla kronik fazdan blastik faza transformasyon süresi oldukça uzamıştır. TKİ öncesinde verilerle karşılaştırıldığında; TKİ kullanımıyla blastik faz KML hastalarının yıllık görülme insidansı %12-62 den %0,3-2,2'lere gerilemiştir (5). KML hastalarında bcr abl aktivitesinde artış proliferasyonun uyarılmasının yanında DNA hasarına, DNA onarımının bozulmasına ve genetik kararsızlığa neden olur, bu durum bcr abl kinaz domaininde birçok mutasyon ve sitogenik anomali meydana getirir. Bu nedenle hastalarda erken moleküler yanıtlar blastik faza geçişi yavaşlatabilir (6,7). Bizim vaka serimizde de blastik faza transforme olan hastaların büyük çoğunluğunda erken moleküler yanıt sağlanamamıştı. Günümüzde kronik faz KML hastalarının yaşam beklentisi sağlıklı popülasyonunkine benzer olmakla birlikte blastik faz KML hastalarının sağkalımı enfeksiyon ve kanama sebebiyle oldukça düşüktür. Bu nedenle transformasyon riski yüksek hastaların erken belirlenmesi önemlidir. Tedavi yanıt kaybı veya tedavi yanıtsızlığında sitogenetik analiz yapılabilir, +8, +Ph, i(17q), +19, +21, +1 gibi yüksek riskli anomaliler saptandığında, tedavinin yoğunlaştırılması düşünülmelidir (8).

Anahtar Kelimeler: KML, blastik faz

Kaynaklar

1. Qing X, et al. Mixed phenotype (T/B/myeloid) extramedullary blast crisis as an initial presentation of chronic myelogenous leukemia. Exp Mol Pathol. 2018;104(2):130–133.
2. Hoffmann VS, et al. The EUTOS population-based registry: incidence and clinical characteristics of 2904 CML patients in 20 European Countries. Leukemia. 2015;29(6):1336–1343.
3. Swerdlow SH, et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2017.
4. Eiring AM, Deininger MW. Individualizing kinase-targeted cancer therapy: the paradigm of chronic myeloid leukemia. Genome Biol. 2014;15(9):461
5. Hehlmann R, et al. Tolerability-adapted imatinib 800 mg/d versus 400 mg/d versus 400 mg/d plus interferon-α in newly diagnosed chronic myeloid leukemia. J Clin Oncol. 2011 Apr 20;29(12):1634-42.
6. Hehlmann R, et al. Deep molecular response is reached by the majority of patients treated with imatinib, predicts survival, and is achieved more quickly by optimized high-dose imatinib: results from the randomized CML-study IV. J Clin Oncol. 2014 Feb 10;32(5):415-23.
7. Skorski T. Oncogenic tyrosine kinases and the DNA-damage response. Nat Rev Cancer. 2002 May;2(5):351-60.
8. Hehlmann R. Chronic Myeloid Leukemia in 2020. Hemasphere. 2020 Sep 30;4(5):e468.

Tablo 1. Hastaların tanı anındaki demografik ve hastalık özellikleri

	Tanı yaşı	Tanıda bcr-abl (PCR)	Tanı fazı	Sokal skoru	Hasford skoru	Tanı WBC/ nötrofil/lym (mm3)	Tanıda başlanan TKİ	TKİ yan etki	3. ay yanıt	6. ay yanıt
1.hasta	29	%67*	kronik	0,6 (düşük)	254	98000/89000/3500	imatinib	yok	%21* THY	%19.4* THY
2.hasta	24	%35*	kronik	0,6 (düşük	283	50000/45000/2500	imatinib	yok	THY	-
3.hasta	35	%13*	blastik	57 (yüksek)	3100	5000/83/4900	dasatinib	yok	-	-
4.hasta	54	%54*	kronik	1,2 (orta)	948	71000/62000/8000	imatinib	yok	-	-
5.hasta	41	%11,4**	kronik	1,6 (yüksek)	999	249000/206000/4500	imatinib	grade 3 ileus	%11,8** THY	%5,3** THY
6.hasta	37	%7,6**	kronik	0,8 (orta)	475	75000/64/2600	imatinib	yok	THY	%0,31* TSY
7.hasta	69	%23 *	blastik	43 (yüksek)	2500	16600/1330/14800	imatinib	grade 2 periorbital ödem	-	-

*Uluslararası skala (IS)
**füzyon transkript oranı

Tablo 2: Hastaların blastik faz anındaki laboratuar bulguları ve hastalık özellikleri

	Blastik tip	Is skoru	Tanıdan blastik faza geçiş süresi	K.iliği blast oranı	Kullanılmış TKİ Basamak sayısı	Hangi TKI altında blastik faza geçiş	Blastik fazda başlanan TKI	İndüksiyon rejimi	Remisyon-İndüksiyon sonrası kontrol IS skoru
1.hasta	AML	%41	10 ay	%60	1	imatinib	Dasatinib 140mg	3+7	%0,1
2.hasta	AML	%59	6 ay	%22	1	imatinib	Dasatinib 140mg	3+7	%0,02
3.hasta	ALL	%13	Tanı	%53		-	Dasatinib 140mg	CALGB	%0,1
4.hasta	ALL	%54	1 ay	%35	1	imatinib	Dasatinib 140mg	CALGB	%0,03
5.hasta	AML	%13,4	17 ay	%20	1	imatinib	Dasatinib 140mg	3+7	%74
6.hasta	Bifenotipik	%37	117 ay	%22	4	bosulif	İmatinib 800mg	FLAGİDA	%1,4
7.hasta	ALL	%23	Tanı	%72		-	İmatinib 800mg	CHOP	%0,046

Erişkin Akut Lösemiler

P-130 Referans Numarası: 244

LİTİK KEMİK LEZYONLARI AYIRICI TANISINDA NADİR BİR HEMATOLOJİK MALİGNİTE: AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİ OLGU SUNUMU

Sena Özkılınç, Bahar Sevgili, Tural Pashayev, Fatma Keklik Karadağ, Filiz Vural, Güray Saydam

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı

Giriş: Akut lenfoblastik lösemi (ALL) çocukluk çağı lösemilerinin %80'ini oluştururken erişkin dönem lösemilerinin %20'sinden sorumludur. ALL'de kemik tutulumu erişkinlerde nadir görülen bir durumdur ve tanıda karışıklıklara yol açabilmektedir. Posterimizde litik lezyonları ve sitopenileri nedeniyle ön planda plazma hücre diskrazisi ayırıcı tanısında akut lenfoblastik lösemi olgusu sunmayı amaçladık.

Olgu: Tarafımıza yaklaşık 1 aydır devam eden yaygın kemik ağrıları ve kilo kaybı sebebiyle başvuran 68 yaşında erkek hasta. Özgeçmişinde kronik hastalık öyküsü-ilaç kullanımı yoktu. Tam kan sayımında lökosit:6230/mm3, hemoglobin: 10.9g/dl, trombosit:18000/mm3 saptandı. Hastanın yapılan periferik yaymasında trombosit azalmış (20-30 bin), lökosit formülle uyumlu miyeloid öncüller, eritrosit normokrom-normositer olarak saptandı, atipik hücre izlenmedi. Biyokimya sonuçlarında alanin aminotransferaz: 69 U/L, aspartat aminotransferaz: 28 U/L, alkalen fosfataz: 207 U/L, albumin: 4.05 g/dl, laktat dehidrogenaz:546 U/L, kalsiyum: 9.8 mg/dl, fosfor: 5.7 mg/dl, beta-2 mikroglobulin: 4556 µg/L, serbest kappa-hafif zincir:55.8 mg/L, serbest lambda hafif zincir: 52.7 mg/L saptandı. Gönderilen Ig G: 11.9 g/L, Ig M: 0.42 g/L, Ig A: 1.79 g/L olarak normal saptandı. Malignite ön tanısıyla yapılan tüm vücut bilgisayarlı tomografisinde kemiklerde multiple milimetrik litik lezyonlar, T1, T2 vertebra spinöz proçeslerinde fraktür hatları izlendi. Yapılan kemik iliği aspirasyonu hipersellüler nitelikteydi. Aspirasyon materyalinde %90'dan fazla blastik morfolojide hücre izlendi, plazma hücresi izlenmedi. İmmünohistokimyasal incelemede CD19, Tdt, CD79a pozitif saptanmış olup B-ALL tanısı alan hastaya Hoelzer kemoterapi protokolü başlandı. Takip ve tedavisine devam edilmektedir.

Sonuç: Kemik lezyonları hematolojik malignitelere sekonder olarak görülebilmektedir. Olgumuzda yaygın kemik ağrıları, kemiklerde multiple litik lezyonlar ve fraktür hatları olması ön planda hematolojik açıdan en sık karşımıza çıkan multiple miyelomu düşündürmüştür. Ayrıca hastanın periferik yaymasında lenfositoz ve atipik hücre olmaması, alösemik lösemi ile uyumlu olup tanısal süreçte güçlük yaratmıştır. Akut lenfoblastik lösemide kemikte litik lezyonlar daha çok çocukluk çağında karşımıza çıkmakla birlikte erişkin dönemde de görülebileceği ve multiple miyelomdan ayrılması gerektiği unutulmamalıdır.

Anahtar Kelimeler: Akut lenfoblastik lösemi, Litik Kemik Lezyonları, Multiple Miyelom

Kaynaklar

1. https://www.kinderkrebsinfo.de/sites/kinderkrebsinfo/content/e9031/e9035/e9060/e77234/e118549/ALL-Kurzinformation09102019_tur.pdf
2. https://www.turkradyolojiseminerleri.org/Content/files/sayilar/27/110-123.pdf

İnfeksiyon ve Destek Tedaviler

P-131 Referans Numarası: 43

COVİD 19 HASTALARINNIN TANI ANINDA HEMOGRAM PARAMETRELERİ VE FERRİTİN DÜZEYLERİNİN HASTALIĞIN PROGNOZU İLE İLİŞKİSİ

Rafiye Çiftçiler[1], Ali Erdinç Çiftçiler[2], Adnan Batman[3]

[1]Aksaray Üniversitesi Eğitim Araştırma Hastanesi, Hematoloji Bilim Dalı
[2]Ortaköy Devlet Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği
[3]Aksaray Üniversitesi Eğitim Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji Bilim Dalı

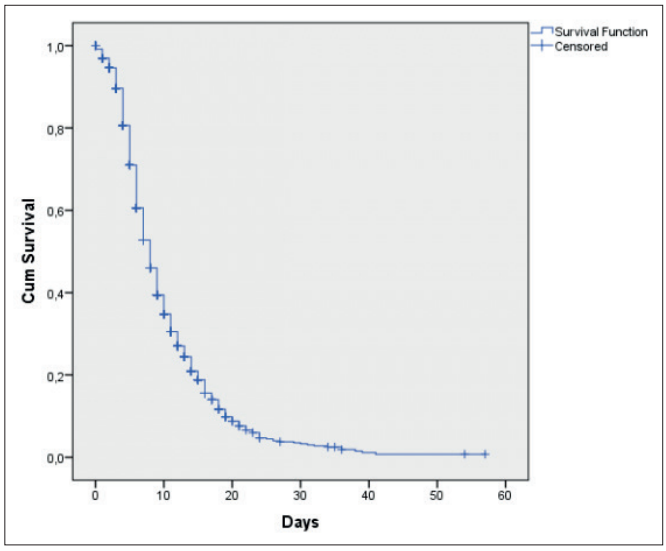
Giriş ve Amaç: Yeni koronavirüs pnömonisine (COVID-19) neden olan yeni koronavirüs (SARS-CoV-2) üçüncü ölümcül koronavirüstür. Hastalığın prognozu hastanın özelliklerine göre değişmektedir. Bu çalışmanın amacı, COVID 19 nedeniyle hastaneye yatırılan hastaların tanı anındaki hemogram parametreleri ve ferritin düzeylerinin prognoz ile korelasyonunu değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: Bu retrospektif çalışmada, Temmuz 2020 ile Aralık 2020 tarihleri arasında COVID 19 nedeni ile hastanede yatan 1320 hasta değerlendirildi.

Bulgular: Hastaların tamamı COVID 19 semptomları nedeniyle hastaneye yatırıldı. COVID 19 semptomları ile hastaneye yatış sırasında medyan yaşı 70 (19-98) olan 688 erkek ve 632 kadın vardı. Tüm hastalar için hastanede ortalama takip süresi 7 (aralık, 1-57) gündü. Tedaviye yanıt vermeyen ve mortalitesi olan hastalarda ortanca yaş anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0.001$). Mortalite görülen hastaların çoğu erkekti ($p=0.001$). Başvuru anında kontrol edilen hemogram parametreleri arasında monosit ve bazofil dışındaki parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı. Nötrofil/lenfosit oranı mortalite görülen hastalarda anlamlı olarak yüksekti ($p<0.001$).

Sonuç: Sonuç olarak, bu çalışma, COVID-19 tanısı anında en basit ve rutin hematolojik testler kullanılarak bir hastanın prognozunu tahmin etmenin mümkün olabileceğini göstermektedir. Bu, hastaların erken klinik bakım almasına yardımcı olacak, hasta ölümlerini azaltacak ve salgının kontrolüne ve önlenmesine yardımcı olacaktır.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, yeni koronavirüs, tam kan sayımı, ferritin, prognoz



Şekil 1. Hastanede yatan tüm hastalar için takip süresi (gün)

Tablo 1: Hastanede yatan tüm hastalar için başvuru anındaki laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması

Parametreler	*Normal aralık*	*Tedaviye yanıt veren ve taburcu edilebilen hastalar*	*Tedaviye yanıt vermeyen ve mortalite görülen hastalar*	*p*
Sayı		1050 (79.5%)	270 (20.5%)	
Yaş		71 (19-98)	75 (25-96)	<0.001
Cinsiyet (erkek/kadın)		478/572 (45.5%/54.5%)	54/116 (57%/43%)	0.001
Hemoglobin, (gr/dl)	11-16gr/dl	12.7 (6.5-19.7)	12.2 (4.8-19.7)	0.001
Ortalama korpüsküler hacim (femtolitre, fL)	80-100	87.3 (63.3-104.9)	90.2 (67.2-113.1)	<0.001
Trombosit sayısı, ×109/L	100-400	263(45-834)	187(2-563)	<0.001
Ortalama trombosit hacim, (femtolitre, fL)	6.5-12	9.7 (6.6-14.7)	11 (7.4-14.1)	<0.001
Lökosit sayısı, ×109/L	4-10	7.2(1.2-85.8)	13.6(0.1-212)	<0.001
Lenfosit sayısı, ×109/L	0.80-4	1.16(0.17-77.2)	0.53(0.02-3.72)	<0.001
Nötrofil/lenfosit		4.6 (0.09-94.6)	23.8 (0.15-585)	<0.001
Monosit sayısı, x109/L	0.12-1.20	0.48 (0.02-1.46)	0.43 (0.14-1.71)	0.15
Eozinofil sayısı, x109/L	0.02-0.50	0.02 (0-1.43)	0.01 (0-0.7)	<0.001
Bazofil sayısı, x109/L	0-0.10	0.01(0-0.13)	0(0-3.0)	0.54
Alanine aminotransferase (ALT) (U/L)	0-50	27.8 (1.7-1866)	28.3 (1.9-2492)	<0.001
Ure (mg/dl)	12-43	44 (9-276)	125 (20-475)	<0.001
Urik asit (mg/dl)	2.6-6.5	5.1 (1.40-12.8)	7.1 (1.8-25.9)	<0.001
Kreatinin kinaz (U/L)	0-170	34 (1-2491)	95 (12-4845)	<0.001
Albumin (g/L)	35-52	31.6 (11.5-46.0)	24.9 (10.7-39.1)	<0.001
D-dimer (ng/ml)	<500	821 (138-64700)	3625 (471-100.000)	0.003
Ferritin seviyesi (ng/mL)	23-336	249(7.9-2105)	958 (8.2-1500)	<0.001
Laktat dehidrogenaz (U/L)	0-248	278 (110-12444)	564 (171-9047)	<0.001

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

P-132 Referans Numarası: 146

KALSİYUM DOBESİLAT İLİŞKİLİ FEBRİL NÖTROPENİ: OLGU SUNUMU

Ufuk Demirci[1], Aytuğ Umut[2], Sedanur Karaman Gülsaran[1], Volkan Baş[1], Tuğcan Alp Kırkızlar[1], Hakkı Onur Kırkızlar[1], Elif Gülsüm Ümit[1], Ahmet Muzaffer Demir[1]

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

Giriş: İlaca bağlı nötropeni, klinisyenler tarafından nadir karşılaşılmakta olup ani başlangıçlı ciddi klinik tablolara neden olabilen bir durumdur. Agranülositoz ise daha da nadir görülmekle birlikte %70 oranında medikasyon kaynaklıdır (1). Olası iki mekanizma daha ağırlıklı olarak suçlanmaktadır. Birincisi ilaca bağlı immun aracılı yıkım diğeri ise ilacın protein sentezi veya hücre replikasyonu üzerindeki doza bağlı toksisitesidir. Literatürde sıklıkla antitiroid ilaçlar, fenotiyazin, non-steroidal antiinflamatuar ilaçlar, trisiklik antidepresan grubu ilaçlar ile bildirilmiş olgular mevcuttur [2,3]. Kullanım alanı daha çok küçük vasküler dolaşım bozuklukları olan kalsiyum dobesilat ile literatür bilgisi sınırlı olup tahminen milyonda 0.32 oranında karşılaşılmaktadır [4,5,6,7].

Olgu: 78 yaşında kadın hasta, halsizlik nedeni ile başvurduğu dış merkezde yapılan incelemesinde hemogramda nötropeni olması üzerine merkezimize yönlendirilmiş. Halsizlik dışında aktif şikayeti olmayan olgunun fizik muayenesinde lenfadenomegali, organomegali ve belirgin patoloji saptanmadı. Hemogramında Hemoglobin 12.6g/dl, MCV 87.9fL, Lökosit 700/mm3, nötrofil 0/mm3, Trombosit 195.000/L olduğu görüldü. Biyokimyasal tetkiklerinde nutrisyonel panelinde B12 düzeyinin 103 pg/ml olması dışında özellik saptanmadı. Periferik yayması hemogram ile uyumlu lökopenikti ve displazi görülmedi. Reaktif olduğu düşünülen, sitoplazması bazofilik olan az sayıda lenfositler izlenir iken, nötrofil sayıca belirgin azalmıştı. Eritrositlerde ve trombositlerde patolojik bulgu saptanmadı. Ateş yüksekliği saptanan hasta febril nötropeni ile yatırılarak piperasilin tazobaktam başlandı. Hastanın eski tetkikleri incelendiğinde nötropeninin akut geliştiği görüldü. Diabetus Mellutus, Esansiyel Hipertansiyon, paratiroid adenomu öyküsü bulunan hastanın asetilsalisilik asit, nebivolol, pantoprozol, valsartan, atorvastatin, benidipin ve kalsiyum dobesilat tedavilerini kullandığı görüldü. COVID- 19 PCR testi negatif saptandı. COVID- 19 aşısı 2 doz 5 ay önce olduğu görüldü. İntramuskuler B12 replasmanı başlandı. Viral seroloji negatif saptandı. Paratiroid adenomu tanısı olan hastada hiperkalsemsiinin uzun süredir devam ettiği görüldü. Yapılan kemik iliği aspirasyonu hiposelüler olmakla birlikte atipik hücre veya blastik hücreye rastlanmadı. Eritroid ve granulositer seride matürasyon ve diferansiyasyon normal, megakaryositer seri gelişimi normal olarak saptandı. Akım sitometrisinde patoloji görülmedi. Biyopsi sonucu yetersiz olarak raporlandı. İshal ve sağ alt kadran ağrısı nedeni ile değerlendirilen batın tomografisinde tifilit ile uyumlu görünüm saptandı. Piperasilin tazobaktam 3. gününde olduğu görüldü ve tifilit açısından dozu arıtılarak devam edildi. Kemik iliğinde hematolojik malignite tespit edilmediğinden 3 gün boyunca 30 MU/gün filgrastim uygulandı ancak yanıt alınamadı. Bunun üzerine medikal tedavisi sitopeni açısından tekrar gözden geçirildi. Kalsiyum dobesilat ilişkili agranulositoz olguları olması nedeniyle tedavi kesildi. Tedavinin kesilmesinin 7. gününde nötropenin düzeldiği görüldü ve serum kalsiyum değeri normale döndü. 1 hafta sonrasında polklinik kontrolünde aktif yakınması olmayan hastanın hemogramı normal saptandı.

Tartışma: Tüm vakaların bildirilmemesi, tedavinin yeterli sürede olmaması ve bu ilacı kullanan hastaların yaşının değişken olması kullanımı sık bir medikasyon olmasına rağmen literatürde az vaka olmasının nedeni olabilir. Hastamızın yaşının ileri olmasının agranülositoz oluşması için bir etken olabileceğini düşünmekteyiz. Bu olgu sunumuyla özellikle ileri yaştaki hastaların medikal tedavilerinin dikkatli sorgulanması ve polifarmasiden kaçınılması gerektiğini tekrar vurgulamayı amaçladık.

Anahtar Kelimeler: Kalsiyum dobesilat, agranülositoz, polifarmasi

Kaynaklar

1. Kaufman DW, Kelly JP, Jurgelon JM, et al. Drugs in the aetiology of agranulocytosis and aplastic anaemia. Eur J Haematol Suppl 1996; 60:23
2. Erbatur H.H, Sezgin A, Atagündüz I, et al. Kalsiyum dobesilat ilişkili agranülossitoz: yaygın bir ilacın nadir komplikasyonu. Ulusal Hematoloji Kongresi, 2016, P-144

3. Lorenzo-Villalba N, Alonso-Ortiz MB, Maouche Y, and et al. Idiosyncratic Drug-Induced Neutropenia and Agranulocytosis in Elderly Patients. J Clin Med. 2020 Jun 10;9(6):1808.
4. García Benayas E, García Díaz B and Pérez G. Calcium dobesilate-induced agranulocytosis. Pharm World Sci. 1997 Oct;19(5):251-2.
5. Zapater P, Horga JF and García A. Risk of drug-induced agranulocytosis: the case of calcium dobesilate. Eur J Clin Pharmacol. 2003 Mar;58(11):767-72.
6. Ibáñez L, Ballarín E, Vidal X and Laporte JR. Agranulocytosis associated with calcium dobesilate clinical course and risk estimation with the case-control and the case-population approaches Eur J Clin Pharmacol. 2000 Dec;56(9-10):763-7.
7. Cesur A, Aylı M, Cesur M and Ertek S The association between calcium dobesilate and pancytopenia in type 2 diabetes: A case report. Turk J Haematol. 2011 Mar 5;28(1):77-8.

Erişkin Akut Lösemiler

P-133 Referans Numarası: 182

EŞ ZAMANLI OLARAK AKUT MYELOİD LÖSEMİ VE OTOİMMÜN HEMOLİTİK ANEMİ TANISI ALAN BİR VAKA

Ceren Çevik[1], Gülay Çetin[2], Ezgi Durna[1], Ramazan Erdem[2], Volkan Karakuş[2], Erdal Kurtoğlu[2]

[1]Sbü Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği
[2]Sbü Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği

Giriş: Akut Myeloid Lösemi (AML), myeloid öncü hücrelerinin kontrolsüz çoğalması ve kemik iliğindeki normal hematopezin yerini almasıyla karakterize bir hastalık grubudur. Otoimmün hemolitik anemi (OIHA) ise, otolog eritrositlere karşı antikor yapımı ile karakterize bir anemi grubudur. Sekonder olarak malignite, otoimmün hastalık, ilaç kullanımı ve enfeksiyonlara bağlı olarak çıkabilir. Diğer yandan kronik miyeloid lösemi, miyelodisplastik sendrom gibi neoplazmı olan hastalarda ve özellikle akut miyeloid lösemi hastalarında otoimmün bozuklukların gelişme sıklığı azdır. Akut myeloid lösemi tanılı hastalarda immün hemolitik anemi gelişen birkaç vaka bildirilmiştir.1,2 Ayrıca benzer şekilde eritrolösemi vakalarında immün veya immün olmayan hemolitik anemi bildirilmiştir.3,4 Burada eş zamanlı olarak otoimmün hemolitik anemi ve akut myeloid lösemi tanısı alan bir vakayı sunuyoruz.

Vaka: 79 yaş kadın hasta, halsizlik şikayetiyle başvuru sonrası anemi saptanması üzerine, replasman yapılmak istendiğinde cross pozitiliği saptanması üzerine otoimmün hemolitik anemi ön tanısıyla Hematoloji servise yatırıldı. Hastanın başvuru anında hgb 5,2 g/dl, MCV 117 um3, wbc 11x103/mm3, plt 143x103/mm3, LDH: 389 U/L, crp 20 mg/L idi. Total bilirubin: 2,07 mg/dL direkt bilirubin 0,43 mg/dL olup indirekt hakimiyetinde hiperbilirubinemi saptandı. Direkt coombs pozitif (C3d +2, IgG +3, polispesifik +4) ve indirekt coombs pozitif bulundu. Viral markerları ve diğer biyokimya parametreleri normaldi. Anemi açısından bakılan ferritin 264 µg/L b12: 1500 ng\L folik asit 8,1 µg/L. Hastaya hemolitik anemiye yönelik olarak 1 gr IV pulse prednol başlandı ve semptomatik olduğu için 2 ünite eritrosit replasmanı yapıldı. Bu sırada altta yatan patoloji açısından kemik iliği aspirasyon ve biyopsisi yapıldı. Kemik iliği yaymasında çok sayıda blast izlendi. Flow sitometride CD34 (+), CD117 (+) %81 blast görülmesi üzerine AML tanısı aldı. Hastaya pulse prednol tedavisine ek olarak ve Azasitidin 100 mg/gün 5 günlük subkutan tedavi başlandı. Takibinde tekrar transfüzyon ihtiyacı olmadı ve hemoliz bulguları geriledi. Direkt coombs testi negatifleşti. Azasitidin tedavisinin 4 haftada bir 5 gün şeklinde verilmesi planlandı, oral prednol tedavisi düzenlendi.

Sonuç: Eş zamanlı olarak AML ve otoimmün hemolitik anemi tanısı alan hastaya prednol ve azasitidin tedavisi uygulandı. Semptomları ve hemoliz bulguları geriledi, takibi komplikasyonsuz seyretti. Bu yaş grubunda, AML ve otoimmün hemolitik anemi tanısında prednol + azasitidin tedavisi güvenli bir seçenek olarak uygulanabilir.

Anahtar Kelimeler: akut myeloid lösemi, otoimmün hemolitik anemi

Kaynaklar

1. Tamura H, Ogata K, Yokose N, An E, Kamikubo K, et al. (1996) Autoimmune hemolytic anemia in patients with de novo acute myelocytic leukemia. Ann Hematol 72: 45-47.
2. Noha Essa, Shaimaa El-Ashwah, May Denewer, Yasmine Essam and Mohamed Mabed (2015) Autoimmune Hemolytic Anemia in a Patient with Acute Myelomonocytic Leukemia. J Blood Disord Transfus 2016, 7:1
3. Kvezereli-Kopadze A, Mtvarelidze Z, Kvezereli-Kopadze M (2008) [Autoimmune haemolytic anaemia - as a mask of acute erythroleukaemia]. Georgian Med News: 43-47.
4. Gupta A, Sinha S, Aggarwal S, Bhargava M (2014) Erythroleukemia Presenting as Non-immune Haemolytic Anemia: A Rare Presentation. Indian J Hematol Blood Transfus 30: 219-222.

Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi

P-134 Referans Numarası: 200

HAFİF GEÇİRİLEN COVİD – 19 ENFEKSİYONU SONRASI GELİŞEN İMMÜN TROMBOSİTOPENİK PURPURA OLGUSU

Hakan Ömer Karataş[1], Işık Kaygusuz Atagündüz[2], Tarık Ercan[2], Özen Dedeoğlu[2], Fergün Yılmaz[2], Tayfur Toptaş[2], Tülin Fıratlı Tuğlular[2]

[1]TC Sağlık Bakanlığı Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı
[2]TC Sağlık Bakanlığı Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Bilim Dalı

Giriş: İmmün Trombositopenik Purpura (ITP), trombositlere karşı oluşan immün yanıta bağlı trombositlerin yıkımı ve megakaryositlerden azalmış trombosit salınımı ile karakterize, edinilmiş bir otoimmün hastalıktır. Sistemik lupus eritematozus gibi altta yatan otoimmün bir hastalık veya HIV, Hepatit C gibi enfeksiyonlara bağlı ortaya çıktığında sekonder ITP olarak adlandırılır. Yeni koronavirüs (COVID-19) enfeksiyonunun hematolojik komplikasyonları arasında sekonder hemofagositik sendrom benzeri sistemik hiperinflamatuar durum ve koagülopati sıklıkla bildirilmektedir. COVID-19 hastalarında trombositopeni insidansı çalışmalar arasında değişkenlik göstermektedir. Hafif trombositopeni vakaların 1/3'ünde gözlemlenmiştir ve çoğunda ağır trombositopeni gelişmemiştir. Bu bildiride, hafif geçirilen COVID-19 enfeksiyonunun iyileşme sürecinde epistaksis, yaygın peteşi ve ciddi trombositopeni ile prezente olan, prednizolon ve immunglobulin G (İVİG) tedavisine yanıtlı bir İTP olgusu sunulması amaçlanmıştır.

Olgu: Otuz beş yaşında kronik bir hastalığı bulunmayan erkek hasta soğuk uygulamaya, nazal tampona yanıt alınamayan epistaksis etiyolojisi araştırılırken trombosit değerinin 2x103/µl saptanması, trombosit süspansiyonu replasmanına rağmen trombosit değerlerinin güvenli aralığa yükseltilememesi üzerine tarafımıza yönlendirildi. Burun kanaması şikayetinden 15 gün önce halsizlik, burun akıntısı ve kuru öksürük şikayetleri nedeniyle hastaneye başvurduğu ve yapılan COVID-19 PCR testinin pozitif bulunduğu öğrenildi. Hastanın 10 günlük izolasyon sürecini evinde tamamladığı, 5 gün boyunca favipravir ve 100 mg asetilsalisilik asit kullandığı, kan oksijen satürasyonunun %95'in altına düşmediği, ateşinin 38.5 dereceyi aşmadığı öğrenildi. Hastanın bitkisel ilaç kullanımı öyküsü yoktu. Pozitif PCR testinden 15 gün sonra epistaksis nedenli başvurduğu acil serviste tekrarlanan PCR testi negatif olarak sonuçlandı. İnspeksiyonda alt dudakta ve oral mukozada siyah papülleri, alt ekstremitede daha belirgin olan yaygın peteşileri mevcuttu. Fizik muayenede lenfadenomegali veya hepatosplenomegali saptanmadı. Epistaksis ile başvurduğu merkezdeki tetkiklerinde lökosit 7.4x103/µl, nötrofil 5x103/µl, hemoglobin 14,9 gr/dl, trombosit 2x103/µl saptandı. Periferik yaymada lökosit dağılımı normaldi, atipik hücre izlenmedi, her alanda 1-2 adet trombosit görüldü. Hepatit B ve C, HIV, EBV, CMV, VZV, Parvo-virüs B19 enfeksiyonları serolojik testlerle dışlandı. Eşlik eden klinik bulgu olmaması ve geniş oto-antikor panelinde pozitif bulgu saptanmaması nedeniyle trombositopeni yapabilecek diğer otoimmün ve romatolojik hastalıklar ön planda düşünülmedi. Hastanın mevcut bulguları değerlendirildiğinde ön planda COVID-19 enfeksiyonuna sekonder İTP tanısı konuldu. Hastaneye yatırılarak 14 gün boyunca 1mg/kg dozunda prednizolon ve 1 gün boyunca 1g/kg dozunda İVİG verildi. Trombosit düzeyi tedavinin 5. gününde 43x103/µl, 2. haftada 144x103/µl, 75. günde 422x103/µl'ye yükseldi. Prednizolon tedavisi doz azaltılarak kesildikten sonra trombosit değeri normal sınırlarda seyreden hastanın takibi polikliniğimizde devam etmektedir.

Sonuç: Covid-19 enfeksiyonu süresince, özellikle hospitalizasyon gerektiren ağır vakalarda birçok nedenle trombositopeni görülebilir. Literatürde endotel hasarına sekonder mikro-trombüsler ve tüketim trombositopenisi, yoğun inflamasyona, eşlik edebilen bakteriyel sepsise veya sitokin fırtınasına sekonder kemik iliği baskılanması, COVID-19 tedavisi süresince kullanılmış veya kullanılmakta olan hidroksiklorokin, azitromisin ve heparin gibi tedavi ajanları, COVID-19 enfeksiyonu ve iyileşme

sürecinde trombositopeni yapabilecek nedenler olarak vurgulanmaktadır. Hospitalizasyon gerektirmeyen hafif bir COVID-19 enfeksiyonu sonrasında bile hayati kanama riski doğurabilecek derinlikte trombositopeni gelişme riski olduğu akılda tutulmalıdır. Erken tanı ve tedavi ile ciddi kanama komplikasyonları önlenebilir.

Anahtar Kelimeler: İmmun trombositopeni, Covid 19 enfeksiyonu

■ Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi

P-135 Referans Numarası: 257

ANTİ FOSFOLİPİD SENDROMLU OLGULARI ATLIYOR MUYUZ?

Adalet Nur Yılmaz[1], Dilek Keskin[2], Can Özlü[2], Aysun Gönderen[2]

[1]Ksbü Evliya Çelebi Eğitim Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı
[2]Ksbü Evliya Çelebi Eğitim Araştırma Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı

Giriş: Antifosfolipid antikor sendromu (AFAS); antikor bağımlı tromboza eğilim sonucunda gelişen trombositopeni ile seyredebilen multisistemik otoimmün bir hastalıktır. Primer ve Sekonder AFAS olarak iki alt grubu mevcuttur. Sekonder AFAS'ta çoğunlukla SLE veya bir başka bağ doku hastalığı ile birliktelik gösterirken primerde altta yatan bir neden yoktur. Tanı için yaygın olarak kullanılan Sapparo kriterlerinin karşılanmış olması istenir. Bilindiği gibi en az bir klinik ve bir de laboratuvar kriterininin birlikteliği gerekir. Klinik kriter için tromboz veya gebelik morbiditesi ile ilgili özellikli durumların karşılanmış olması ve laboratuvar kriterlerinden ise orta veya yüksek titrede antikardiolipin IgG veya IgM antikorlarının pozitifliği veya Lupus antikoagülanı (LAK) pozitifliği; en az 6 hafta ara ile 2 kez pozitiflik aranmaktadır. Olgumuz klinik olarak AFAS düşünülen ancak zamanla ortaya konabilen bir klinik seyire sahiptir. Kuvvetli şüphe varsa AFAS antikorları ve LAK taramasına devam etmek olguların kaçırılmamasını sağlayabilir.

Olgu: Bilinen DM, HL tanılı 55 yaşında erkek hasta bulantı, kusma şikayeti ile Acil'e başvurmuş. İzole trombositopeni saptanması üzerine Hematoloji'ye danışıldı. Sitratlı tüpten kan sayımında trombosit sayısının 3000/mm3 saptanması, periferik yaymada trombositopeninin gerçek olması üzerine Hematoloji servisine yatırıldı. Kabulünde vital bulguları doğaldı. İlk değerlendirmede alt ekstremitede peteşi dışında bulgu yoktu. Statin, asetilsalisilik asit ve metformin almaktaydı. Trombositopeni ve şikayetleri nedeniyle istenen kranial görüntülemede patolojik bulgu yoktu. Hematinik kusuru olmayıp hemostaz parametreleri olağandı. Böbrek fonksiyon testleri normal, serum LDH düzeyi beklenen aralıktaydı. Batın US organomegali olmayıp şikayetleri için verilen anti asit tedaviden fayda gördü. Ön planda immun trombositopeni (İT) düşünülen hastanın Ig düzeyleri normaldi. Olgunun romatolojik sorgulamasında tek değerli bulgu geçirilmiş predispozan öykü olmaksızın erken yaşta derin ven trombozu idi. Normokomplementemikti, ENA profilinde patoloji görülmedi. Viral hepatit serolojisinde özellik yoktu. Sebep olabilecek ilaçları kesildi. Bir mg/kg/gün metilprednizolon tedavisi başlandı. Tam yanıt elde edildi. Akut İT esnasında AFAS antikorları negatifti ve LAK tespit edilmedi. FV Leiden heterozigot mutasyonu olmasına rağmen kızının habitüel abortus hikayesine sahip olması, gebelik boyunca DMAH alarak sağlıklı doğum gerçekleştirmesi ve geçirilmiş DVT öyküsünün olması ve akut İT tablosu ile gelmesi, erkek oluşu AFAS ihtimalini düşündürdü. Ayrıca takibinde B12 vitamini eksikliği gelişmesi, anti pariyetal antikorun yüksek titrede pozitif yakalanması otoimmun yük varlığını destekledi. Metilprednizolon tedavisi azaltılarak kesildi. Steroidin kesilmesiyle AFAS antikorları belirmeye başladı ve titresinde artış görüldü (Tablo 1). Vakada primer AFAS olasılığı üzerinde duruldu. Steroid kesildikten sonra 6 aydır remisyonda izlenen olgu asetilsalisilatla izlenmektedir. Olgunun kızı da obstetrik öyküsü nedeniyle Hematoloji polikliniğine davet edildi.

Tartışma: Antifosfolipid sendromu; katı kriterleri nedeni ile klinik olarak şüphe edilen olguların tanısında gecikme yarattığı kanaatindeyiz. Persistan antikor varlığının üzerinde durulsa da otoimmün hastalıkların ataklar şeklinde gittiği herkesin tecrübe ettiği bir gerçektir. Mikrovasküler trombozların görüldüğü AFAS'ta klinik seyirde bu trombotik olayların ne kadar yakalandığı bir başka tartışma konusudur. Bu nedenle olası olguların iz sürer gibi izlenmesi gerektiğini düşünüyoruz. Olgumuzun klinik öyküsü, erkek olması ve dahi erkek olgularda sekonder nedenlerin aranması gerekliliği hastayı tanıya götüren unsurlar oldu. Klinik dominansın trombositopeniden yana olması nedeniyle bizce Akut İT varlığında neden AFAS antikorlarının görülmediğini açıklamaktadır. Şüphe edilen olgularda izlemin ve testleri tekrarlamanının önemi olgumuz sayesinde görülmektedir.

Anahtar Kelimeler: antifosfolipid sendromu, immun trombositopeni

Tablo 1: Antifosfolipid ve antikardiyolipin antikor

TARİH	Antifosfolipid IgM	Antifosfolipid IgG	Antikardiyolipin LgM	Antikardiyolipin LgG
06.08.21	2+	Negatif	2+	Negatif
28.06.21	+	Negatif	+	Negatif
04.03.21	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif

■ Erişkin Akut Lösemiler

P-136 Referans Numarası: 28

NADİR VE AGRESİF BİR HASTALIK: BLASTİK PLAZMASİTOİD DENDRİTİK HÜCRELİ NEOPLAZİ

Özge Sönmez[1], Selin Küçükyurt[2], Ahu Senem Demiröz[3], Ahmet Emre Eşkazan[2]

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

Giriş: Blastik plazmasitoid dendritik hücreli neoplazi (BPDHN) son derece nadir, agresif seyirli bir hastalıktır. En sık klinik bulgu cilt lezyonları olup, bu lezyonlar kahverengi veya morumsu, çürük benzeri, tek veya yaygın makül, nodül ve plak şeklinde ortaya çıkabilir. Bazı olgularda sitopeni, lenfadenopati ve/veya splenomegali tabloya eşlik edebilir. Tanı sıklıkla cilt biyopsisi ile konur. Tümör hücreleri tipik olarak CD4 ve CD56 pozitif olmakla birlikte, plazmasitoid dendritik hücre ile ilişkili hücre yüzey belirteçleri olan CD123, BDCA-2, TCL1 ve SPIB de ifade edebilirler. Aşağıda cilt lezyonları ile başvuran bir BPDHN olgusu sunuldu.

Olgu: Bilinen hastalığı olmayan 35 yaşında erkek hastanın 8 ay önce sol kolunda 3-4 cm boyutunda mor renkli, ağrısız nodüler lezyon gelişmiş. Bu lezyon topikal steroid tedavisine yanıt vermemiş, takiben son 1 ayda sırt, karın, kollar ve bacaklara yayılmış (Şekil 1A). Cilt bulguları dışında fizik muayenede bir özellik tespit edilmeyen hastanın cilt biyopsisinde dermisten başlayarak subkutan yağ dokusuna uzanan, immatür hücrelerden oluşan ve immünohistokimyasal olarak CD4(+), CD56(+), CD123(+), CD68 perinükleer noktasal (+), MPO(-), TdT(-), CD117(-), CD34(-) olan tümör izlenmiş (Şekil 2). Bu bulgular ışığında BPDHN tanısı alan hastanın PET/BT incelemesinde tüm vücutta yaygın dağılım gösteren cilt-cilt altı lezyonları (SUDmaks: 8,2) ve solda daha belirgin olmak üzere bilateral aksillada lenf nodları (SUDmaks: 6,9) izlendi. Kemik iliği biyopsisinde hastalık tutulumu tespit edilmeyen hastaya Hyper-CVAD ve profilaktik intratekal metotreksat tedavileri başlandı. İlk kurs kemoterapi sonrası lezyonlar pigmentasyon bırakmadan tamamen kayboldu (Şekil 1B). En son Hyper-CVAD 2B tedavisini alan hastada, PET/BT kontrolünü takiben HLA tam uyumlu erkek kardeşinden allogeneik kök hücre transplantasyonu (AKHT) yapılması planlandı.

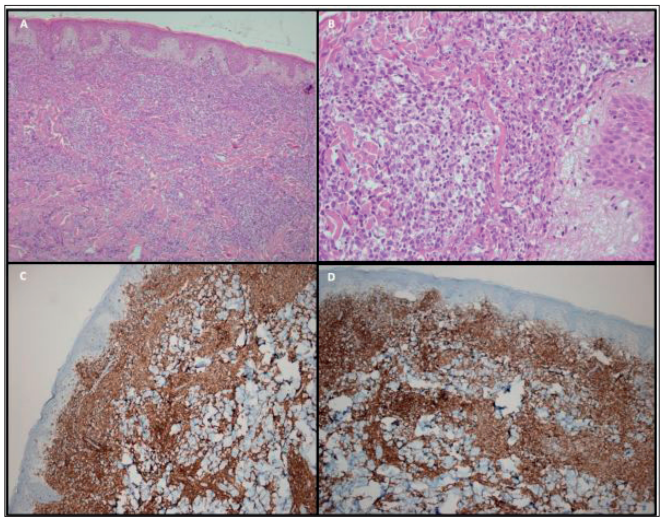
Tartışma ve Sonuç: BPDHN tedavisinde uzlaşı yoktur ve beklenen yaşam süresi kısadır. Başlangıç tedavisi sonrası tam yanıt oranları %60'tan fazladır. Ancak hastaların çoğu 1 yıl içinde nüks eder. Çok merkezli bir çalışmada (n: 398), tanıdan itibaren ortanca genel sağkalım 18 aydı ve en iyi sonuçlar, Non-Hodgkin lenfoma veya akut lösemi tipi tedavileri takiben AKHT yapılan hastalarda elde edilmişti. BPDCN başlangıçta genellikle cilde sınırlı olmasına rağmen, yalnızca agresif bir indüksiyon tedavisi hastaların prognozunu iyileştirebilir. Bir başka çalışmada yoğunlaştırılmış ilk sıra tedavi ve "lenfoid tipi" kemoterapi rejimleri ile daha iyi sonuçlar elde edilmiştir. Biz de bu veriler ışığında hastamıza Hyper-CVAD kemoterapisi başlayıp, tedaviyi AKHT ile konsolide etmeyi planladık. Bu hastalarda yaşam süresini uzatmada en etkili tercih ilk tam remisyonda AKHT uygulanmasıdır. AKHT'de miyeloablatif hazırlık rejimi önerilmekle birlikte, uygulanacak hazırlık rejimi konusunda uzlaşı yoktur. BPDCN'de merkezi sinir sistemi (MSS) nüksü riski yüksektir. Bu nedenle biz de olgumuzda MSS profilaksisi uyguladık. Günümüzde, BPDHN tedavisinde yeni hedefe yönelik tedaviler uygulanmaktadır. CD123 hedefleyen bir immünotoksin olan tagraxofusp ile uzun dönem sonuçlar iyi tanımlanmamış olsa da, kabul edilebilir toksisite ile yüksek yanıt oranları bildirilmektedir. Bunun yanında, AKHT sonrası tagraxofusp idame tedavisi ile ilgili klinik araştırma devam etmektedir (NCT04317781). Bu klinik araştırma sonuçlarıyla, Türkiye'de erişim

sağlanırsa hastamıza AKHT sonrası tagraxofusp idame tedavisi vermeyi planlamaktayız.

Sonuç olarak, nadir karşılaştığımız, agresif seyirli ve nüks riski yüksek bu hastalıkta; hastanın performansı da uygunsa hastalık tutulum yerinden bağımsız olarak hastaya yoğun bir indüksiyon tedavisi verilmeli ve takiben eğer uygun bir vericisi varsa deneyimli bir merkezde AKHN ile konsolide edilmelidir. İdame tedavide tagraxofusp kullanımı ile ilgili klinik araştırmanın tolere edilebilirlik, genel ve progresyonsuz sağkalım sonuçları takip edilmelidir.

Anahtar Kelimeler: blastik plazmasitoid dendritik hücreli neoplazi, allogeneik kök hücre nakli, tagraxofusp

Şekil 1. Ciltte mor renkli, ağrısız nodüler lezyonlar (A), tedavi sonrası cildin görünümü (B).



Şekil 2. Dermiste difüz ve infiltratif tümor yayılımı (H&Ex100 (A), H&Ex400 (B)). Neoplastik hücler CD4 (C) ve CD56 (D)

Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi

P-137 Referans Numarası: 47

İMMÜN TROMBOSİTOPENİDE BAŞVURU ANI HEMOGRAM PARAMETRELERİ İLE TEDAVİ YANITI VE DİRENCİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN İNCELENMESİ

İstemi Serin[1], Osman Yokuş[1], Mehmet Hilmi Doğu[1], Semih Serhatlıoğlu[1]

[1]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği
[2]İstinye Üniversitesi, İç Hastalıkları ve Hematoloji Kliniği, Liv Hospital Ulus
[3]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği

Amaç: Erişkin İTP hastalarında tanı anındaki hastaların özeliklerine ve hemogram parametrelerine bakarak mevcut hastalığın tedaviye yanıt derecesi, yanıt ve yanıt kaybı süresi ile ilişkisini tespit ederek tedavi öncesi klinik gidişi tahmin edebilecek bir belirteç belirlemektir.

Gereç ve Yöntem: Tek merkezli, retrospektif, kesitsel olarak planlanan çalışmada Ocak 2010 ile Kasım 2020 tarihleri arasında SBÜ İstanbul SUAM Hematoloji Kliniği'nde İTP tanısı ile takip edilmiş olan 18 yaş ve 18 yaş üstündeki hastalar incelenmiştir. Çalışmaya toplam 129 hasta dahil edilmiştir. Çalışmada malignite, ağır organ yetmezliği olan hastalar, ilaç veya enfeksiyon ile indüklenen trombositopeniler (kronik viral hepatit, yakın zamanda geçirilen üst solunum enfeksiyonu vb.),yakın zamanda immünsüpresif ilaç alım öyküsü olan hastalar hariç tutulmuştur. Hastalığın tanı ve tedavisi Amerikan Hematoloji Derneği'nin uygulama kılavuzlarına göre tanımlanmıştır. Tedavi yanıtı tedavi sonrası trombosit sayılarına göre tam yanıt (100.000 ve üstü), kısmi yanıt (30.000-100.000 arası) ve yanıtsız (30.000 altında) olarak üç gruba ayrılmıştır. Hastaların tanı anındaki özellikleri (tanı yaşı, cinsiyet, ek hastalık durumu, kanama durumu) ve hemogram değerleri ile tedavi süreci arasındaki ilişki incelenmiştir.

Bulgular: Yapılan istatiksel analizlerde, hastaların tanı yaşı ortalaması 46,3±16,9, kadın cinsiyet oranı %60.5, erkek cinsiyet oranı %39.5 olarak hesaplanmıştır. Hasta özelliklerinin yanıt türü durumuna göre fark ve ilişkisi değerlendirildiğinde; tanı yaşı, cinsiyet, kanama ve ek hastalık durumları ile tedaviye yanıt durumu arasında da anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (p>0,05). Yanıt durumu tam ile yanıtsız grupların cut-off değerleri karşılaştırıldığında; monosit (cut-off değeri >310, negatif olabilirlik oranı= 0,005), yanıt durumu tam veya kısmi ile yanıtsız grupların cut-off değerleri karşılaştırıldığında; monosit/lenfosit oranı (cut-off değeri >0.2, p=0,05), trombosit/lenfosit oranı (cut-off değeri >3.15, p=0,047), yanıt durumu kısmi ile yanıtsız grupların cut-off değerleri karşılaştırıldığında; monosit / lenfosit oranı (cut-off değeri >0.19,p=0.002), trombosit / lenfosit oranı (cut-off değeri =<2.17, p=0.009), MCV (cut-off değeri =<81.8, p=0.02), PLT (cut-off değeri =<13000, p=0.001) değerleri tedaviye yanıtsızlığın öngörülmesinde anlamlı bir belirteç olarak bulunmuştur. Tedavi yanıt türü; nüks olma olasılığı %50 altına düşmesi; tam olanlarda 784. günde iken kısmi olanlarda 127. günde düşmüştür. Tedavi türü kısmi olanlarda tam olanlara göre 3,58 kat daha fazla nüks riski vardır.

Sonuç: Yetişkin İTP hasta grubunda tanı anında bakılan hemogram değerlerinin klinik yanıt sürecini öngörebilmesinde önemli belirteç olabileceği gösterilmiştir. Kolay ulaşılabilir ve ucuz olan ve aynı zamanında tanı sırasında zaten kullanılan bu parametrelerin bu çalışma ile tedavi sürecinin öngörülmesinde kullanılma ve böylece klinik takibi kolaylaştırmasındaki pozisyonunun anlaşılması için daha nice çalışmalara öncül olabileceği düşüncesindeyiz.

Anahtar Kelimeler: İmmün trombositopenik purpura, monosit/lenfosit, trombosit/lenfosit, tedavi yanıtı, erişkin

Kaynaklar

1. Dameshek W, Miller EB. The megakaryocytes in idiopathic thrombocytopenic purpura, a form of hypersplenism. Blood. 1946;1(1):27-51.
2. İliçin G, Biberoğlu K, Süleymanlar G, Ünal S, Sönmez M. İç hastalıkları özet kitabı. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri Ltd Şti. 2017:90-100.
3. Nugent D, McMillan R, Nichol JL, Slichter SJ. Pathogenesis of chronic immune thrombocytopenia: increased platelet destruction and/or decreased platelet production. British journal of haematology. 2009;146(6):585-96.
4. Provan D, Stasi R, Newland AC, Blanchette VS, Bolton-Maggs P, Bussel JB, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. Blood. 2010;115(2):168-86.
5. Frederiksen H, Schmidt K. The incidence of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults increases with age. Blood. 1999;94(3):909-13.
6. Terrell DR, Beebe LA, Vesely SK, Neas BR, Segal JB, George JN. The incidence of immune thrombocytopenic purpura in children and adults: A critical review of published reports. American journal of hematology

Kemik İliği Yetersizliği ve Myelodisplastik Sendromlar

P-138 Referans Numarası: 99

COVİD 19 ENFEKSİYONU SONRASI APLASTİK ANEMİ TABLOSUNDA DÜZELME OLABİLİR Mİ?OLGU SUNUMU

Emre Aksu, Merve Kestane, Ceyda Şengöz, Osman Akıdan, Nergiz Erkut, Özlen Bektaş, Mehmet Sönmez

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı, Trabzon

Hiposellüler kemik iliği ve eşlik eden pansitopeni ile karakterize Aplastik Anemi (AA) tedavi edilmediğinde mortalite oranı yüksek olan bir kemik iliği yetmezlik tablosudur. Multipotent hematopoetik kök hücrelerde (MHKH) izlenen immün aracılı hasarın mekanizması ve sorumlu antijenik yapılar henüz kesin olarak belirlenememiştir. Bu vaka takdiminde çeşitli mekanizmalarla immün yanıtı etkileyen COVİD-19 enfeksiyonu sonrası düzelen AA olgusu sunuldu.

63 yaşında erkek hasta 2013 dış merkezde orta-ağır AA tanısı konularak 2 yıl immunsupresif tedavi kullanmış. Takiben trombositopenisi devam ettiği için L-Trombopag tedavisi başlanmış. Her iki tedavi ile remisyon elde edilemeyen hasta transfüzyon desteği ile takip edilmiş. 2021 yılında eklem ağrıları nedeniyle başvurduğu hekim tarafından mevcut pansitopenisinin devam etmesi nedeniyle kliniğimize yönlendirildi. Yapılan tetkiklerinde Beyaz küre: 4080/µL, Hemoglobin: 9.9gr/dl, Trombosit: 36.000 /µL olarak saptanan hastanın, yapılan kemik iliği incelemesinde öncesinde var olan hiposellülaritenin devam ettiği izlendi (Şekil 1-2). PNH klonu saptanmayan hasta, öyküde kroner stentli aterosklerotik kalp hastalığı, aort anevrizması ve semptomatik kronik obstriktif akciğer hastalığı olduğundan allojenik kök hücre nakline uygun bulunmadı ve destek tedavi ile takibe alındı. 4 ay sonra halsizlik, ateş şikayeti ile başvuran hastada Beyaz küre: 2580/µL, Hemoglobin: 7.8gr/dl, Trombosit: 9.000 /µL idi ve yapılan tetkiklerinde COVİD-19 enfeksiyonu saptandı. Bilgisayarlı tomografik incelemede akciğer parankimde orta-ağır tutulumlu COVİD-19 ile uyumlu konsolide alanlar saptandı (Şekil 3). COVİD-19 tedavisinde favipravir, kortikosteroid ve heparin kullanırken, hastaya gerektiğinde trombosit ve eritrosit süspansiyonu replasmanı yapıldı. Taburculuğu takiben 1. ayda yapılan kontrolde şikayetleri düzelen hastanın Beyaz küre: 5010/µL, Hemoglobin: 10.3gr/dl, Trombosit: 48.000 /µL olarak saptandı. Takiplerinde hastanın hematolojik parametrelerinde bozulma izlenmedi.

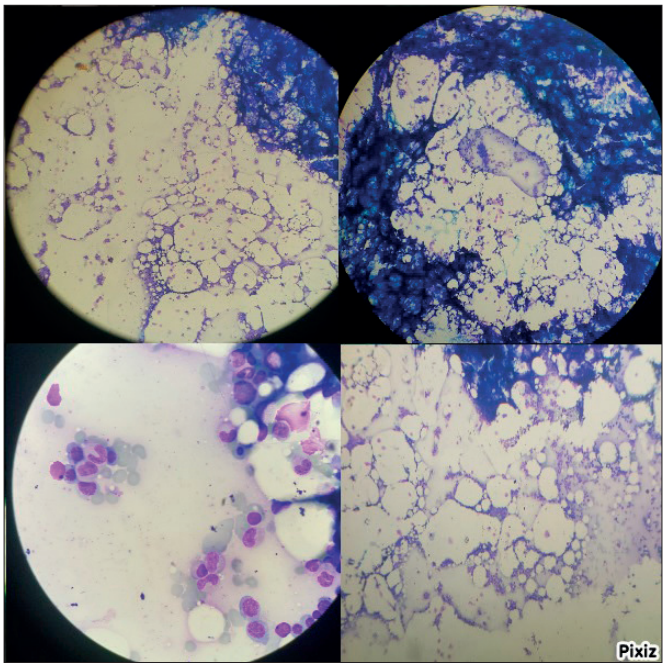
AA patogenezinde MHKH'nin antijenik özellik kazanmasında etkin rol oynayan immün mekanizmalar kesin olarak bilinmemekle birlikte, MHKH'nin immün aracılı yıkımında sitotoksik ve regülatör T lenfositler, NK hücreleri ile sitokin salınımının etkili olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir(1,2,3,4). COVİD-19 enfeksiyonu sürecinde izlenen humoral ve hücresel immün sistem aracılı sitokin salınım sendromu hastalık prognozunda oldukça etkili olmaktadır (5,6). Hastalarda CD4-CD8 (+) T hücre azalmasının eşlik ettiği lenfopeniye bağlı olarak hastalık eradikasyonu sağlanamadığından mortalite oranları artmaktadır (5,6). Sonuç olarak COVİD-19 enfeksiyonu sürecinde immün sistemin baskılanması, bizim vakamızda da olduğu gibi MHKH'ye karşı uzun süredir mevcut olan abartılı immün yanıtın ve dolayısıyla otoimmün sürecin duraklamasına yol açabileceğini göstermekteydi.

Anahtar Kelimeler: Kemik iliği Yetersizlikleri, Aplastik Anemi(AA), Covid-19, İmmün Yanıt

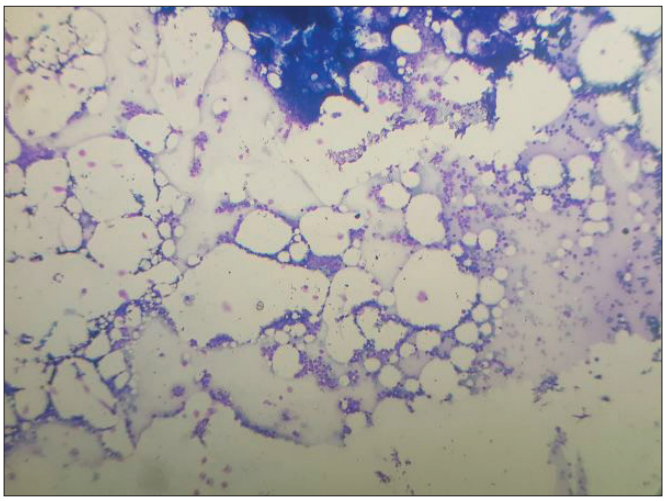
Kaynaklar

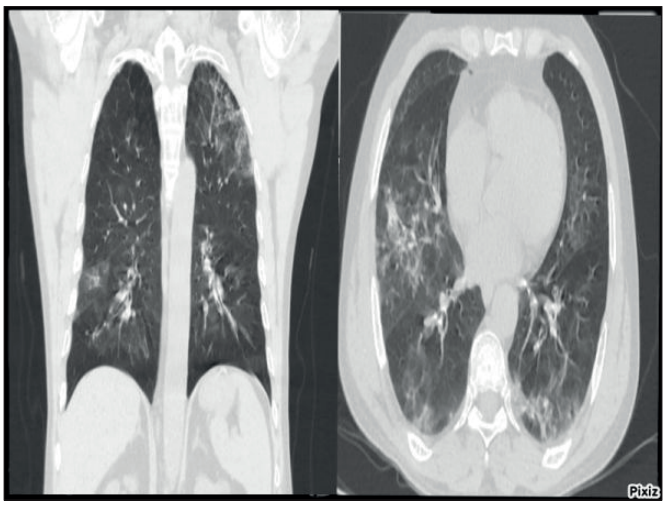
1. Scheinberg P, Chen J. Aplastic anemia: what have we learned from animal models and from the clinic. Semin Hematol 2013; 50:156.
2. Walport MJ, Hubbard WN, Hughes GR. Reversal of aplastic anaemia secondary to systemic lupus erythematosus by high-dose intravenous cyclophosphamide. Br Med J (Clin Res Ed) 1982; 285:769.
3. Nissen C. The pathophysiology of aplastic anemia. Semin Hematol 1991; 28:313.
4. Hoffman R, Young N, Ershler WB, et al. Diffuse fasciitis and aplastic anemia: a report of four cases revealing an unusual association between rheumatologic and hematologic disorders. Medicine (Baltimore) 1982; 61:373
5. Bayrakal V, Baskın H. COVID-19 ve doğal

immün sistem cevabı. Atak Yücel A, editör. İmmünoloji ve COVID-19. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2020. p
6. Soyöz M, Kılıçaslan Ayna T, Pirim İ. İmmünolojik açıdan COVID-19 enfeksiyonuna bakış. Tepecik Eğit. ve Araşt. Hast. Dergisi. 2020;30(Ek sayı):101-11



Şekil 1.


Şekil 2.



Şekil 3.

Erişkin Akut Lösemiler

P-139 Referans Numarası: 223

AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİLİ BİR HASTADA NELARABİN-İLİŞKİLİ PROGRESİF MULTİFOKAL LÖKOENSEFALOPATİ-BENZERİ SENDROM

Umur Anıl Pehlivan[1], Emel Gürkan[2], Celalet Keser[3], İbrahim Halil Açar[2], Ferhat Can Pişkin[1]

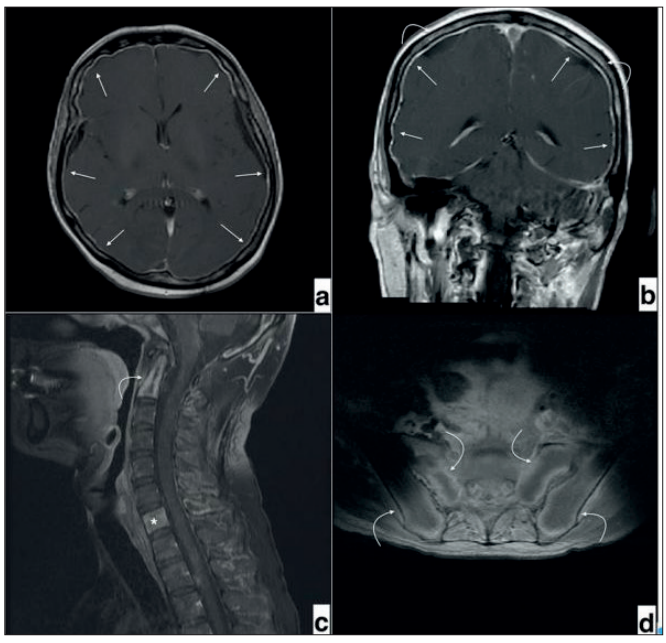
[1]Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı
[2]Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı
[3]Çukurova Üniversitesi Anestezi ve Reanimasyon Anabilim Dalı

Nelarabin ara-GTP için bir ön ilaç olup özellikle T lenfoblastlar üzerindeki sitotoksik etkisi nedeniyle T hücreli akut lenfoblastik lösemide (T-ALL) kullanılan bir kemoterapötiktir. Dirençli ve nüks T-ALL olgularında endikasyon onayı bulunmakla birlikte son yıllarda yapılan çalışmalarda birinci basamak tedavi protokollerine entegre edildiğinde yanıt oranlarını artırdığı, nüksleri azalttığı bildirilmiştir. Nelarabin kullanımında esas olarak ortaya çıkan istenmeyen etkiler hematolojik sistem üzerinde görülmekle birlikte gastrointestinal ve nörolojik toksisiteler de daha seyrek olarak bildirilmektedir. Bu olgu sunumunda genç erişkin bir T-ALL tanılı COG AALL0434 protokolü uygulanan bir hastada konsolidasyon ve geç intensifikasyon rejimlerinde uygulanan nelarabin tedavisini takiben tonik-klonik nöbetlerle karakterize nörolojik bulguları gelişen bir hastamızı prezente ettik. Hastanın radyolojik görüntüleme ve klinik bulguları progresif multifokal ensefalopati bulgularına benzerlik göstermekte idi. Naranjo algoritmasına göre advers ilaç reaksiyonu olasılığı (skor 4) "olası advers etki" (AE) olarak değerlendirildi. Literatürde çok seyrek bildirilen bu tablonun tanısı, klinik ve radyolojik bulguları ile yönetimi açısından hematoloji profesyonelleri için yol gösterici olduğu kanısındayız.

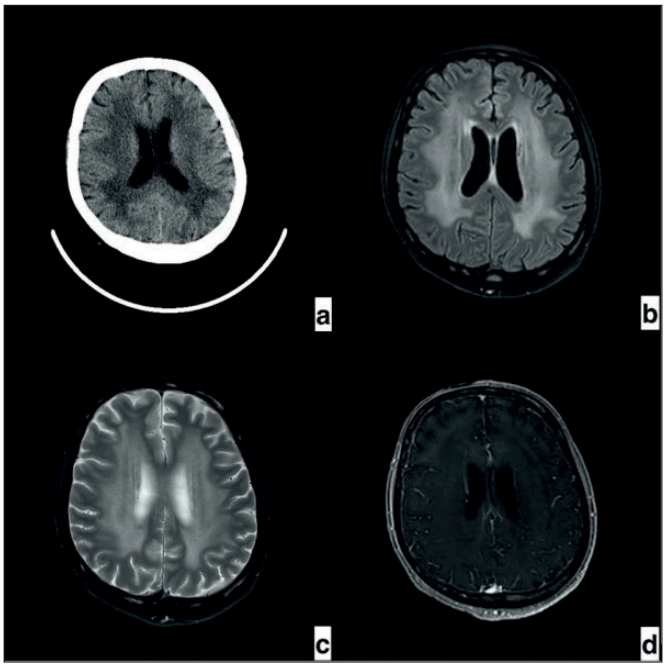
Anahtar Kelimeler: Nelarabin, akut lenfoblastik lösemi, lökoensefalopati

Kaynaklar

1. Papayannidis C, Iacobucci I, Maria MC, Curti A, Paolini S, Parisi S, et al. 2010. Complete Paraplegia after Nelarabine Treatment in a T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia Adult Patient. Am J Hematol. 2010;85(8):608.
2. Gollard RP, Selco S. Irreversible Myelopathy Associated With Nelaribine in T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. J Clin Oncol. 2013;31(19):327-31.
3. Kawakami M, Taniguchi K, Yoshihara S, Ishii S, Kaida K, Ikegame K, et al. Irreversible Neurological Defects in the Lower Extremities after Haploidentical Stem Cell Transplantation: Possible Association with Nelarabine. Am J Hematol. 2013;88(10):853-57.
4. Ngo D, Patel S, Kim EJ, Brar R, Koontz MZ. 2015. Nelarabine Neurotoxicity with Concurrent Intrathecal Chemotherapy: Case Report and Review of Literature. J Oncol Pharm Pract. 2015;21(4):296-300
5. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. Clin Pharmacol Ther 1981;30:239-45.



Şekil 1. Bilateral serebral hemisferlerde pakimenenjial kalınlaşma ve C2 vertebra,sakrum ve iliak kemikte tutulum



Şekil 2. Periventriküler alanda kontrast tutulumu göstermeyen yaygın hiperintens lezyon

Tablo 1: Naranjo advers ilaç reaksiyonu olasılığı skalası

Soru	*Evet*	*Hayır*	*Bilinmiyor*	*Skor*
Bu etkiyi daha önceden bildirmiş net bildiriler mevcut mu?	+1	0	0	+1
Advers Olay şüphelenilen ilacın verilmesinden sonra mı gelişti?	+2	-1	0	+2
İlaç bırakılınca ya da özel bir antidot uygulandığında Advers Etki düzelmeye başladı mı?	+1	0	0	+1
Etkiye neden olabilecek alternatif sebepler mevcut mu?	-1	+2	0	-1
Plasebo verildiğinde etki yeniden ortaya çıktı mı?	-1	+1	0	0
İlaç herhangi bir vucut sıvısında toksik derişimlerde saptandı mı?	+1	0	0	0
Doz arttırıldığında etki arttı mı, ya da azaltıldığında etki azaldı mı?	+1	0	0	0
Hasta özgeçmişinde aynı ya da benzer bir ilaca karşı benzer bir etki hikayesi var mı?	+1	0	0	0
Advers Olay herhangi bir objektif kanıtla kanıtlanabildi mi?	+1	0	0	+1
İlaç tekrar uygulandığında advers etki tekrarladı mı?	+2	-1	0	0

Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-14 Referans Numarası: 173

BİLİNEN EN YÜKSEK BEYAZ KÜRE SAYISINA SAHİP KRONİK LENFOSİTİK LÖSEMİLİ HASTADA VENETOCLAX TEDAVİSİ: ETKİN VE EMNİYETLİ

Mehmet Sönmez, Merve Kestane, Osman Akıdan, Nergiz Erkut, Özlen Bektaş

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı

Selektif B cell lymphoma-2 (BCL-2) inhibitörü olan Venetoclax p53'den bağımsız olarak apopitozisi indüklediğinden Kronik Lenfositik Lösemili (KLL) tedavisinde etkin olarak kullanılmaktadır. Apopitosis sonucu tümör kitlesinde hızlı küçülme, yanıt oranlarını artırmaktadır. Venetoclax ilişkili en sık gözlenen yan etkiler tümör lizis sendromu (TLS), hematolojik ve gastrointestinal toksisite gelişimidir. TLS gelişim riski yavaş yavaş doz artırımı, yakın izlem ve yeterli profilaksi ile azaltılabilir. Bu vaka takdiminde yüksek beyaz küre ile başvuran ileri yaş KLL hastasında Venetoclax ile tedavi ve izlem süreci sunuldu.

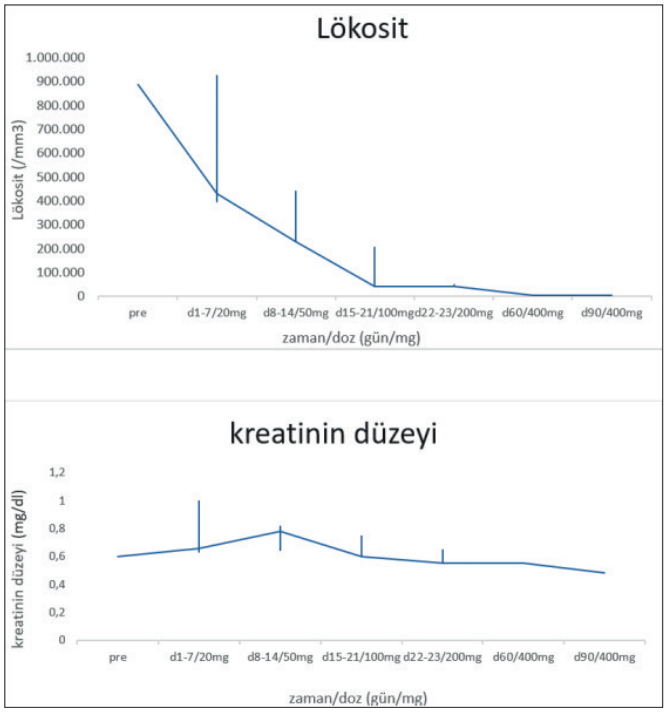
86 yaşında kadın hasta halsizlik, kilo kaybı, gece terlemesi, nefes darlığı ve halsizlik şikayetleri ile hastanemize başvurdu. 10 yıl önce KLL tanısı konulan hasta takip eden süreçte dört sıra kemoimmünoterapi almış ve COVID-19 pandemisi sürecinde kontrole gelmemiş. Hastanın hastaneye başvurusunda Lökosit: 925.190/mm3 (%90 lenfosit), Hemoglobin: 5.2g/dl ve Trombosit:128.000/mm3 idi. Periferik kandan yapılan akımsitometrik incelemede lenfositlerin CD5, CD19, CD23, CD200 ve CD20 eksprese ettiği saptandı. Üre, elektrolitler ve karaciğer fonksiyon testlerini içeren laboratuvar tetkikleri normal sınırlardaydı. Çekilen boyun, toraks ve batın bilgisayarlı tomografi'de (BT) splenomegali (150 mm), paraaortik, supraklaviküler, aksillar ve mediastinal multiple farklı boyutlarda (32x21-22x13mm) lenf nodları saptandı. Tümör lizis profilaksisi, yakın izlem ve 5 haftalık doz artışı (20 mg/hafta, 50 mg/hafta, 100 mg/hafta, 200 mg/hafta, 400 mg/hafta) ile tek ajan Venetoclax tedavisi planlandı. Tedavinin üçüncü haftasında COVID-19 enfeksiyonu tespit edildi. Venetoclax tedavisine değişiklik yapılmadan devam edildi ve hasta komplikasyonsuz olarak taburcu edildi. Hasta takibindeki laboratuvar verileri grafikte sunuldu (grafik1-3).

Bu vaka takdiminde, Venetoclax tedavisi ile yüksek beyaz küreye sahip ileri yaş KLL'li hastada ciddi yan etki gelişmeden hızlı bir şekilde tümör hacminin küçüldüğü izlendi. Bu durum bize Venetoclax'ın KLL tedavisinde etkin ve güvenli bir tedavi seçeneği olduğunu göstermekteydi.

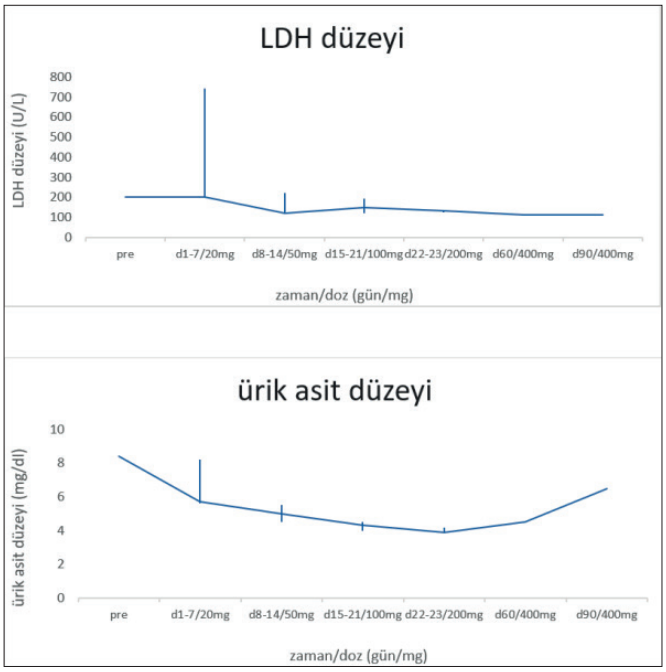
Anahtar Kelimeler: Venetoclax, tümör lizis sendromu

Kaynaklar

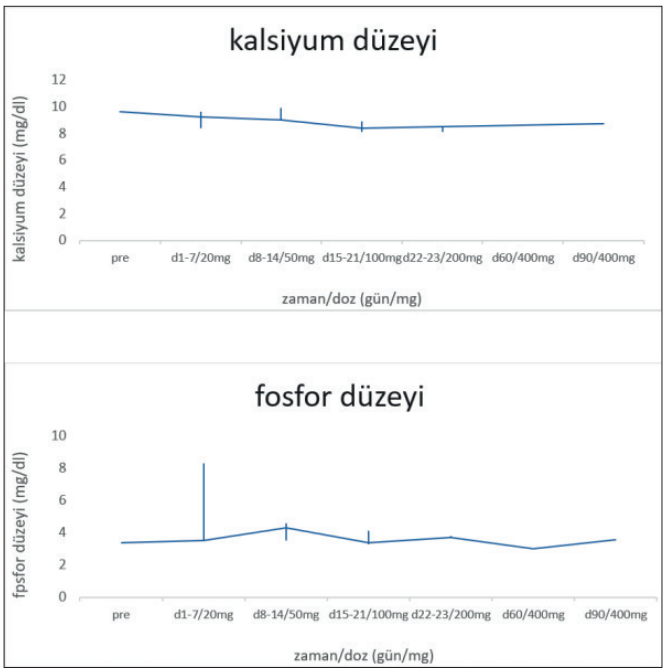
1. Eradat H. Venetoclax for the Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia. Curr Hematol Malig Rep. 2019;14:469-476.
2. Molica S. Venetoclax: a real game changer in treatment of chronic lymphocytic leukemia. Int J Hematol Oncol. 2020;9:IJH31.
3. Roberts AW.Therapeutic development and current uses of BCL-2 inhibition. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2020;2020(1):1-9.
4. Fürstenau M., Langerbeins P., Silva ND., Anna Maria Fink AM., Robrecht S., et al. COVID-19 among fit patients with CLL treated with venetoclax-based combinations. Leukemia. 2020;34:2225-2229.
5. Mato AR., Thompson M., AllanJN., Brander DM., Pagel JM., et al. Real-world outcomes and management strategies for venetoclax-treated chronic lymphocytic leukemia patients in the United States. Haematologica. 2018;103:1511-1517.
6. Koenig KL., Huang Y., Dotson EK., Sheredy S., Bhat SA., et. al. Safety of venetoclax rapid dose escalation in CLL patients previously treated with B-cell receptor signaling antagonists Blood Adv. 2020;4:4860-4863.



Grafik 1.



Grafik 2.



Grafik 3.

Erişkin Akut Lösemiler

P-140 Referans Numarası: 224

BİR SAF ERİTROİD LÖSEMİ OLGUSUNUN TANISAL SÜRECİ

Ünal Ataş, Ece Vural, Fadime Nurcan Alhan, Utku Iltar, Orhan Kemal Yücel, Ozan Salim, Levent Ündar

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

Giriş: Saf eritroid lösemi (SEL) akut miyeloid lösemilerin (AML) nadir bir şekli olup; AML-M6, akut eritroid lösemi, Di Guglielmo, eritrolösemi (eritroid/miyeloid tipi) olarak da adlandırılır. De novo SEL tüm akut miyeloid lösemilerin <%1'ini temsil eden nadir bir durumdur. Genellikle kompleks karyotip ile birliktelik göstermekte olup, AML'nin bu alt tipinin kötü prognoza sahip olduğu bildirilmiştir. Yazıda SEL tanısı alan primer refrakter bir

vakanın morfolojik ve akış sitometrik analizlerini paylaşarak tanısal sürecinden bahsedildi.

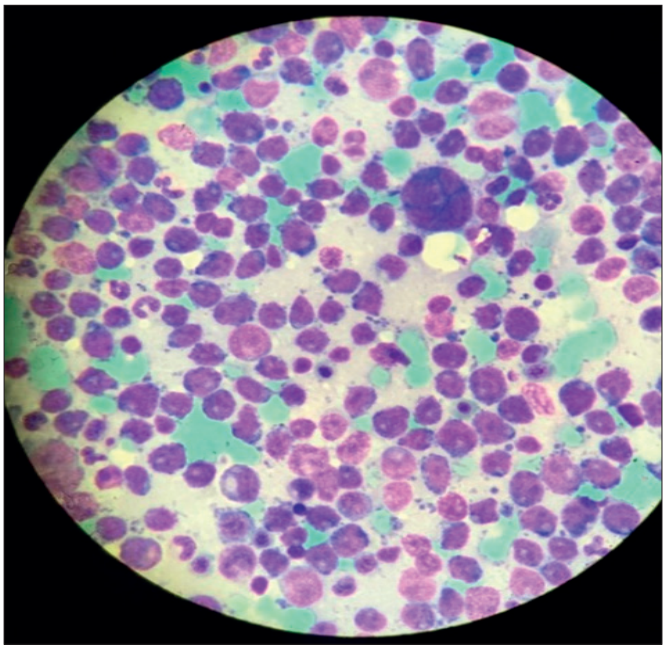
Olgu: Trombositopeni ve makrositoz nedeniyle yaklaşık 2 yıl başka bir merkezde takip edilen 60 yaşında erkek hasta anemi ve trombositopenin derinleşmesi üzerine kliniğimize sevk edildi. Bilinen ek bir hastalığı olmayan hastanın laboratuvar tetkiklerinde hemoglobin düzeyi 9,1 g/dL (12-16), ortalama alyuvar hacmi 120 fl (80-102) beyaz küre sayısı 28,4 x10^9/L (4,37-9) idi., 68) (nötrofil, lenfosit ve monosit sayıları 4,6 x10^9/L (2,06-7,02), 4,5 x10^9/L (1,3-3,5) ve 19,1 x10^9/L (0,3-08) ve trombosit sayısı 15 × 10^9/L (150-450) idi. Periferik yaymasında bazofilik sitoplazma ile çevrelenmiş sitoplazmik kabarcıkların eşlik ettiği blastik hücreler izlenmesi üzerine kemik iliği biyopsisi yapıldı; kemik iliği hiperselüler ve pronormoblastlar tarafından infiltre edilmiş olup nükleol ve sitoplazmik kabarcıklar, vakuolizasyonlar mevcuttu (Şekil 1). Kemik iliği aspirasyonunun akış sitometrik analizi, akut miyeloid lösemi tanısını doğruladı (%70 blast; CD34, HLA DR, MPO negatif; CD 117, CD36, CD71 pozitif) (Şekil 2). Mevcut bulgular ile hastaya saf eritroid lösemi tanısı konuldu. ECOG performans skoru 2 olan ve yoğun kemoterapi almak istemeyen hastaya azasitidin 75 mg/m2/7 gün tedavisi başlandı. Kemik iliği hücrelerinin kromozom analizi normal olup, AML'ye yönelik yapılan FISH analizinde patoloji saptanmadı. Gönderilen moleküler testlerinde NPM1-A ve FLT-3 mutasyonlarından herhangi birine rastlanmadı. Mevcut genetik özelliklerine göre orta risk sınıfına dahil olan hastanın tedavisine azasitidin sonrası primer refrakter olması nedeniyle venetoklaks eklendi. Bu tedaviler altında primer refrakterliğin devam etmesi ve hastanın da onayının alınması üzerine 7+3 tedavisi verildi. 21. gün değerlendirmesinde yeterli hücresellik olmamakla birlikte remisyon durumu gözlendi. Sitopenileri uzayan hastanın 35. gün kemik iliği değerlendirmesinde hastalık progresyonu izlendi. Takiplerine başka merkezde devam eden hastanın allojenik kök hücre nakli olduktan sonra vefat ettiği öğrenildi.

Tartışma: SEL'de mikroskobik ve immünfenotipik bulgular, onu diğer hastalıklardan ayırt etmek için gerçekten önemlidir. Eritroblastların artışına neden olabileceğinden, miyelodisplastik sendrom ve diğer lösemiler gibi malign hastalıkların yanı sıra konjenital diseritropoietik anemi, hemolitik anemi, B12 vitamini/folat eksikliği ve enfeksiyon gibi benign hastalıklar da ayırıcı tanıda göz önünde bulundurulmalıdır. Özellikle çekirdeği çevreleyen sitoplazmasında, Burkitt lenfoma/lösemide olduğu gibi vakuolizasyon bulunur. Akış sitometrisi ve immünhistokimya ayırıcı tanıda çok önemli olup; eritroblastlar, miyeloid öncüllere ait MPO, CD34, HLA-DR, CD45 gibi pan miyeloid beirteçleri ifade etmezler. Glikoforin ve CD71 gibi spesifik antikorlar hastalığın teşhisi için önemlidir. Ancak yeterince farklılaşmamış ertiroblastlarda glikoforin negatifliği izlenebilir. CD 36 ifadesi sıklıkla görülse de eritroblast için spesifik bir belirteç değildir. Çoğunlukla karmaşık karyotip ile ilişkili olan ve çok agresif bir klinik seyir gösteren SEL'in standart indüksiyon kemoterapisi ile tam remisyon oranı sadece %10-40'tır. Bizim hastamızda karyogram normal olup orta riskli genetik özellikler taşısa da primer refrakter seyir göstermiştir ve toplam sağ kalım 6 aydır.

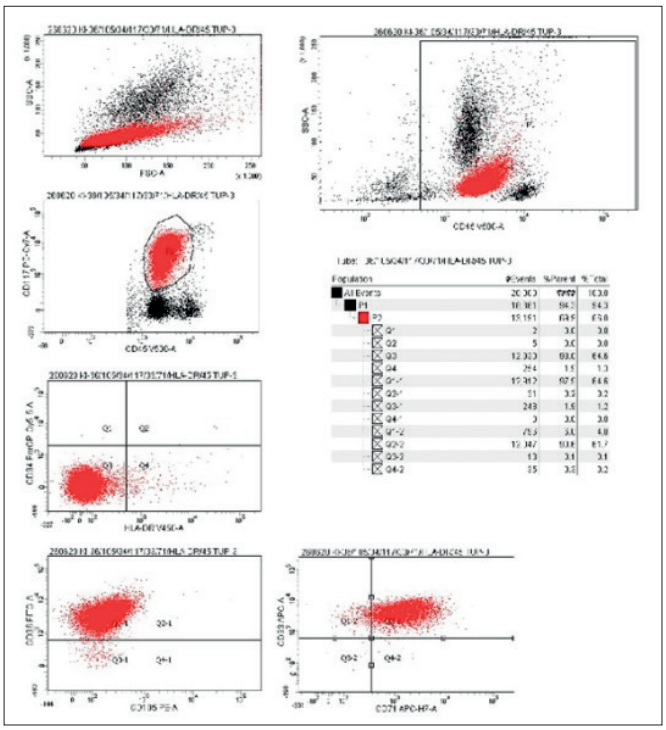
Anahtar Kelimeler: Saf Eritroid Lösemi, Akış Sitometrisi

Kaynaklar

1. World Health Organization Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. (Eds), IARC Press, Lyon 2008.
2. Wong E, Ling V, Westerman D et al. How unique is pure erythroid leukaemia? A retrospective analysis of seven cases and review of the literature. J Clin Pathol 2015;68:301–305.
3. Linu JA, Udupa MN, Madhumathi DS et al. Study of clinical, haematological and cytogenetic profile of patients with acute erythroid leukaemia. Ecancermedicalscience 2017;11:712.



Şekil 1. Kemik iliği yayma görüntüleri (x100 May-Grünwald Giemsa)



Şekil 2. Akış sitometrik değerlendirme

■ Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi

P-141 Referans Numarası: 263

COVID-19 SEYRİNDE GELİŞEN SPLENİK ENFARKT: OLGU SUNUMU

Çağla Tezduyan[1], Dilek Keskin[2], Aysun Gönderen[2], Can Özlü[2]

[1]Ksbü Evliya Çelebi Eğitim Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı
[2]Ksbü Evliya Çelebi Eğitim Araştırma Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı

Giriş: COVID-19 enfeksiyonu hiperinflamasyon, hipoksi, immobilizasyon ve kendi yarattığı koagülopati nedeniyle venöz ve arteriyel tromboembolik hastalıklara yatkınlık yaratmaktadır ve morbidite ve mortaliteye katkıda

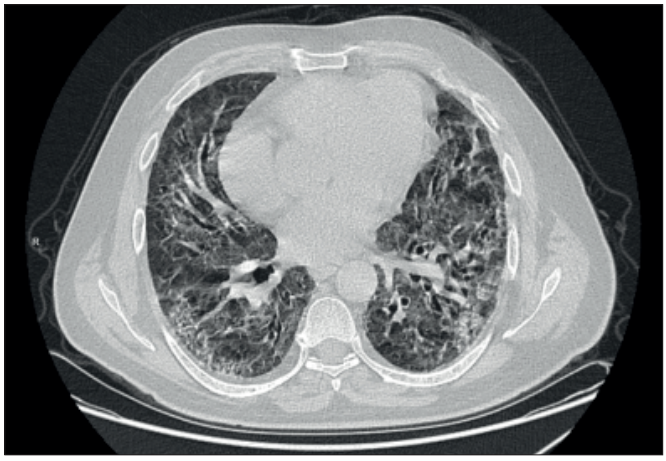
bulunmaktadır. COVID-19 sırasında nadir görülen bir antite olan splenik enfarkt nedeni ile danışılan olguyu sunduk.

Olgu: 57 yaşında bilinen KOAH, HT, non opere aort anevrizması öyküsü olan erkek hasta tarafımıza splenik enfarkt etyolojisinin aydınlatılması amacıyla ayaktan danışıldı. COVİD-19 pnömonisi ile yatarak tedavi gören, ilk basamak COVID-19 enfeksiyonu ve DMAH tedavisinin yanısıra tociluzumab ve steroid tedavileri almıştı (Şekil 1). Takibi esnasında karın ağrısı gelişmiş ve dalak orta polde enfarkt saptanmıştı (Şekil 2). Taburculuğunda rivaroksaban reçete edilmişti. Başvuruda muayeneesi olağandı. WBC:11.890/uL Hgb:17.4 g/dL PLT:362.000/uL MCV:98.4 fL, PT:15.27 sn, APTT:42.62 sn,Fibrinojen:224 mg/dL D-dimer:402 ng/mL, LDH:335 U/L, C3c:1.42 g/L, C4:0,23 g/L, CRP:3.33 mg/L ESH:4 mm/saat, AFAS antikorları negatifti. Olgunun hafif lökositozu ve eritrositozu olması üzerine atipik tromboz nedeniyle jak2v617 mutasyonu görüldü ve negatif saptandı. Eritropoetin düzeyi hafif yüksek olup KOAH ile ilişkilendirildi. FV Leiden mutasyonu heterogizot mutasyonu mevcuttu. Ekokardiyografide ve holter EKG de arteryel emboli yaratabilecek bir patoloji görülmedi. Splanknik vasküler okluzyon nedeniyle PNH- FLAER çalışması istendi ve PNH klonu tespit edilmedi. Ailede tromboz yada ani ölüm hikayesi olmayan olgunun; DMAH tedavisine rağmen dalak enfarktı olması akla COVİD koagülopatisini getirdi. Akut tromboz dönemin geçtikten sonra ve rivaroksaban kesildikten sonra LAK, Antitrombin-3, Protein C ve Protein S aktivite düzeylerinin istenmesi planlandı.

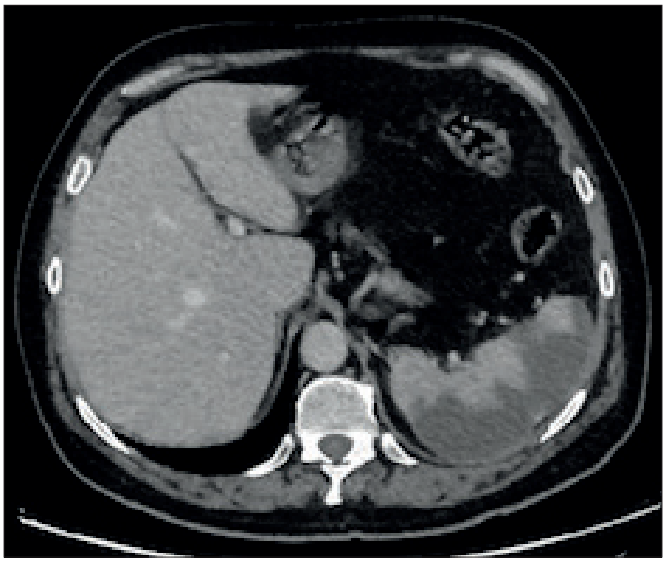
Tartışma: COVİD koagülopatisi inflamatuar trombozun görüldüğü eşsiz bir fenomendir. Yaygın damar içi pıhtılaşmasına benzer şekilde D-dimerin çok yükseldiği ancak yarattığı hiperinflamasyon tablosu ile klasik makrofaj aktivasyon sendromundan farklı olarak hipofibrinojeneminin görülmediği, hiperkoagülabiliteyi arttırarak çeşitli trombotik olayların sıkça rastlandığı bir antitedir. Olgumuzda splenik infarktın arteryel trombotik olay olması, FV Leiden mutasyonun daha ziyade venöz tromboembolik olaylara sebep olma meyli, başka bir nedenin henüz tespit edilmeyişi ve kuvvetli bir hiperinflamasyon ile komplike COVİD-19 pnömonisi geçirmesi, DMAH altında bile gelişmesi sorumlunun COVİD-19 enfeksiyonu zemininde geliştiğini düşündürdü. Olguda henüz ATIII aktivitesinin bilinmeyişi, LAK bakılmaması tartışılması gereken bir unsur olsa da hikayesinde tromboz olmayışı ve hastanın ileri yaşı kısmen sebep olamayacağını düşündürmüştür.

Sonuç: SARS-CoV-2'nin neden olduğu viral bir solunum yolu hastalığı olan COVID-19; hastaları hipoksi, hiperinflamasyon, trombosit aktivasyonu, endotel fonksiyon bozukluğu ve staz nedeniyle hem venöz hem de arteriyel dolaşımda trombotik hastalığa yatkın hale getirebilir. Olgu sayıları arttıkça atipik trombotik olayların görüldüğü, mikrovasküler ve makrovasküler hasarın olabileceği her geçen gün daha fazla hekimlerin dikkatini çekmektedir. Uygun hastalara antikoagülan proflaksi başlanmalı, hastalar yakın izlenmeli, olası tromboembolik olaylara karşı uyanık olunmalıdır.

Anahtar Kelimeler: covid-19, atipik tromboz, koagülopati



Şekil 1. Yaygın COVİD pnömonisi ile uyumlu BT bulguları



Şekil 2. Yaygın dalak enfarktının BT bulgusu

Erişkin Akut Lösemiler

P-142 Referans Numarası: 408

ATRAYA BAĞLI NEFROTOKSİSİTE GELİŞEN APL OLGUSU

Kübra Yel Uygun, Hatice Zeynep Dikici, Taha Kars Ulutan, Sinan Demircioğlu, Atakan Tekinalp

Neü Meram Tıp Fakültesi Hematoloji Bölümü

Giriş: APL, ATRA tedavisine verdiği dramatik yanıtla, AML'ler içinde en iyi prognoza sahip olan gruptur. Ancak, ciddi kanama, ATRA sendromu veya enfeksiyöz komplikasyonlar %20-30 oranında erken yüksek mortalite ile sonlanabilir (1). ATRA sendromu, APL tedavisi ile ilişkili en yaygın ve en mortal komplikasyondur (2). Burada remisyon-induksiyon tedavisi sırasında ön planda ATRA ile ilişkilendirdiğimiz ABY gelişen bir APL olgusu sunuyoruz.

Olgu: 36 yaşında kadın hasta yaklaşık 2 hafta içinde progresif olarak artan gövde ve alt ekstremitede yaygın morarma şikayetiyle başvurdu. Tam kan sayımında WBC:11.500/uL, Hb:7,4g/dL, MCV:107 fL, PLT:18.000/uL olup serum biyokimyasında LDH 605 U/L, haptoglobulin <0,1 dışında anlamlı bulgu yoktu. Periferik kan yaymasında %4 nötrofil, %12 lenfosit, %4 bazofil, %40 blast, %40 promiyelosit izlendi. Kemik iliği aspirasyonunda miyeloid seride gelişim duraksaması ve yaklaşık %80 oranında granüllü yer yer auer body içeren blastik hücre infiltrasyonu ve promiyelositler izlendi, fagot hücreleri görüldü. Mevcut bulgularla yüksek riskli APL düşünülerek hastaya 45 mg/m2/gün ATRA (All-trans retinoik asit) + 60 mg/m2/gün daunorubisin (3 gün) + 200 mg/m2/gün sitarabin(7 gün) başlandı. Tedaviye antifungal (Flukonazol), antiviral (Valasiklovir) ve ATRA sendromuna yönelik deksametazon (2x2,5 mg/m2) profilaksisi eklendi. Bu dönem içinde FISH ile bakılan kemik iliği sitogenetik incelemesinde ve kromozom analizinde t(15;17) tespit edildi. Ayrıca biyopsi de APL ile uyumlu sonuçlandı. Tedavinin 9. gününde hematürisi gelişen hastanın serum kreatinin düzeyi tedricen artmaya devam ederek 2,7 mg/dl'ye ulaştı. Postrenal sebepler ve glomerulonefrit dışlanan hastada başta flukanazol olmak üzere nefrotoksik ajanlar kesildi. Yine de progresif kreatinin artışı (4,5 mg/dL) ve GFR'de 12 ml/dk'a kadar gerileme olması nedeniyle ön planda ATRA'ya bağlı nefrotoksisite düşünüldü. Tedavinin 14. gününde ATRA'ya ara verildi ve hemodiyaliz uygulandı. Deksametazon 2x10 mg/gün dozuna yükseltildi. Yaklaşık 2 hafta içerisinde kreatinin düzeyi geriledi ve hemodiyaliz ihtiyacı kalmadı. Hasta hematolojik olarak remisyonda olup tanının birinci ayında yapılan moleküler değerlendirmede PML-RARA BCR1-2-3 (+) tespit edildi. Bu nedenle nefrotoksik diğer ajanlardan kaçınarak yeniden ATRA (45 mg/m2/gün) başlandı. Bir ay sonunda moleküler yanıt elde edilmiş olan hastanın halen konsolidasyon tedavisi devam etmektedir.

Tartışma: Induksiyon tedavisi alan APL hastalarında Tadashi Kamio ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ABY insidansı %40,7 olarak bildirilmiştir.

Diğer yandan ABY gelişen APL hastalarında 90 günlük takipte mortalite oranı da daha yüksek bildirilmiştir (3). Flukonazol sitokrom P-450 enzimini inhibe ederek ATRA'nın metabolizmasını yavaşlatmaktadır. Bu da serum ATRA düzeyinde artışa sebep olarak nefrotoksisite gelişme olasılığını arttırmaktadır(4). Olgumuz da olduğu gibi ATRA sendromu gelişmeden sadece böbrek yetmezliği ile seyreden durumlarda tedaviye ara verilerek ve gecikmeden renal replasman tedavisini uygulanılarak irreversible renal fonksiyon kaybı engellenebilir.

Anahtar Kelimeler: Atra, APL

Kaynaklar

1. Sanz MA, Lo-Coco F. Modern approaches to treating acute promyelocytic leukemia. J ClinOncol 2011;29(5):495-503
2. De Botton S, Dombret H, Sanz M, Miguel JS, Caillot D, Zittoun R, Gardembas M, Stamatoulas A, Condé E, Guerci A, Gardin C, Geiser K, Makhoul DC, et al. İnsidans, klinik özellikler ve yeni teşhis edilen akut promiyelositik lösemili 413 vakada tüm trans-retinoik asit sendromunun sonucu. Avrupa APL Grubu. Kan. 1998; 92 :2712–2718. 10.1182/kan.V92.8.2712.
3. Kamio T, Koyama H, Fukaguchi K, Sato S, Kamata W, Okada S, Tamai Y. RetrospectiveStudy of Acute Kidney Injury Incidence in Patients with Newly Diagnosed Acute Promyelocytic Leukemia. J Blood Med. 2020 Oct15;11:363-369. doi: 10.2147/JBM.S278270. PMID: 33117022; PMCID: PMC7574904.
4. Schwartz EL, Hallam S, Gallagher RE, Wiernik PH. Inhibition of all-trans retinoic acid metabolism by fluconazole in vitro and in patients with acute promyelocytic leukemia. BiochemPharmacol. 1995;28:923–928.

İnfeksiyon ve Destek Tedaviler

P-143 Referans Numarası: 40

GEBELİK VE COVID-19: DAHA FAZLA NE YAPILABİLİR?

İstemi Serin[1], Sevilay Yavuz Doğu[2], Mehmet Hilmi Doğu[3], Filiz Yarşılıkal[1], Cem Dane[1]

[1]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği
[2]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Doğum Hastalıkları Kliniği
[3]İstinye Üniversitesi, İç Hastalıkları ve Hematoloji Kliniği, Liv Hospital Ulus

Giriş: Gebelik, doğal immünosupresyon nedeniyle koronavirüs hastalığı-2019 (COVID-19) için önemli bir risk taşır. Merkezimizden daha önce yapılan bir çalışmada, laktat dehidrogenaz (LDH)/lenfosit oranının (LLR) COVID-19'un erken teşhisinde ve mortaliteyi öngörmede kullanılabileceğini göstermiştir. Buna dayanarak, COVID-19'da LLR'nin kritik gebe hastaların erken tespiti ve mortalite üzerindeki etkisini belirlemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: Mart-Aralık 2020 tarihleri arasında hastanemize başvuran 145 hastanın verileri; COVID-19 tanısı konan ve hastaneye yatırılan hastalar geriye dönük olarak analiz edildi.

Bulgular: Ortalama gebelik süresi 31 hafta (aralık: 5-41), %30.3 (n:44) doğum yaptı ve %68.3 (n:99) gebe idi. Medyan LLR 0,13 (aralık: 0,04-0,70) idi. LLR> 0.13 olan hastalarda öksürük oranı (%47'ye karşı %22,8; p=0,003) yüksek bulundu. Hastalar alt gruplara ayrıldı. Aktif şikayeti olmayan hastaların oranı Q1'de daha yüksekti, bunu Q4 takip etti. LLR Q1'den Q4'e kadar ilk öksürük şikayeti olan hastaların oranı arttı, diğer şikayetlerin dağılımı çeyrekler arasında farklılık göstermedi.

Tartışma: LLR'si yüksek olan grupta öksürük oranının daha yüksek olması, gebelikte akciğer tutulumunun önemli bir göstergesi olabileceğini göstermektedir. En düşük LLR grubunda en yüksek tedavi dışı takip oranı, tanı anındaki LLR değerinin gebe kadınlarda önemli bir klinik belirteç olarak kullanılabileceğini kanıtlamıştır.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, gebelik, LDH / lenfosit oranı, prognoz

Kaynaklar

1. Dhama K, Khan S, Tiwari R, Sircar S, Bhat S, Malik YS et al. Coronavirus Disease 2019-COVID-19.
2. Xu YH, Dong JH, An WM, Lv XY, Yin XP, Zhang JZ et al. Clinical and computed tomographic imaging features of novel coronavirus pneumonia caused by SARS-CoV-2.
3. Centers for Disease Control and Prevention. People Who Are at Higher Risk for Severe Illness; 2020. Available from: https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need- extra-precautions/people-at-higher-risk.html.
4. Tabata S, Imai K, Kawano S, Ikeda M, Kodama T, Miyoshi K et al. Clinical characteristics of COVID-19 in 104 people with SARS-CoV-2 infection on the Diamond Princess cruise ship: a retro-spective analysis. Lancet Infect Dis.
5. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study.
6. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y et al. Epidemiological and clinical characteris-tics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study.
7. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S et al. Risk Factors Associated With Acute Respirato-ry Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China.
8. Serin I, Sari ND, Dogu MH, Acikel SD, Babur G, Ulusoy A et al. A new parameter in COVID-19 pandemic: initial lactate dehydrogenase (LDH)/Lymphocyte ratio for diagnosis and mortality. J Infect Public Health.

Tablo 1: Demografik özellikler

Variables	All population n=145	LLR Q1 n=38	LLR Q2 n=41	LLR Q3 n=35	LLR Q4 n=31	P
Yaş, yıl	27,9±5,5	27,2±5,6	28,6±5,6	26,8±5,5	29,3±5	0,203
Gebelik haftası	31(5-41)	27(5-39)	**34(6-40)**	**33(5-40)**	26(9-41)	0,033 *
Gebelik durumu, n(%)						
Düşük	2(1,4)	-	2(4,9)	-	-	
Devam	99(68,3)	31(81,6)	25(61,0)	20(57,1)	23(74,2)	0,092
Doğum	44(30,3)	7(18,4)	14(34,1)	15(42,9)	8(25,8)	
G, skor	3(1-11)	2(1-11)	3(1-9)	2(1-6)	3(1-6)	0,806
P, skor	1(0-7)	1(0-7)	1(0-4)	1(0-4)	2(0-4)	0,741
A, skor	0(0-5)	0(0-3)	0(0-5)	0(0-2)	0(0-2)	0,399
CR, n(%),						
0	138(95,2)	37(97,4)	39(95,1)	33(94,3)	29(93,5)	
1	6(4,1)	1(2,6)	1(2,4)	2(5,7)	2(6,5)	0,839
2	1(0,7)	-	1(2,4)	-	-	
Komorbidite, n(%)						
Astım	7(4,8)	1(2,6)	2(4,9)	2(5,7)	2(6,5)	0,914
KKY	1(0,7)	-	1(2,4)	-	-	0,990
HT	1(0,7)	-	-	-	1(3,2)	0,212
DM	3(2,1)	-	1(2,4)	-	2(6,5)	0,208
KBY	1(0,7)	1(2,6)	-	-	-	0,713
Romatolojik hastalık	3(2,1)	2(5,3)	1(2,4)	-	-	0,562
Mortalite, n(%)						
Yaşıyor	144(99,3)	38(100,0)	41(100,0)	35(100,0)	30(96,8)	0,212
Exitus	1(0,7)	-	-	-	1(3,2)	

Tablo 2: Laboratuvar bulguların dağılımı

Variables	All population n=145	LRR Q1 n=38	Q2 n=41	Q3 n=35	Q4 n=31	p
Lökosit	7864,8±2462	**9192,6±2767,3**	7900±2257,6	7454±1818,4	**6667,4±2107,5**	<0,001*
Nötrofil	5180(970-12600)	5615(970-10410)	5050(2720-12600)	5520(2290-9150)	5090(2480-11880)	0,463
Lenfosit	1500(300-3870)	**2240(1200-3870)**	1470(1020-3360)	1300(870-2070)	**830(300-1580)**	<0,001*
Hemoglobin	11,6±1,3	11,8±1,3	11,6±1,2	11,8±1,4	11,1±1,2	0,141
Trombosit	209,9±56,8	230,2±52,3	220,6±64,1	208,8±50,8	**173,2±46,4**	0,002*
LDH	188(110-749)	171(110-278)	174(131-369)	**203(152-366)**	**213(133-749)**	<0,001*
CRP	12,5(0,3-153,7)	**5,9(0,5-61,7)**	12,6(0,6-153,7)	14(0,3-102,8)	**21,1(3,6-129,6)**	<0,001*
Prokalsitonin	0,06(0,01-26,7)	**0,03(0,01-26,7)**	0,06(0,02-0,8)	0,06(0,02-0,5)	0,06(0,02-0,4)	0,001*
D-Dimer	1,4(0,2-12,7)	1,3(0,2-3,3)	1,3(0,2-10,5)	1,6(0,2-12,3)	1,3(0,4-12,7)	0,063
ÜRE	13,9(7-74)	15,5(7,2-74)	13,9(8,3-29,6)	12,9(7-23,2)	14,8(7,3-30,2)	0,444
Kreatinin	0,5(0,2-2,6)	0,5(0,2-2,6)	0,4(0,3-0,7)	0,5(0,2-0,8)	0,5(0,3-1,4)	0,586
AST	21(8-1575)	18(10-91)	20(13-56)	20(8-111)	**27(10-1575)**	<0,001*
ALT	14(5-715)	11,5(5-151)	13(5-100)	15(8-69)	15(7-715)	0,337
Total protein	59(47,7-74)	59,8(51,7-74)	58,4(47,7-73,2)	58,4(53-68,6)	60,6(47,9-73,2)	0,671
Albumin	32,4±4,4	33,6±4,7	30,7±3,9	32,8±3,3	32,8±5,3	0,110
LLR	0,13(0,04-0,7)	**0,08(0,04-0,09)**	**0,12(0,10-0,13)**	**0,16(0,14-0,18)**	**0,30(0,19-0,70)**	<0,001*
CK	45(16-646)	39(17-496)	46(16-512)	54(21-313)	56(18-646)	0,130

Tablo 3: Tedavi ve semptomların dağılımı

Variables	All population n=145	LRR Q1 n=38	Q2 n=41	Q3 n=35	Q4 n=31	p
Tedavi, n(%)						
Tedavisiz	39(26,9)	18(47,4)	7(17,1)	6(17,1)	8(25,8)	0,013*
HQ	23(15,9)	2(5,3)	6(14,6)	11(31,4)	4(12,9)	0,026*
Azitro	17(11,7)	3(7,9)	3(7,3)	10(28,6)	1(3,2)	0,010*
Lop/rot	62(42,8)	16(42,1)	20(48,8)	12(34,3)	14(45,2)	0,643
Antibiyotik	57(39,3)	10(26,3)	19(46,3)	14(40,0)	14(45,2)	0,267
Favirapir	4(2,8)	-	2(4,9)	-	2(6,5)	0,232
Semptomlar, n(%)						
Aktif şikayet yok	15(10,3)	7(18,4)	3(7,3)	-	5(16,1)	0,025*
Ateş	21(14,5)	2(5,3)	6(14,6)	5(14,3)	8(25,8)	0,119
Öksürük	49(33,8)	6(15,8)	12(29,3)	16(45,7)	15(48,4)	0,011*
Nefes darlığı	25(17,2)	6(15,8)	6(14,6)	8(22,9)	5(16,1)	0,820
Halsizlik	37(25,5)	7(18,4)	8(19,5)	12(34,3)	10(32,3)	0,281
Kas ağrısı	4(2,8)	1(2,6)	-	2(5,7)	1(3,2)	0,449
Baş ağrısı	12(8,3)	3(7,9)	3(7,3)	2(5,7)	4(12,9)	0,772
Boğaz ağrısı	12(8,3)	4(10,5)	2(4,9)	3(8,6)	3(9,7)	0,837
Tat veya koku alamama	3(2,1)	-	2(4,9)	-	1(3,2)	0,442
Obstetrik yakınmalar	42(29,0)	8(21,1)	13(31,7)	15(42,9)	6(19,4)	0,121
Doğum, n(%)						
NSD	14(35,9)	2(28,6)	6(50,0)	6(46,2)	-	0,124
C/S	25(64,1)	5(71,4)	6(50,0)	7(53,8)	7(100,0)	

Tablo 4: LLR ile ilişkili demoqrafik ve laboratuvar bulguları

Variables	LLR r	LLR p
Yaş	0,089	0,287
Gebelik haftası	-0,015	0,862
G	0,082	0,326
P	0,113	0,175
A	-0,007	0,930
Lökosit	-0,395	<0,001*
Nötrofil	-0,160	0,085
Lenfosit	-0,838	<0,001*
Hemoglobin	-0,149	0,093
Trombosit	-0,300	<0,001*
LDH	0,450	<0,001*
CRP	0,378	<0,001*
Prokalsitonin	0,323	<0,001*
D-Dimer	0,162	0,098
ÜRE	-0,047	0,578
Kreatinin	0,140	0,103
AST	0,350	<0,001*
ALT	0,131	0,116
Total protein	-0,024	0,835
Albumin	0,005	0,962
CK	0,167	0,097
Ferritin	0,067	0,432

Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

P-144 Referans Numarası: 49

KARACİĞERDE DEV KİTLE: PLAZMASİTOM

Tahir Alper Cinli, İstemi Serin, Hasan Göze, Osman Yokuş

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

Giriş: Multipl miyelom (MM), kemik iliğinde plazma hücrelerinin klonal proliferasyonu sonucu oluşan paraproteinemiye bağlı anemi, miyelosupresyon, kemik yıkımı ve böbrek yetmezliği ile karakterize bir hastalıktır. Ekstramedüller multipl miyelom (EMM) tanısı, yumuşak doku kitlelerinin varlığı için çeşitli görüntüleme yöntemleri ve biyopsi ile konur. EMM, yüksek evre ve kötü prognoz ile ilişkilidir. Olgumuzda EMM alt tipleri arasında nadiren görülen bir karaciğer tutulumunu sunduk.

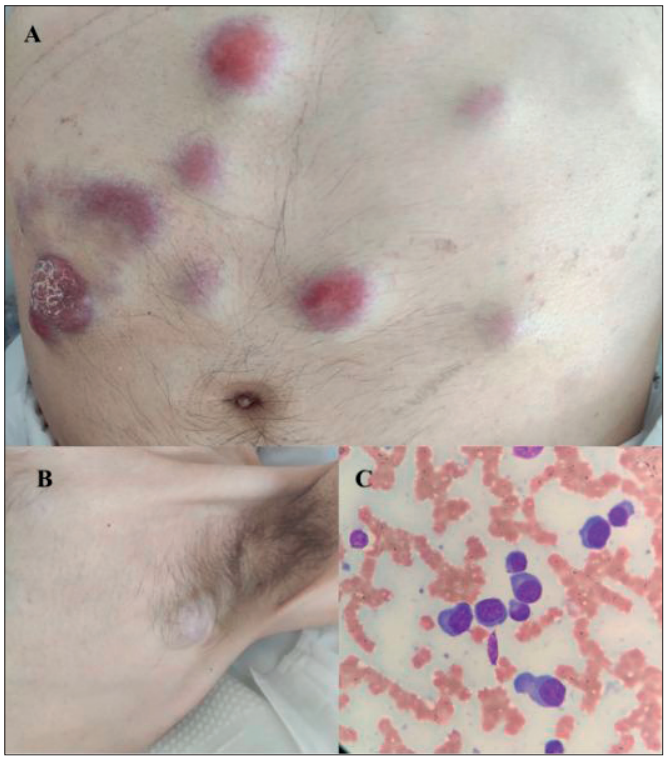
Olgu sunumu: 55 yaşında erkek hasta karın ağrısı ve çoklu cilt lezyonları ile dahiliye polikliniğine başvurdu. Yüzeyel doku ultrasonografisinde deri altında en büyüğü 50,6 x 19,2 mm boyutlarında, yoğun septasyon görüntüleri ve yoğun iç eko gösteren, olan hipo-anekoik görünümlü lezyonlar tespit edildi. Hastanın karın MRG'sinde 196x187x230 mm boyutlarında ve malign görünümlü kitle lezyonu izlendi. Karaciğer kaynaklı kitlesinden alınan tru-cut biyopside pankeratin, EMA, S100, HMB45, heppar, sinaptofizin ile boyanma izlenmezken, CD20 (-), CD19 zayıf şüpheli (+), CD79a zayıf (+), CD3 zayıf (+), CD138 (+), CD38 (+), kappa (+), lambda (-), CD56 (-), siklin D1 (-) monotipik plazmasitik infiltrasyon saptandı, patolojisi plazmasitoma/plazma hücre neoplazisi olarak sonuçlandı. Hastaya, hiperviskozite ve akut böbrek yetmezliği nedeniyle toplam 6 seans plazmaferez ve hemodiyaliz uygulandı. Tedavisine VCD rejimi ile başlandı, karın BT görüntülemesinde karaciğerdeki kitlenin en geniş yerinde 14 mm'ye kadar gerilediği ve bir kür tedavi sonrası makroskopik olarak görülebilen deri lezyonlarının kalmadığı görüldü.

Tartışma ve Sonuç: Karında kitle ile prezente olan EMM, büyük boyutlara ulaşana kadar semptom göstermez. Literatürde 15 cm'den büyük sadece 2 olgu bildirilmiştir. Karın kitleli olguların çoğu mezenterde kendini gösterirken, olgumuz 20 cm'ye ulaşan boyutu ve literatürdeki benzerlerinden farklı olarak mezenter lokalizasyonunun olmaması ile EMM açısından ilktir.

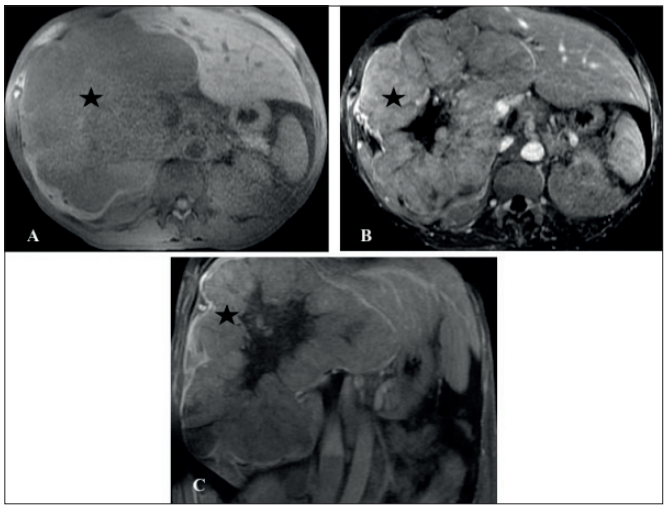
Anahtar Kelimeler: Multipl miyelom, plazmositom, tedavi

Kaynaklar

1. Bhutani M, Foureau DM, Atrash S, Voorhees PM, Usmani SZ. Extramedullary multiple myeloma. Leukemia. 2020 Jan;34(1):1-20. doi: 10.1038/s41375-019-0660-0.
2. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2018 update on diagnosis, risk-stratification, and management. Am J Hematol. 2018 Aug 16;93(8):981-1114. doi: 10.1002/ajh.25117.
3. Gagelmann N, Eikema DJ, Iacobelli S, Koster L, Nahi H, Stoppa AM et al. Impact of extramedullary disease in patients with newly diagnosed multiple myeloma undergoing autologous stem cell transplantation: a study from the Chronic Malignancies Working Party of the EBMT. Haematologica. 2018 May;103(5):890-897. doi: 10.3324/haematol.2017.178434.
4. Rajkumar SV. Myeloma today: Disease definitions and treatment advances. Am J Hematol. 2016 Jan;91(1):90-100. doi: 10.1002/ajh.24236. Erratum in: Am J Hematol. 2016 Sep;91(9):965.
5. Mangiacavalli S, Pompa A, Ferretti V, Klersy C, Cocito F, Varettoni M et al. The possible role of burden of therapy on the risk of myeloma extramedullary spread. Ann Hematol. 2017 Jan;96(1):73-80. doi: 10.1007/s00277-016-2847-z.



Şekil 1. A.Karında çoklu nodüler cilt lezyonları, B.: Aksiller kitle lezyonu, C.: Karın cilt lezyonundan ince iğne aspirasyonunun hematoksilin ve eozin boyaması: Plazma Hücreleri



Şekil 2. A. T1 sekans, transvers plan, B. T2 sekans, transvers plan, C. Dinamik kontrastlanma, venöz faz, koronal plan

■ Erişkin Akut Lösemiler

P-145 Referans Numarası: 62

İLERİ YAŞ AKUT MYELOİD LÖSEMİLİ HASTALARIN TANI ANI SERUM ALBUMİN VE FERRİTİN SEVİYELERİNİN PROGNOSTİK ETKİSİ VAR MI ?

Osman Yokuş[1], İstemi Serin[1], Erdem Sünger[2], Tahir Alper Cinli[1], Hasan Göze[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: Akut miyeloid lösemi (AML), miyeloid öncü hücrelerin proliferasyonu ile karakterize, hematopoetik yetmezlik ile sonuçlanan malign klonal bir hastalıktır. AML'de düşük albümin ve yüksek ferritin düzeylerinin sağkalıma olumsuz etkileri olduğu çalışmalarda gösterilmiştir. Çalışmamızda, amaç 50 yaş üstü AML'li hastalarda bu faktörlerin sağkalım üzerine etkilerini belirlemektir.

Gereç ve Yöntemler: Ocak 2014-Temmuz 2019 tarihleri arasında takip edilen 80 hasta çalışmaya dahil edildi. Serum albümin ve ferritin düzeyleri alt gruplara ayrıldı: Serum albümini: ≥3,5 g/dl: iyi, <3,5 g/dl: kötü risk faktörü; serum ferritin: <500 ng/ml: iyi, ≥500 ng/ml: kötü risk faktörü. Hastalar, her ikisi de iyi risk faktörü (düşük), biri zayıf risk faktörü (orta) ve her ikisi de zayıf risk faktörü (yüksek risk grubu) olmak üzere üç alt gruba ayrıldı.

Bulgular: Düşük, orta ve yüksek risk gruplarının albümin ve ferritin düzeyleri açısından yapılan istatistiksel analizde anlamlı sonuçlar elde edildi ($p<0.05$). Albüminde belirgin bir düşüş ve ferritin düzeylerinde artış olduğu gözlendi. Düşük risk grubunun genel sağkalım süresinin istatistiksel olarak daha uzun olduğu bulundu.

Tartışma ve Sonuç: Bu çalışmada serum albümin ve ferritin değerlerinin 50 yaş üstü AML'de prognozu göstermede yararlı ve basit laboratuvar değerleri olduğu ve birlikte kullanımlarının sağkalımı ve klinik gidişi öngörmede prognostik bir belirteç olabileceği gösterilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Akut miyeloid lösemi, ferritin, albumin, prognoz

Kaynaklar

1. Robak, T. and A. Wierzbowska, Current and emerging therapies for acute myeloid leukemia. Clinical Therapeutics, 2009. 31: p. 2349-2370.
2. Hasserjian, R.P., Acute myeloid leukemia: Advances in diagnosis and classification. Int J Lab Hematol, 2013. 35(3): p. 358-66.
3. Surveilance Epidemiology and End Results Program (SEER) Stat Fact Sheets - Acute Myeloid Leukemia in 2020. Available from: http://seer.cancer.gov/statfacts/html/amyl.html.
4. Vardiman, J.W., et al., The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: Rationale and important changes. Blood, 2009. 114(5): p. 937-51.
5. Liersch, R., et al., Prognostic factors for acute myeloid leukaemia in adults-biological significance and clinical use. Br J Haematol, 2014. 165(1): p. 17-38.

Tablo 1: Grupların yaş ortalamaları ve cinsiyet dağılımları

		İyi Grup	Orta Grup	Kötü Grup	p
Yaş		65,57±9,41	64,7±9,65	67,1±9,71	0.686*
Cinsiyet	Erkek	17 56,67 %	12 40,00 %	14 70,00%	0.105+
	Kadın	13 43,33 %	18 60,00 %	6 30,00%	

**Tek Yönlü Varyans Analizi, +Ki-kare testi*

Tablo 2: Grupların albümin, ferritin ve takip süresi ortalamaları

	İyi Grup	Orta Grup	Kötü Grup	p
Tanı Anındaki Albümin (g/dl)	4,05±0,36	3,55±0,42	2,89±0,32	**0.0001***
Tanı Anındaki Ferritin (ng/ml)	267,9±143,03	641,27±350,31	1160,9±384,12	**0.0001***
Takip Süresi (ay)	41,64±46,48	17,29±25,27	24,02±31,89	**0.033‡**

**Tek Yönlü Varyans Analizi, ‡ Kruskal Wallis testi*

Tablo 3: Grupların çoklu karşılaştırma analizleri

Çoklu Karşılaştırma Testi	Tukey		Dunn's
	Albümin	Ferritin	Takip Süresi
İyi Grubu / Orta Grubu	**0.0001**	**0.0001**	**0.029**
İyi Grubu / Kötü Grubu	**0.0001**	**0.0001**	0.126
Orta Grubu / Kötü Grubu	**0.0001**	**0.0001**	0.796

Tablo 4: Grupların 3. ve 6. ay takiplerdeki sağkalım dağılımı ile ilişkisi

		İyi Grup		Orta Grup		Kötü Grup		p
3. Aydaki Sağkalım	Sağ	24	80,00 %	14	46,67 %	14	70,00 %	**0.022** +
	Ölü	6	20,00 %	16	53,33 %	6	30,00 %	
6. Aydaki Sağkalım	Sağ	24	80,00 %	12	40,00 %	11	55,00 %	**0.007** +
	Ölü	6	20,00 %	18	60,00 %	9	45,00 %	

+Ki-kare testi

Tablo 5: Grupların sitogenetik risk grupları ile ilişkisi

		İyi Grup		Orta Grup		Kötü Grup		p
Sitogenetik Analize Göre Risk Grubu	İyi Risk	2	18,18 %	2	18,18 %	1	10,00 %	0.842 +
	Orta Risk	8	72,73 %	9	81,82 %	8	80,00 %	
	Kötü Risk	1	9,09%	0	0,00%	1	10,00 %	

**Sitogenetik analiz verilerine ulaşılabilen hastalar kıyaslanmıştır, +Ki-kare testi*

Tablo 6: Grupların genel sağkalım analizi

	İyi Grup	Orta Grup	Kötü Grup
6. Ay	0,958	0,947	0,923
1 Yıl	0,917	0,947	0,923
2 Yıl	0,792	0,477	0,592
3 Yıl	0,458	0,397	0,296
Median±SE Yaşam Süresi	166,87±15,08	47,05±12,42	78,14±16,63
%95 GA	137,32-196,4 3	22,72-71,39	45,55-110,74
	Log-Rank=9,03 p=0.011		

P-146 Referans Numarası: 126

RUTİN HEMODİYALİZ PROGRAMINDA İZLENEN RELAPS REFRAKTER MYELODİSPLASTİK SENDROM OLGUSUNDA AZASİTİDİN+ VENETOCLAX DENEYİMİ

Bahar Sevgili, Tural Pashayev, Fatma Keklik Karadağ, Nur Soyer, Güray Saydam

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Hematoloji Bilim Dalı.

Amaç: Relaps refrakter myelodisplastik sendrom (MDS), özellikle allogeneik kök hücre nakli yapılamadığı durumlarda kötü prognozla karakterize bir kemik iliği hastalığıdır. Rutin hemodiyaliz programında izlenen olgularda standardize edilmiş bir tedavi bulunmamakla birlikte hipometile edici ajanların (HMA) kullanımı ile kısmi fayda elde edilmiştir. Bcl-2 inhibitörlerinin, MDS olgularında HMA ile kombine kullanımıyla umut vaat edici sonuçları mevcuttur. Posterimizde, rutin hemodiyaliz (HD) programında izlenen bir MDS olgusunda venetoclax+ azasitidin ile yönetimini sunmayı amaçladık.

Olgu: Bilinen hipertansif nefropati nedeniyle haftada 3 gün rutin HD programında izlenen 48 yaşında kadın hasta, Ege Üniversitesi Hastanesi Hematoloji Kliniği'ne eritropoietin stimülan ajanlara dirençli, açıklanamayan, transfüzyon bağımlılığı gösteren anemi nedeniyle refere edildi. Kanama, ikter, palpabl kitle, B semptomu tanımlanmadı. Fizik muayenede solukluk dışında özellik görülmedi. Laboratuar analizinde anemi paneli, sedimentasyon, hemoliz bulguları normal saptandı. Hemogramda derin anemisi ve ılımlı trombositopenisi olan hastanın periferik yayma değerlendirmesinde displastik nötrofiller izlenmesi üzerine kemik iliği aspirasyon ve biyopsisi yapıldı. KİAB değerlendirme sonucunda MDS tanısı alan hastanın patolojik incelemesinde %6-7 blastik hücre izlenmesi, IPSS 2 puan hesaplanması üzerine hastaya azasitidin 75 mg/m2 6 kür uygulandı. 6 kür azasitidin sonunda transfüzyon bağımlılığı ve kemik iliğinde %6 blastik hücre sebat etmesi üzerine 4 kür desitabin uygulandı. Desitabin altında transfüzyon bağımlılığı artan hastada son 2 kür %20 doz azaltımı yapılarak uygulandı. 4 kür desitabin sonunda %6-7 blastik hücre ve displazi bulguları izlenen hastaya endikasyon dışı onay alınarak venetoclax 200 mg/g+ azasitidin 75 mg/m2 6 kür uygulandı. 6 kür sonunda KİAB'da displazi bulguları gerileyen ve blast oranı %1'e gerileyen hasta, remisyonda kabul edildi. Hastaya idame azasitidin planlandı. Hastanın takip ve tedavisine devam edilmektedir.

Tartışma: rutin HD programında izlenen, relaps refrakter yüksek riskli MDS hastalarında; tedaviye yönelik standart bir tedavi bulunmamaktadır. Bcl-2 inhibitörlerinin hemodiyaliz hastalarında kullanımı hakkında yeterli veri bulunmamakla birlikte tümör lizis sendromu riski nedeniyle güvenli kullanım konusunda tartışmalı veriler mevcuttur. Standart tedavilere dirençli olgumuzda HMA ile venetoclax kombinasyonu, olumlu etki göstermiş ve potansiyel yan etkiler izlenmemiştir. Hemodiyaliz hastalarında refrakter MDS tedavisinde venetoclax içeren kombinasyon tedavilerinin yaygın kullanımı için büyük hasta gruplarıyla yapılacak randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: myelodisplastik sendrom, hemodiyaliz, venetoclax

Kaynaklar

1. Ball BJ, Famulare CA, Stein EM, Tallman MS, Derkach A, Roshal M, et al; Venetoclax and hypomethylating agents (HMAs) induce high response rates in MDS, including patients after HMA therapy failure. Blood Adv 2020; 4 (13): 2866–2870. doi: https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020001482
2. Ayari H, Pasquier F, El Karoui K, et al. Myelodysplastic Syndrome in Hemodialysis Patients. Kidney Int Rep. 2019;4(8):1175-1178. Published 2019 May 18. doi:10.1016/j.ekir.2019.05.002

Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları

P-147 Referans Numarası: 174

KRONİK LENFOSİTİK LÖSEMİ HASTASINDA NADİR BİR KANAMA NEDENİ: EDİNSEL HEMOFİLİ A

Gamze Nur Aktaş, Fergün Yılmaz, Tarık Ercan, Tayfur Toptaş, Özen Dedeoğlu, Işık Kaygusuz Atagündüz, Tülin Tuğlular

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

Giriş: Edinsel hemofili A 1-1.5 vaka/milyon /yıl insidansı olan oldukça nadir bir kanama diyatezidir. İnsidansı yaşla birlikte artar. Çoğunlukla Ig G tipinde gelişen ve endojen Faktör VIII'i nötralize eden antikorlar nedeni ile gelişir. Vakaların yaklaşık yarısında altta yatan bir neden bulunamaz ve primer olarak adlandırılır. Ancak vakaların yarısında malignite, otoimmun hastalıklar ve gebelik gibi sekonder bir nedene bağlı olarak ortaya çıkar. Bu vakada merkezimizde KLL tanısı ile takipleri sırasında edinsel hemofili A tanısı almış bir erkek hasta sunulmuştur.

Vaka: 79 yaşında erkek hasta 2010 yılında hastanemiz hematoloji bölümünde lenfositoz nedeni ile tetkik edilerek kronik lenfositik lösemi tanısı aldı. Beş yıl tedavisiz izlenen hasta Mart 2015'te idiyopatik trombositopeni nedeni ile steroid tedavisi aldı ve Ağustos 2020 tarihine kadar Evre 0 KLL tanısı ile tedavisiz izleme devam edildi. Ağustos 2020 tarihinde spontan ekimoz ile kliniğimize başvurdu. Bakılan hemogramında wbc:225.000/microl ve trombosit: 133.000/microl idi. PT / INR: normal sınırlarda idi. Ancak a PTT: 79 sn olarak tespit edildi. Kılavuzlara uygun olarak yapılan karışım testinde %50'den daha fazla bir düzelme saptanmadı ve hastada inhibitör varlığı düşünüldü. Faktör 8: %2, faktör 8 inibitörü: 6.1 BÜ olarak ölçüldü ve lupus antikoagulanı negatif idi.

Hastaya steroid tedavisi baslandı ancak uygun doz ve sürede kullanılmış olmasına rağmen inhibitör eradike edilemedi ve hastanın spontan ekimozları ve kanamaya sekonder demir eksikliği devam etti. Takiplerinde hastanın yaşı ve performans durumu da dikkate alınarak rituksimab tedavisi 375 mg /m2 haftada tek doz 4 hafta süre ile verildi. Takiplerinde kanamalar kontrol altına alındı ancak inhibitör eradike edilmedi. Mayıs 2021 tarihinde sırt ve sol aksillar alana yayılan yaklaşık 10 cmx10 cm boyutunda ciltaltı kanama nedeni ile hasta kliniğimize başvurdu. Kanamayı kontrol altına almak amacı ile hastaya aktive faktör VII (Novoseven) 90 µl/kg dozunda toplam 2 doz olacak şekilde verildi. İkileme zamanı kısa ve anemisi olan hastaya obinutuzumab tedavisi başlandı. Tedavinin 1. haftasında kanama tam olarak kontrol altına alındı. 4 kür obinutuzumab tedavisi sonrası kısmı yanıt elde edildi ve inhibitör düzeyi negatif olarak saptandı. Koagulasyon testleri normal sınırlara dönen hasta halen hastanemizde takip ve tedavi edilmektedir.

Edinsel Hemofili A, hematomlar, geniş ekimozlar, epistaksis, gastrointestinal kanama, hematüri gibi mukozal kanamalarla karşımıza çıkabilen kazanılmış bir kanama diyatezidir. Oldukça nadir bir durum olmakla birlikte hayati tehdit edici kanamalara neden olabilir. Tedavisinde kanama kontrolün sağlanması için by – pass edici ajanlar ve antikorun eradikasyonu için immunsupresif tedavi veya sekonder bir neden varlığında altta yatan nedene yönelik tedavi planlanmalıdır. Bizim vakamızda da olduğu gibi edinilmiş kanama diyatezi varlığında akılda tutulmalı ve ekarte edilmelidir.

Anahtar Kelimeler: edinsel hemofili A, aktive faktör 7, KLL

Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları

P-148 Referans Numarası: 194

TROMBOZDA HETEROZİGOT FV LEIDEN MUTASYONU VE FV EKSİKLİĞİNİN BİRLİKTE OLDUĞU ÇİFT HETEROZİGOT FV DEFEKTİ

İsmail Altuğ Demir[1], Demet Kiper Ünal[2], Tuğba Çetintepe[2], Şerife Solmaz[2], Bahriye Payzın[2]

[1]*İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği*
[2]*İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Kliniği*

Giriş: Faktör V Leiden mutasyonu aktive protein C (APC) direncine ve sonunda koagülasyon mekanizmasının kontrolsüz olarak devam ederek trombin düzeyinin artmasına neden olur. Heterozigot Faktör V Leiden mutasyonu tromboz riskini 5-10 kat artırırken, homozigot olanlarda bu risk 50-100 kat artmaktadır. Faktör V Leiden mutasyonunun toplumdaki sıklığı heterozigotlarda %5, homozigotlarda ise %0.05 olarak bildirilmiştir. Türkiye'de yapılan bir çalışmada bu mutasyonun sıklığı %10 olarak bildirilmiştir (1). Bu mutasyona bağlı arteryel (miyokard infarktüsü, serebrovasküler atak) ve venöz tromboemboli (pulmoner tromboemboli, serebral ven trombozu, yüzeyel ve derin ven trombozu, portal ven trombozu) görülebilmektedir. FV eksikliği ise bir milyonda bir sıklıkta görülen, genetik mutasyonlar sonucu oluşan bir tablodur. Ağır faktör V eksikliğinde orta derecede kanamalar görülmekle birlikte hastaların %1'inden azında kanama görülür. FV Leiden mutasyonu ve FV eksikliğinin bir arada olduğu durumda trombozun ön plana çıktığı olgular bildirilmiştir (2,3). Biz de burada tekrarlayan abortus etyolojisinde FV Leiden heterozigot mutasyonu ile birlikte FV eksikliği bulunan bir hastayı sunmaktayız.

Olgu: Bilateral lomber ağrı nedeni ile aile hekimine başvuran 41 yaşındaki kadın hastada INR: 1,43 (0,8-1,2) ve APTT: 37,6 sn (25-36,5) bulunması üzerine hastaya polikliniğimize başvurması önerilmiş. İki kez spontan abortus (25 yaşında iken ilki 2. Trimestir diğeri 3. trimestirde) tanımlayan hastanın aralıklarla minör travmayla oluşan ektremitelerde ekimoz öyküsü de vardı. Esansiyel hipertansiyon nedeni ile perindopril almaktaydı. Sigara ve alkol kullanımı yoktu. Aile öyküsünde 2 kardeşinde FV Leiden mutasyonu olan hasta daha önce bu açıdan tetkik edilmemişti. Başvurusu sırasında tromboz ya da kanama yönünden yakınması ve buna uygun fizik bakı bulgusu saptanmadı.

Hastaya yapılan karışım testi ile PT, INR ve APTT değerleri normale döndü (sırasıyla 12,1 sn, 1,03 ve 28,6 sn). Sonrasında koagülasyonun ortak yolunda yer alan faktörlerden FV iki kez tekrarlanan tetkikte azalmış bulundu (%12,3 ve %10,2) (N :%62-139). Trombofili taramasında iki kez çalışılan APCR: 1,4 sn ve 2,4 sn (N: 2,61-3,32) idi. Bu sonuca göre yapılan genetik trombofili panelinde FV Leiden heterozigot mutasyonu saptandı. Protein C, protein S, antitrombin III düzeyleri normal sınırlarda, lupus antikoagülanı ve antifosfolipid antikorları negatif idi. Hasta trombofili korumasıyla ilgili önerilerde bulunularak izleme alındı.

Tartışma ve sonuç: Bu sunumda tekrarlayan spontan abortus öyküsü olan APC direnci ve FV Leiden mutasyonu saptanan hastada karışım testi ile düzelen PT ve APTT sonuçlarına göre ortak yola ait FV eksikliğinin varlığını gösterdik. Kalafitis ve ark. çalışmalarında 2 hastada FV Leiden mutasyonuna ek olarak düşük FV düzeyi buldular (2). Bu hastalardan ilki 51 yaşında tekrarlayan yüzeyel ven trombozu ile diğeri 36 yaşında ve gebelik sırasında bilateral alt ekstremitelerde yüzeyel ven trombozu ile başvurmuştu. Simoni ve ark. derin ven trombozu saptadıkları 2 hastada aynı sonuçlara ulaşmışlar ve sonrasında bu iki hastanın akraba oldukları ortaya çıkmıştı (3). Her iki yazar heterozigot FV Leiden mutasyonu ve tip 1 FV eksiliğinin bir arada bulunmasını psödohomozigot FV Leiden mutasyonu olarak adlandırdılar.

Bizim ve diğer çalışmalardaki hastalarda trombozun klinik olarak anlamlı olduğu buna karşı kanamanın seyrek ve hafif düzeyde olduğu sonucuna ulaştık. FV Leiden mutasyonu saptanan tromboz öyküsü olan hastalarda uzamış PT ve APTT sonuçlarının FV aktivitesini de değerlendirmede uyarıcı olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: tromboz, FV Leiden mutasyonu, FV eksikliği

Kaynaklar

1. Akar N, Akar E, Dalgin G, Sozuoz A, Omurlu K, Cin S. Frequency of Factor V (1691G~A) mutation in Turkish population. J Thromb Haemost. 1997;78(6):1527- 29.
2. Castoldi E, Kalafatis M, Lunghi B. Molecular bases of pseudo-homozygous APC resistance: the compound heterozygosity for FV R506Q and a FV null mutation results in the exclusive presence of FV Leiden molecules in plasma. Thromb Haemost. 1998 Sep;80(3):403-6.
3. Simioni P. Scudeller A. Radossi P. Pseudo homozygous" activated protein C resistance due to double heterozygous factor V defects (factor V Leiden mutation and type I quantitative factor V defect) associated with thrombosis: report P.Thromb Haemost .1996 Mar;75(3):422-6.

İnfeksiyon ve Destek Tedaviler

P-149 Referans Numarası: 312

COVID-19 HASTALARINDA HEMATOLOJİK PARAMETRELERİN SAĞKALIMA ETKİSİ

Fatma Yılmaz[1], Murat Albayrak[1], Abdülkerim Yıldız[2], Hacer Berna Afacan Öztürk[1], Senem Maral[1], Ümit Yavuz Malkan[1], Pınar Akyol[1], Merih Reis Aras[1], Buğra Sağlam[1], Mesut Tığlıoğlu[1]

[1]Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştıma Hastanesi, Hematoloji Bölümü, Ankara

[2]Sağlık Bakanlığı Hitit Üniversitesi Erol Olçok Eğitim ve Araştırma Hastanesi,Hematoloji Bölümü, Çorum

Giriş: Coronavirus hastalığı 2019 (COVID-19), yeni şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2'nin (SARS-CoV-2) neden olduğu bulaşıcı bir hastalıktır. Progresyonun klinik ve laboratuvar belirleyicileri, risk sınıflandırmasını, şiddetli ve hafif vakaların ayırt edilmesini, yüksek ve düşük mortalite riskine sahip hasta gruplarının belirlenmesini sağlayabilir ve tedaviye rehberlik edebilir.

Method: Bu retrospektif çalışma, 1 Kasım 2020 ile 1 Aralık 2020 tarihleri arasında COVID-19 tanısı konan ve üçüncü basamak bir hastaneye başvuran 101 hasta üzerinde gerçekleştirildi. Demografik özellikler, toraks BT, tam kan sayımı (CBC) parametrelerini içeren laboratuvar parametreleri, böbrek fonksiyon testleri, karaciğer fonksiyon testleri, laktat dehidrojenaz (LDH) seviyesi, pıhtılaşma parametreleri (protrombin zamanı (PT), aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT), uluslararası normalleştirilmiş oran (INR), hastanede kalış süresi ve son durum (taburculuk veya ölüm) kaydedildi.

Bulgular: Analize dahil edilen 101 hasta 52 (%51,5) erkek ve 49 (%48,5) kadından oluşmaktaydı ve ortalama yaşları 65,7±14,7 yıldı. Medyan takip süresi 11±6.1 gündü. İzlem süresi sonunda hayatta kalamayanlar ve hayatta kalanlar arasında karşılaştırmalar yapıldı. Yaş, ortalama trombosit hacmi (MPV), trombosit dağılım genişliği (PDW), nötrofil, kan üre nitrojeni (BUN), kreatinin, aspartat aminotransferaz (AST), LDH, PT, APTT ve INR değerleri hayatta kalmayanlarda anlamlı olarak daha yüksekti. Trombosit (Plt) ve lenfosit sayısı, hayatta kalamayanlarda hayatta kalanlara göre anlamlı derecede düşüktü. Çok değişkenli analiz MPV, PDW ve LDH'nin mortalitenin önemli belirleyicileri olduğunu gösterdi. Hastanede kalış süresinin cut-off değeri 10 gün olarak saptandı ve hastalar <10 gün ve >10 gün olarak iki gruba ayrıldı. Tek değişkenli ve çok değişkenli modellerde, hastanede yatış süresinin öngörülmesi için anlamlı bağımsız parametre gözlenmedi.

Sonuç: Mevcut çalışmanın sonuçları, MPV, PDW ve LDH'nin mortaliteyi öngörmede önemli bağımsız değişkenler olduğunu göstermiştir. SARS-CoV ve SARS-CoV-2'nin aynı reseptörü kullandığı bilindiğinden, mutant varyantlar ve ilk varyant için benzer bir yapı ve reseptör olabilir, bu nedenle bu öngörücü parametrelerin mutant varyantlarda olduğu kadar etkili olduğu düşünülebilir.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, Ortalama trombosit hacmi, Trombosit dağılım genişliği ve Laktat dehidrojenaz, Mortalite

Kemik İliği Yetersizliği ve Myelodisplastik Sendromlar

P-15 Referans Numarası: 337

ERİŞKİN DÖNEMDE ANEMİ'NİN NADİR BİR NEDENİ: KONJENİTAL DİSERİTROPETİK ANEMİ

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

Sağlık Bakanlığı Üniversitesi, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Bölümü

Giriş: Konjenital diseritropoetik anemi inefektif eritropoez ve multinükleer eritroblastlar ile karakterize, çoğunlukla çocukluk çağında tanı konulan bir hastalık grubudur. 3 ana tipi olmakla beraber en yaygın tip II görülmektedir. 49 yaşına kadar tanı almamış olan konjenital diseritropoetik anemili hastamızı literatüre katkısı olması amacıyla sunuyoruz.

Vaka sunumu: Kırk dokuz yaşında erkek hasta karın ağrısı, halsizlik ve gözlerde sararma nedeni ile hastanemize başvurdu. Yapılan tetkiklerinde splenomegali, kolelithiazis, anemi ve hiperbilirübinemi saptandı. Hastanın anamnezinde kendisinde küçük yaşlardan beri sarılık ve halsizlik olduğu, ilerleyen yaşlarla beraber karın ağrısı ve dalağında büyüme olduğunu bildiğini aynı şikayetlerle kız kardeşinin dalağının alındığı ancak şikayetlerinde düzelme olmadığını ifade etti. Yapılan fizik muayene de skleralar ikterik, batın da dalak kot altında 5cm kadar ele gelmekte ve ayak bileği çevresinde zaman zaman gelişen yaralara bağlı skar izleri gözlendi. Hastanın yapılan laboratuvar incelemesinde lökosit (Wbc) değeri: 4100/µL, hemoglobin (Hb): 9,1 g/dl, platelet (plt): 177,000 µL, retikülosit: %4,3 (düzeltilmiş retikulosit: %2,7), total bilirübin: 8,76 mg/dl, direk bilirübin 0,9 mg/dl haptoglobulin 0,01g/L, ferritin:407 ug/L olarak bulundu. Yapılan periferik yaymasında eritrositler normokrom normositer olarak gözlendi ve Direk agglutinin testi (DAT) negatif olarak sonuçlandı. Batın ultrasonografisinde dalak 180 mm idi ve safra kesesinde multipl taşlar görüldü. Olası enzim eksikliği, talasemi ve herediter sferositoza yönelik testlerdeve romatolojik değerlendirme normal olarak sonuçlandı. Hastaya ayırı tanı ve nedene yönelik kemik iliği biyopsisi yapıldı. Hastada binükleer eritrobastlar gözlendi (Şekil 1). Hastadan yapılan yeni nesil sekans inceleme sonucunda SEC23B genine ait 15. eksonda c.1733T>C homozigot mutasyonu saptandı ve konjenital diseritropetik anemi tip II tanısı kondu. Hastaya mevcut şikayetleri nedeniyle kolesistektomi ve splenektomi olabileceği bunlarında klinikte mutlak bir düzelmeye yol açmayacağı ancak şikayetlerini kontrol altına almada yardımcı olabileceği açıklandı. Ferritin yüksekliği olan ancak transfüzyon ihtiyacı olmayan hastaya mevcut durumda şelasyon tedavisi başlanmadan yakın takibine devam edilmektedir.

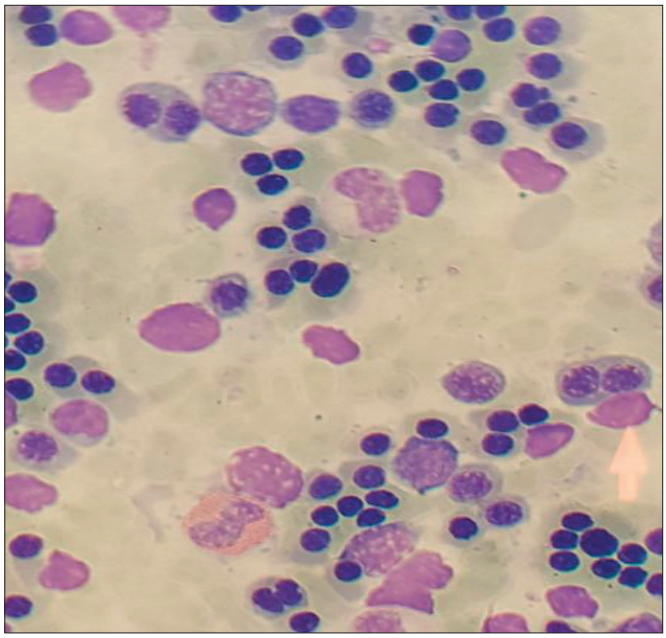
Tartışma: Konjenital diseritropoetik anemiler (CDA) esas olarak inefektif eritropoez ile sonuçlanan geniş bir hastalık grubunu ifade etmektedir. Uzun bir süre boyunca kemik iliğinde gözlenen morfolojik değişiklikler temel tanısal özellikleriydi. 3 ana alt tipi ile beraber toplam 5 alt tipte incelenmektedirler. En sık olarak CDA tip II görülmektedir. Klinik olarak normal veya hafif artmış retikülosit sayısı değişken derecede normositik anemi ile karakterizedir. CDA tip II'de eş zamanlı olarak hemolitik anemi de mevcuttur. Bu nedenle de sıklıkla sarılık ve splenomegali de eşlik etmektedir. Değişken bir klinik olup %10 kadar hastada semptom bulunmazken, %20 hasta transfüzyon bağımlıdır. Kemik iliğinde tipik olarak hiperselüler kemik iliği yanında çift çekirdekli eritoblastlar bulunmaktadır. SEC23B geninde bi-allel mutasyonlar nedeniyle otozomal resesif olarak kalıtılırlar. Hastaların tedavisinde ciddi ve/veya semptomatik anemi durumunda transfüzyon, hiperferritinemi varlığında şelasyon tedavisi, hemolizle seyreden veya masif splenomegali varlığında splenektomi uygulanabilir.

Sonuç: CDA vakalarına tanı konabilmesi: özellikle de ileri yaşlarda klinisyenin aklına getirmesi ve genetik testlere ulaşabilmesiyle yakından alakalıdır. Gelecek dönemde genetik testlere erişim artacağı düşünüldüğünde tanı konamamış birçok vaka karşımıza gelebilecektir. Mevcut durumda tedavi imkanlarımız kısıtlı olsa da gelecek tedavi yöntemleri umut vaat etmektedir. Ancak halen bu hastalığı ve oluşum mekanizmalarını anlamak için çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: anemi, konjenital diseritopoetik anemi, eriitroblast,

Kaynaklar

1. Russo R, Gambale A, Langella C, Andolfo I, Unal S, Iolascon A. Retrospective cohort study of 205 cases with congenital dyserythropoietic anemia type II: definition of clinical and molecular spectrum and identification of new diagnostic scores. Am J Hematol 2014;89 (10):E169-75
2. Bianchi P, Schwarz K, Högel J, et al. Analysis of a cohort of 101 CDAII patients: description of 24 new molecular variants and genotype-phenotype correlations. Br J Haematol. 2016;175(4):696-704.
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. Bianchi P, Fermo E, Vercellati C, et al. Congenital dyserythropoietic anemia type II (CDAII) is caused by mutations in the SEC23B gene. Hum Mutat. 2009;30(9):1292- 1298
5. Gambale A, Iolascon A, Andolfo I, Russo R. Diagnosis and management of congenital dyserythropoietic anemias. Expert Rev Hematol. 2016;9(3):283-296.
6. Russo R, Gambale A, Langella C, Andolfo I, Unal S, Iolascon A. Retrospective cohort study of 205 cases with congenital dyserythropoietic anemia type II: definition of clinical and molecular spectrum and identification of new diagnostic scores. Am J Hematol. 2014;89(10):E169-E175.



Şekil 1. Çift çekirdekli eritroblast kemik iliği görüntüsü

■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

P-150 Referans Numarası: 95

MULTİPL MYELOMUN NADİR BİR TİPİ; IG D KAPPA MULTİPL MYELOM: OLGU SUNUMU

Merve Gökçen Polat[1], Ayfer Gedük[1], İrem Sarıoğlu[2], Serkan Ünal[1], Sinan Mersin[1], Kemal Aygün[1], Emel Merve Yenihayat[1], Hayrunnisa Albayrak[1], Atakan Haşim Erol[1], Özgür Mehtap[1], Pınar Tarkun[1], Abdullah Hacıhanifioğlu[1]

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

Giriş: İmmunglobulin D ağır zincir multipl miyelom (Ig D-MM) miyelomların nadir bir alt tipi olup genellikle ileri evrede tanı almakta ve agresif seyretmektedir (1,2). Tanıda, yorgunluk, böbrek yetmezliği, Bence Jones proteinüri varlığı ve kemik lezyonları daha belirgindir (3). Serumda fizyolojik IgD konsantrasyonu, IgG ve IgA'ya kıyasla çok daha düşük miktarlarda olduğundan, serum protein elektroforezinde (SPE) M proteini saptanması ve tanısı zordur (2,4,5,6).

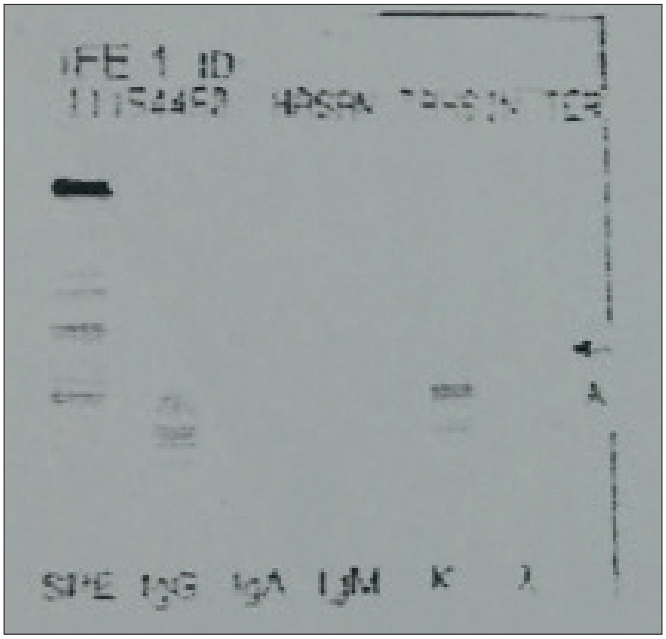
Olgu: Hipertansiyon ve koroner arter hastalığı olan 60 yaşında erkek hasta yaygın vücut ağrısı ve halsizlik şikayeti ile dış merkeze başvurmuş. Tanı anındaki laboratuar testlerinde (Tablo1), immünoparezi saptanmış. Serum immunfiksasyon elektroforezinde (sIFE) kappa monoklonal bant tespit edilirken, İdrar İFE'de monoklonal bant saptanmamış. (Şekil-1). IgD ve IgE sIFE'de değerlendirilmemiş. Fakat nefelometrik olarak yapılan ölçümlerde düşük miktarda saptanmış. PET BT'de metabolik aktivite tutulumu olan yaygın litik kemik lezyonları görülmüş. Kemik iliği biyopsisinde kappa monoklonalitesi gösteren %70 plazma hücresi saptanmış. Kappa hafif zincir ISS Evre-2, R-ISS Evre-2 MM tanısı alan hasta iskemik kalp hastalığı nedeni ile OKHN'ye uygun bulunmamış ve bortezomib- deksamtezon (VD) tedavisi başlanmış. 6 kür sonra komplet remisyonda (CR) olan hastaya lenalidomid idamesine geçilmiş. 2 yıllık idame tedavisi sonrası halen CRda olan hastanın idame tedavisi kesilmiş. 3,5 yıl süreyle Takibi bırakan hasta halsizlik, baş dönmesi şikayetiyle tarafımıza başvurdu. Tetkiklerinde anemi, hiperkalsemi, böbrek yetmezliği saptanması üzerine MM nüksü nedeniyle yatırıldı. Laboratuvarda SPE'de monoklonal gammopati (M protein miktarı 12,7 gr/l), serum İFE'de kappa monoklonal bant ve 24 saaatlik idrarda çalışılan İFE'de monoklonal kappa hafif zincir atılımı saptandı (Tablo-1). Ağır zincir hastalığını araştırmak üzere IgE ve IgD myelomu açısından dış merkezden istenen sIFE'de IgD ve Kappa monoklonal bant tespit edildi (Şekil-2). IgD düzeyi:19300 IU/mL olarak saptandı. Nüks sırasında ISS Evre-3, R-ISS Evre-2 IgD- κ MM tanısıyla hastaya bortezomib- lenalidomid- deksametazon (VRD) tedavisi başlandı. Renal yetmezlik tablosu hızla düzeldi. İki kür VRD sonrası parsiyel yanıt alınan hastada, 4 kür VRD sonrasında progresyon saptandı (IgD düzeyi 20100I U/ml, serum serbest κ / λ oranı 23,4). Hastaya pomalidomid-sıklofosfamid-deksametazon (PCD) protokolü başlandı. Hastanın takip ve tedavisi devam etmektedir.

Tartışma: IgD MM oldukça nadir görülen bir hastalık olup tüm myelom vakalarının %1,5-2'sini oluşturmaktadır. IgD κ MM ise daha da nadir olup IgD Myelomların %10-30'unu oluşturmaktadır (7). Bizim hastamızda da olduğu gibi 65 yaş altı erkek hastalarda daha sık karşılaşılmaktadır. (8) İmmünoparezi sıklıkla mevcuttur. Medyan sağkalım 13-21 ay olarak bildirilmiştir (2). IgD myelomda, agresif bir seyri olduğu düşünülmesine rağmen MM tedavisindeki son gelişmelerle prognoz iyiye gitmektedir (9). Tanısı oldukça zor olan bu vakaların atlanmaması için hafif zincir MM tanısı alan hastalarda mutlaka akılda tutulmalı ve gereğinde İFE ile araştırılmalıdır.

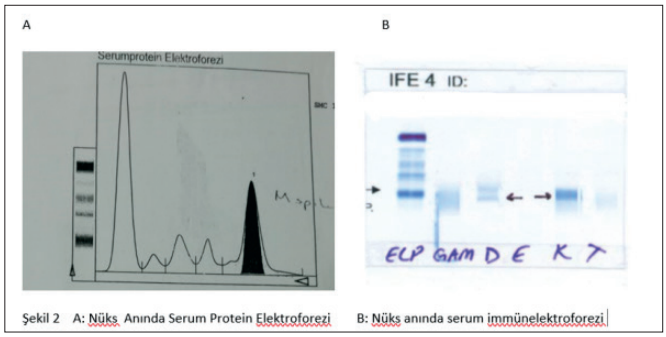
Anahtar Kelimeler: İmmünoglobulin D multipl miyelom; kappa zincir; immünfiksasyon

Kaynaklar

1. Zagouri, Flora, et al. "Immunoglobulin D myeloma: clinical features and outcome in the era of novel agents." European journal of haematology 92.4 (2014): 308-312.
2. Selene II, Jose JA, et al. Presentation patterns, diagnostic markers, management strategies, and outcomes of IgD multiple myeloma: a systematic review of literature. Cureus. 2019;11(2): e4011.
3. Kyle, Robert A., et al. "Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma." Mayo Clinic Proceedings. Vol. 78. No. 1. Elsevier, 2003.
4. Pandey S, Kyle RA. Olağandışı miyelomlar: IgD ve IgE varyantlarının gözden geçirilmesi. Onkoloji. 2013; 27(8):798–803.
5. N-glycosylation of serum proteins for the assessment of patients with IgD multiple myeloma. Chen J, Fang M, et al. BMC Cancer. 2017; 17:881
6. IgD-lambda myeloma with extensive free light-chain excretion: a diagnostic pitfall in the identification of monoclonal gammopathies. Robier C,et al. Clin Chem Lab Med. 2017; 55:0.
7. Tharp, Amy M., Ralph D. et al. "IgD-Kappa myeloma: an unusual case." Annals of Clinical & Laboratory Science 33.1 (2003): 97-100.
8. Immunoglobulin D multiple myeloma: disease profile, therapeutic response, and survival. Wang GR, Sun WJ, Chen WM, et al. Acta Haematol. 2016; 136:140–146
9. Kim, Min Kyoung, et al. "Immunoglobulin D Multiple Myeloma: Clinical Presentation, Response to Therapy and Prognostic Factors in 75 Patients; An Analysis of the Korean Multiple Myeloma Working Party)." Blood 114.22 (2009): 1792.



Şekil 1. Tanıdaki İmmünelektroforez Sonucu



Şekil 2 A: Nüks Anında Serum Protein Elektroforezi B: Nüks anında serum immünelektroforezi

Şekil 2. Nükste SPE ve IFE Sonuçları

Tablo 1. Tanı ve Nüks Sırasındaki Laboratuvar Sonuçları

Tetkik	*Tanı*	*Nüks*	*Referans Aralığı*
Hemoglobin(gr/dl)	12,2	6,1	13,1-17,2
Kreatinin (mg/dl)	1	2,3	0,9-1,3
Kalsiyum (mg/dl)	10,1	15,6	8,4-10,4
LDH (u/L)	179	154	135-225
CRP	13,7	23,5	<5
Total protein /albümin	7,6/4,5	7,1/3,4	
Beta 2 mikroglobülin	4,1	12,6	0,7-1,8
Serbest kappa (serum) mg/L	151	625	5,7-26,3
Serbest lambda (serum) mg /L	10,2	7,6	8,3-27
Serum serbest kappa/lambda	15	82,2	0,26-1,65
Proteinüri (mg/gün)	329	700	<150
24 saatlik idrar kappa mg /gün	-	102	
24 saatlik idrar lambda mg /gün	-	-	
IgD (IU/ml))	39	19300	<100
IgG (mg /dl)	547	262	768-1632
IgA (mg /dl)	28	11	68-378
IgM (mg /dl)	4	6	60-263
IgE (IU/ml)	0,7	<1	<120

Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-151 Referans Numarası: 411

MYELODİSPLASTİK HASTALIK İLE TAKİP SONRASI HODGKİN LENFOMA :BİR OLGU SUNUMU

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

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

Myelodisplastik sendrom hemotopoetik hücrelerde morofolojik displazi bulguları, periferik sitopeniler, inefektif hematopoez, tekrarlayan genetik anomaliler ve ve AML dönüşüm riskinde artış ile karakterli kemik iliği neoplazisidir. Hodgkin lenfoma sıklıkla germinal merkezli B hücrelerinden köken alan lenfoid dokunun malign bir neoplazmıdır. Reed-Stenberg hücrelerinin varlığı ile karakterizedir, yıllık insidansı 2-3/100000 olup erkeklerde kadınlara göre daha sık izlenir. Myelodisplastik sendrom takiben gelişen Hodgkin lenfoma birlikteliği oldukça nadir olup biz de MDS ve HL'nin birlikte görüldüğü vakamızı sunmayı amaçladık. 75 yaşında erkek hasta tarafımıza pansitopeni nedeniyle yönlendirilmiş olup yapılan kemik iliği biyopsisi tanısal olmayıp izleme alındı. Hepatosplenomegali nedeniyle tetkik edildi. Batın usg sinde sol böbrek orta zonda hipoekoik RCC İle uyumlu kitle görülmesi nedeniyle sol nefrektomi yapıldı. Patoloji sonucu renal cell carcinoma olarak raporlandı. Cerrahi sınır temiz olan hasta üroloji tarafından tedavisiz izleme alındı. Takiplerin de sitopenisinin derinleşmesi nedeniyle tekrar kemik ilşği biyopsisi yapılan hastaya myelodisplastik sendrom tanısı ile haftalık eritropoetin tedavisi başlandı. Takiplerinde B semptomları gelişmesi nedeniyle Torako-abdominal BT ile görüntüleme yapıldı, akciğerde subkarinal alanda 4 cm lik lap ve paraaortik 2 cm'lik LAP saptandı. EBUS subkarinal lap ince iğne aspirasyon biyopsisi yapıldı, yetersiz materyal olarak sonuçlanması nedeniyle mayıs 2021 de göğüs cerrahisi tarafından mediastinoskopi yapıldı ve mikst sellüler tip klasik hodgkin lenfoma tanısı konuldu. Hasta için sağlık bakanlığından endikasyon dışı onam alınarak brentixumab tedavisi başlandı 5. kürü tamamlanan hastanın takip ve tedavisi kliniğimizde devam etmektedir. Daha önce MDS transforme AML tanısı bir çok olguda gösterilmiş olup MDS yi takiben gelişen Hodking Lenfoma birlikteliği yapılan araştırmada sadece bir kez rastlanılmıştır (1), bu nedenle olgumuz önem arz etmektedir

Anahtar Kelimeler: Myelodisplastik Sendrom, Hodgkin Lenfoma

Kaynak

1. Characteristics and Outcomes of Patients with Lymphoma Who Developed Therapy-Related Acute Myeloid Leukemia or Myelodysplastic Syndrome - a Retrospective Analysis of the Polish Adult Leukemia Group, © 2019 by The American Society of Hematology Aleksandra Golos, MD PhD, Krzysztof Mądry, MD PhD,Karol Lis,Marta Sobas, MD, Agnieszka Ożańska, Magdalena Czemerska,Dorota Hawrylecka, Agnieszka Stelmach-Gołdyś,Karolina Chromik, Bartosz Pula, Ewa Lech-Maranda, MD PhD, Joanna Gora Tybor, MD PhD (*)Elghetany, M. Hodgkin's disease coexisting with myelodysplastic syndrome prior to therapy: a case report and a review of the association of Hodgkin's disease with stem cell disorders. Ann Hematol 75, 231–234 (1997). https://doi.org/10.1007/s002770050348

Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

P-152 Referans Numarası: 156

AKROSİYANOZ VE ARTERİA TİBİALİS ANTERİOR OKLÜZYONU İLE PREZANTE OLAN WALDENSTRÖM MAKROGLOBULİNEMİ OLGUSU

Hakan Ömer Karataş[1], İlayda Bekler[1], Işık Kaygusuz Atagündüz[2], Tarık Ercan[2], Özen Dedeoğlu[2], Fergün Yılmaz[2], Tayfur Toptaş[2], Tülin Fıratlı Tuğlular[2]

[1]Tc Sağlık Bakanlığı Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı
[2]Tc Sağlık Bakanlığı Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Bilim Dalı

Amaç: Waldenström Makroglobulinemisi (WM), lenfoplazmositik lenfoma'ya eşlik eden kemik iliği tutulumu ve IgM monoklonal gammapati varlığı ile tanımlanır. IgM monoklonal proteinin neden olduğu semptomların başında hiperviskozite ve periferal nöropati ilişkili semptomlar gelir. WM'deki makroglobulinlerin %10'u soğukta presipite olarak kriyoglobulinemiye ve reyno fenomeni, ürtiker, purpura, akral siyanoz ve doku nekrozuna neden olabilir. Makroglobulinler ayrıca soğuk aglütininler oluşturabilir ve eritrositlerin aglütinasyonuna bağlı klinik semptomlara ve Coomb's pozitif otoimmun hemolitik anemiye neden olan sekonder soğuk aglütinin hastalığına yol açabilir. Hastaların sadece %1,5'unda soğuk aglütininlere bağlanabilen semptomlar izlenir. Bu bildiride daha nadir izlenen bulgulardan soğuk aglütinin hastalığı, kriyoglobulinemi ve amputasyona neden olan arteria tibialis anterior oklüzyonu ile prezente olan bir WM olgusu sunumu amaçlanmıştır.

Olgu: Seksen beş yaşında kadın hasta 21.02.21 tarihinde her iki bacakta hiperemik lezyonlar, ağrı, his kaybı ve morarma şikâyeti ile acil servise başvurdu. Kan tetkiklerinin pıhtılaşması ve çalışılamaması nedeniyle bölümümüze yönlendirilen hastanın gluteal bölge, sağ femoral posterior ve bilateral femoral anteriorda livedoid zeminde periferi aktif eritemli merkezi morumsu yama tarzında döküntüleri mevcuttu. Sol ayaktan sol alt bacak %50'sine dek ilerleyen, demarkasyon hattı belirgin akrosiyanozu vardı, sol diz altı soğuk ve soluktu, hiperaljezi mevcuttu. Vücut sıcaklığında alınıp laboratuvara taşınan kan tetkikleri dışındaki tetkiklerin pıhtılaştığı için çalışılamadığı gözlendi. Hastanın görüntülemelerinde arteria tibialis orta kesimine kadar dolum olup, distalinde tam oklüzyon olduğu görüldü. Periferik yaymada lökosit dağılımı normaldi ve eritrositlerde kümeleşme görüldü. Direkt ve indirekt Coomb's, soğuk agglütinin ve kriyoglobulin testleri pozitifti. Hemoglobin 10.2 g/dL, LDH: 798 U/L (0-248), Haptoglobin, bilirubin, kreatinin normal saptandı. Plazmaferez denendi ancak uygulanamadı. Altta yatan enfeksiyon veya romatolojik hastalıklara yönelik testler negatif idi. Malignite araştırmak amacıyla çekilen positron emisyon tomografi/bilgisayarlı tomografi'de nazofarenks mukozasında kalınlaşmalar ve hipermetabolik odak dışında patolojik FDG tutulumu saptanmadı. Serum protein elektroforezinde monoklonal M proteini görüldü, serum serbest kappa/lambda hafif zincir > 10 idi. Serum IgM düzeyi 21.4 g/L (0,4-2,3), IgA ve

IgG normaldi. Serum immunfiksasyon elektroforezinde IgM Kappa bandı saptandı. Kemik iliği biyopsisi ve nazofarenks biyopsisinde küçük lenfoid hücreler ve kappa monotipisi gösteren plazma hücrelerinden oluşan infiltrasyon saptandı ve WM tanısı konuldu. Bortezomib, Deksametazon ve Rituximab tedavisi planlandı. IgM düzeyindeki belirgin yükseklik nedeniyle ilk kürde Rituximab verilmedi. Bir kür bortezomib, deksametazon tedavisi ile IgM düzeyi 21,4 g/l değerinden <0,2 g/l'ye geriledi. Tedavi başlamadan önce alınan periferik kandan MYD88 mutasyonu pozitif saptandı. Tüm tedavilere rağmen demarkasyon hattı belirginleşen sol bacak dizüstü ampute edildi. Operasyon sürecinde veya sonrasında komplikasyon gelişmedi. Kontrol amaçlı alınan COVID-19 PCR testi 27.04.21 tarihinde pozitif saptandı. Covid sürecinin 60. gününde oksijen ihtiyacının artması nedeniyle yoğun bakım ünitesine alınan hasta septik şok sonucu exitus oldu.

Sonuç: Kriyoglobulinemi ve soğuk agglutinin hastalığı WM'nin daha nadir gözlenen bulguları olmasına karşın tanı aşamasında yaşanan zorluklar nedeniyle bu hastaların takiplerinde önemli bir klinik problem olarak ortaya çıkabilmektedir. Bu iki bulgunun birlikteliği nadiren bildirilmiştir ve vasküler komplikasyon riskini belirgin olarak arttırmaktadır. Amputasyon gibi ciddi komplikasyonlardan kaçınmak için soğuk aglütinin ve kriyoglobulinemi bulgularıyla başvuran hastalarda hızlı tanıya ulaşmak önemlidir ve WM ayırıcı tanıda göz önünde bulundurulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Waldenström macroglobulinemi, kriyoglobulinemi, soğuk aglutinin hastalığı

Kemik İliği Yetersizliği ve Myelodisplastik Sendromlar

P-153 Referans Numarası: 22

MİYELODİSPLASTİK SENDROM İLİŞKİLİ NADİR PARANEOPLASTİK SENDROM: BÜLLÖZ PEMFİGOİD

Ezgi Şahin[1], Emine Uzun[1], Damlanur Sakız[2], Zeynep Topkarcı[3], Fehmi Hindilerden[4]

[1]Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr.sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği
[2]Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr.sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Kliniği
[3]Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr.sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dermatoloji Kliniği
[4]Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Tıp Fakültesi Dr.sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Kliniği

Giriş: Büllöz pemfigoid (BP) solid kanserlerle ilişkili paraneoplastik sendromdur. Daha az sıklıkla hematolojik malinitelerden Hodgkin lenfoma, folliküler lenfoma dışı non Hodgkin lenfoma ve akut miyeloid lösemiyle ilişkilendirilmiştir. Miyelodisplastik sendrom (MDS) seyrinde BP görülmesi nadir bildirilmiştir.

Olgu: 67 yaşında erkek hasta cilt üzerinde ve ağız içinde yaygın kaşıntılı ve hemorajik büllöz lezyonlar nedeniyle başvurdu. Başvurudan 11 ay evvel önce anemi nedeniyle tetkik edilip düşük riskli MDS tanısı alan hastaya Darbapoietin 150 mcg/hafta başlanmıştı. 8 hafta sonunda hematolojik yanıt alınamaması üzerine granülosit koloni - stimulan faktör (G-CSF) eklenmiş ancak 16.haftada yanıt elde edilememesi üzerine allojeneik kök hücre donörü taraması başlanmıştı. Hasta büllöz lezyonların ekstremitelerde ve gövdede başladığını ve sonra ağız içine yayıldığını ifade etti. İlk başvuru kan sayımında Hgb 6,1 g/dl, MCV 84 fl, Htc 18%, total lökosit 5100/mm3, nötrofil 3790/mm3, lenfosit: 580/mm3 ve trombosit 30,000/mm3 saptandı. Fizik muayenede ekstremiteler üzerinde akral bölgelerde yoğun olmak üzere yaygın eritematöz plakların eşlik ettiği hemorajik büller görüldü (Şekil 1 ve 2). Oral ve nazal mukoza üzerinde çoklu hemorajik büller saptandı (Şekil 3). Kemik iliği biyopsi incelemesinde her üç seride displazi ve %15 miyeloblast saptandı. MDS artmış blast sayılı refrakter anemi-II (MDS-EB-2) tanısı aldı. Serum indirekt immünfloresans testiyle bazal membran antikoru pozitif saptandı. Cilt biopsisinde eozinofil ve/veya nötrofilik dermal infiltrasyonun veya dermoepidermal bileşke boyunca eozinofil marjinalizasyonunun eşlik ettiği, eozinofil ve nötrofiller içeren subepidermal bül oluşumu saptandı. BP tanısı konfirme edildi. Metilprednisolone 1 mg/kg/gün ve intravenöz immunglobulin 1 gr/kg başlandı ancak anlamlı klinik yanıt alınmadı. MDS-EB-2 tanısıyla azasitidin 75 mg/m2 SC 7 gün 28 günde bir başlandı. İkinci kurs azasitidin tamamlanmasıyla büllöz lezyonlar belirgin geriledi.

Tartışma: Sweet sendromu ve miyeloid sarkom MDS ilişkili cilt bulguları arasında yer almaktadır. BP dermal-epidermal bileşke içindeki proteinlere (BP 180 ve BP230) karşı otoimmün yanıtla karakterize edinsel büllöz dermatozdur. BP-solid tümör ilişkisi net kanıtlanmış olmamakla beraber bazal membran bölgesiyle çapraz reaksiyon veren tümör spesifik antijenlere karşı gelişen antikorların varlığı BP gelişimiyle ilişkilendirilmiştir. Olgumuzda MDS progresyonuyla eş zamanlı olarak BP tanısı konmuştur. Our patient developed BP shortly after diagnosis of MDS with RAEB. Steroid ve İVİG tedavisine yanıtsızlığa rağmen MDS tedavisiyle BP açısından sağlanan klinik düzelme BP'nin MDS'ye sekonder paraneoplastik sendrom olarak geliştiğine işaret edebilir. Mevcut gözlemimizin ek olgularla konfirme edilmesi gereklidir.

Anahtar Kelimeler: miyelodisplastik sendrom, büllöz pemfigoid

Şekil 1.

Şekil 2.

Şekil 3.

Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

P-154 Referans Numarası: 112

PET/BT'DE YAYGIN, METASTATİK, ÇOĞUNLUKLA SKLEROTİK FOKAL 18-FDG TUTULUMLU KEMİK LEZYONLARIYLA İKİ HASTA

Nurhilal Büyükkurt[1], Emrah Koçer[2], Cem Kis[1], Duygu Nurdan Avcı[1], Mutlu Kasar[1], Mahmut Yeral[1], Can Boğa[1], Hakan Özdoğu[1]

[1]Başkent Üniversitesi Adana Dr. Turgut Noyan Uygulama ve Araştırma Merkezi, Erişkin Hematoloji, Adana

[2]Başkent Üniversitesi Adana Dr. Turgut Noyan Uygulama ve Araştırma Merkezi, Patoloji, Adana

Multipl miyelom (MM), tüm kanserlerin %1'ini oluşturur. Kemiğe metastaz yapan diğer solid organ kanserlerinden farklı olarak, miyelom ile karakterize edilen lezyonlar, skleroz ile çevrili litik lezyonlar olarak kemik yapısının kaybıdır. Nadiren sklerotik kemik lezyonu olan hastalar, bir veya daha fazla miyelom-ilişkili olayla başvurur. Merkezimizde onkoloji kliniğinden yönlendirilen, yaygın sklerotik kemik lezyonları olan ve multiple myelom saptadığımız iki hastanın farklı öyküleri ve sonuçlarını paylaşmayı amaçladık. İlk hastamız 71 yaşında erkek, 2 yıl önce trafik kazası sonrası dizine olan ağrıları nedeniyle ortapediye başvuran çekilen MRI da diz eklemini oluşturan kemik yapılarda yaygın infiltrasyon alanları (Diz eklemini oluşturan kemik yapılarda multipl yuvarlak ve oval şekilli, yer yer birbirleri ile birleşen, T1 ağırlıklı görüntülerde hipointens, yağ baskılı T2 ağırlıklı görüntülerde hiperintens, IVKM sonrası belirgin kontrast parlaklaşması gösteren infiltrasyon alanları) izlenmiş olup öncelikle metastaz lehine yorumlanmış. Onkolojiye yönlendirilen hastaya PET/CT'si çekilmiş ancak hasta sonuçlar için gelmemiş ve 2 yıl boyunca takip dışı kalmış. Hasta 2 yıl sonra halsizlik ve 10 kg kayıpla tekrar başvurduğunda dış merkezde yapılan primer tümör taramalarında endoskopi ve kolonoskopisinde malignite yok, CEA, CA19-9 ve PSA'ları olağan sınırlarda saptanmış ve PET/CT'si tekrar yapılan hastada benzer bulgular olduğu görülünce BT eşliğinde kemik lezyonlarından biyopsi alınmış. Plazmasitoma olasılığını düşündüren bulgular saptanınca hematolojiye yönlendirlen hastanın tetkikleri sonucu Ig G, kapa multiple myeloma (Durie Salmon IIA, ISS II) saptanan hastaya VCD tedavisi başlandı, 3 kür sonrası parsiyel yanıt alınan anca yakınmaları nedeniyle EMG si yapılan ve polinöropatisi saptanan hastada Lenalidomid-dexametazon ile devam edilmekte olup tekrar yanıt değerlendirlmesi aşamasındadır. İkinci hastamız ise 72 yaşında bilinen HT(30 yıl), DM TİP2 (7-8 yıldır), KOAH, KAH (stentli) olan 2 yıldır ara ara vücudunda şişlikleri olması nedeniyle genel dahiliyede tetkikler sırasında torax BT de; sklerotik kemik lezyonlarının metastaz olarak değerlendirilmesi üzerine medikal onkolojiye sevk edilmiş. Onkolojide çekilen PET/CT de: İskelet sisteminde büyük kısmı FDG tutulumu göstermeyen, yer yer kemik iliği düzeyinde silüet şeklinde FDG tutulumları izlenen yaygın sklerotik metastazlar şeklinde yorumlanan bulgular nedeniyle primer tümör araştırmaları yapılan ancak primer bulunmayan, henüz 2 ay önceki ilk vakamıza benzer bulguları olması üzerine daha erken hematoloji ile iletişim kurarak istenen serbest hafif zincirlerinden lambdanın yüksek çıkması üzerine hematolojiye yönlendirilmişti. Hastanın Kİ değerlendirmesinde %40 lambda pozitif plazma hücre grupları ile grade 1 fibrozis olduğu saptandı ve hasta multiple myeloma kappa hafif zincir (Durie Salmon IIA)tanısıyla 6 kür VCD ve 2 kür de Vd olarak tamamlanan tedavi sonrası sklerotik lezyonlarında değişiklik olmamakla birlikte tam yanıt için kemik iliği biyopsi sonucu beklenmekte. Tedavi ilişkili advers olay yaşanmamıştır.Miyelomda yaygın osteosklerozun patogenezi net değildir.

Miyelomun litik lezyonlarının, büyük olasılıkla osteoklastların IL-1b ve tümör nekroz faktörü dahil olmak üzere çeşitli sitokinler tarafından uyarılması yoluyla aracılık ettiği bilinmektedir. Osteosklerotik lezyonlar muhtemelen osteoblast ve osteoklast hücre aktivitelerinin ayrışmasından kaynaklanır. Prostat kanseri hücreleri, sıklıkla osteosklerotik kemik lezyonları ile ilişkili bir malignitedir, osteoblastları uyardığı bilinen sitokinler olan trombosit kaynaklı büyüme faktörünü (PDGF) ve dönüştüren büyüme faktörü b(TGFβ)'yı sentezler. Kronik myelofibrozis ve diğer myeloproliferatif hastalıklarda bulunan yaygın fibrozis ve osteosklerozis için PDGF'nin de sorumlu olduğu düşünülmektedir. Benzer bir mekanizma muhtemelen miyelomlu hastalardaki sklerotik kemik lezyonlarından sorumludur.

Anahtar Kelimeler: multiple myeloma, sklerotik kemik lezyonları

Erişkin Akut Lösemiler

P-155 Referans Numarası: 6

PRİMER MİYELOFİBROZDAN TRANSFORME B-AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİ OLGUSUNDA TEDAVİ DENEYİMİ

Fehmi Hindilerden, Aslı Yüksel Öztürkmen, Emine Gültürk

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Tıp Fakültesi Dr.sadi Konuk Hastanesi Hematoloji Kliniği

Giriş: Kronik miyeloproliferatif hastalığın (KMPH) akut lenfoblastik lösemiye (ALL) dönüşümü ile ilgili sınırlı sayıda nadir olgu bildirilmiş olup >%80 mortalite rapor edilmiştir. Primer miyelofibrozdan transforme B-ALL olgusundaki seyir ve tedavi yaklaşımı özetlenmiştir.

Olgu: 63 yaşında erkek 2013 yılında kilo kaybı ve splenomegali nedeniyle yönlendirildi. İlk başvuruda lökosit12000/mm3, hemoglobin 10.9 g/dl ve trombosit 95000/µl ve LDH 728 IU/L saptandı. Batın USG'de dalak boyutu longitüdünal aksta 180 mm saptandı. Periferik yaymada nötrofilik seride sola kayma, ortokromatik eritroblast ve gözyaşı hücreleri görüldü. Perifer kan JAK2V616F mutasyonu pozitif saptandı. Kemik iliği biyopsisi grade III-IV retikülin lif artışının eşlik ettiği hücresel fazda primer miyelofibroz ile uyumlu rapor edildi. Hidroksiüre (HU) 1000 mg/gün ve asetilsalisilik asit 100 mg/gün başlandı. Tedavi altında kilo kaybı durdu ve HU 6.ayında dalak boyutu longitudunal aksta 150 mm saptandı. Düzenli takiplerine devam eden hasta Aralık 2020'de halsizlik ve karında şişlik yakınmalarıyla başvurdu. Fizik muayenede masif splenomegali saptandı. lökosit 37000/mm3, hemoglobin 8.4 g/dl ve trombosit 50000/µl ve LDH 525 IU/L saptandı. Periferik yaymada blastik hücre popülasyonu saptandı. Kemik iliği biyopsisinde hafif – orta derecede (grade I-II) retikülin lif artışının eşliğinde diffüz karakterde CALLA+ ve CD20+ B-akut lenfoblastik lösemi infiltrasyonu saptandı. Kemik iliği karyogram analizinde 46 XY karyotip saptandı. FİSH analizinde tr (9,22), del 11q23 ve tr(4,11) negatif saptandı. Primer miyelofibroz transforme B-ALL tanısı alan hasta klasik remisyon tedavisi için uygun olmadığından Rituksimab + Mini-hyperCVD + venetoklaks 100 mg (1-7 gün) başlandı. 1 blok tedavi sonrası yapılan kemik iliği biyopsisinde morfolojik remisyon sağlandı. Dalak boyutu kot kavsi 5 cm altına geriledi. 2.blok indüksiyon tedavisi için yatış için değerlendirildiğinde hasta belirgin halsiz ve dalak boyutunda hızlı büyüme (kot kavsi altında 10 cm palpabl) saptandı. Kan sayımı lökosit 77000/mm3, hemoglobin 9.5 g/dl ve trombosit 323000/µl olarak rapor edildi. Kemik iliği biopsisi devam eden remisyon olarak rapor edildi. Mevcut tablo altta yatan miyelofibroz ile ilişkilendirildi ve ruksolitinib 2x10 mg eklenerek 2.blok Rituksimab + Mini-hyperCVD + venetoklaks başlandı. Toplam 3 blok kemoterapi tamamlanan hasta hali hazırda devam eden remisyondadır.

Tartışma: KMPH'tan ALL transformasyonu toplam 17 olguda bildirilmiş olup bu olgularda ALL transformasyonu kadar geçen ortalama süre 10 yıldır (aralık 2-25 yıl). Bizim hastamızda olduğu gibi bildirilen çoğu olgu B-ALL'dir. Olgumuz miyeloproliferatif neoplazilerin gerçek miyeloid/lenfoid progenitör hücrelerden gelişebileceğine işaret etmektedir. Miyelofibrozdan ALL transformasyonuyla ilgili net bir tedavi yaklaşımının oluşabilmesi için bu nadir olgunun paylaşılması uygun görülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Miyelofibroz, akut lenfoblastik lösemi, transformasyon

Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları

P-156 Referans Numarası: 106

DEMİR TEDAVİSİNE DİRENÇLİ DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ (IRIDA) OLGUSUNDA DEMİR KARBOKSİMALTOZUN ETKİNLİĞİ: OLGU SUNUMU

Hasan Mücahit Özbaş, Süleyman Baylan

Giresun Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilimdalı

Demir eksikliği anemisi dünyada en sık görülen anemi nedenidir. Çoğunlukla oral alım eksikliği, gastrointesinal yada menstrual kayıplara bağlı olarak gelişmektedir. Ancak nedeni bulunmayan veya tekrarlayan eden olgularda ileri incelemeler gerekli olmaktadır. Bu olgu sunumunda uzun süreli oral tedaviye direnç gösteren demir eksikliği anemisi ile başvuran bir hastada IRIDA sendromu saptanması ve tedavi süreci sunuldu (1).

Olgu sunumu: 28 yaşında kadın hastada 2 yaşından itibaren anemi öyküsü vardı. Hasta yıllar içerisinde çeşitli oral demir preparatları kullanmış ancak istenen başarı elde edilememişti. Hasta efor dispnesi tarif ediyor yıllardır devam eden halsizlikten yakınıyordu. Hastanın öyküsünde gastrointestinal kayıp yada menstrual kayıp tarif etmiyordu. Temmuz 2020'de kliniğimize ilk başvurusunda Hgb:8,6 gr/dl MCV:59,7fl demir:18µg/dl total demir bağlama kapasitesi: 339 µg/dl transferin saturasyonu: %5 ferritin: µg/l idi. B12 ve folat normaldi. Periferik yaymasında eritrositler hipokrom mikrositer anizositerdi. Daha önce yapılan endoskopi ve kolonoskopide kanama odağı saptanmamıştı. Hastanın hemoglobin elektroforezi, alfa ve beta gen analizleri ve haptoglobulin düzeyleri normaldi. Çöliyak markırları negatif idi. Oral demir tedavisine yanıt vermeyen uzun bir anemi öyküsü olan hastada IRIDA sendromu olabileceği düşünülerek genetik tetkik istendi. Sonucunda TMPRSS6 geninde homozigot [c.2008G>C (p.Ala670pro)] mutasyon saptandı. Hastaya sağlık bakanlığından endikasyon dışı onam alınarak aralıklı olarak Hgb ve ferritin düzeyi takip edilerek 4 flakon (her flakon 500 mg) demir karboskimaltoz uygulandı. Takiplerinde Hgb düzeyi 12,6 gr/dl kadar yükseldi hastada aneminin tüm belirtileri kayboldu.

Tartışma: IRIDA matriptaz-2yi kodlayan TMPRSS6 genindeki mutasyonlar sonucunda vücuttaki demir dengesinin ana düzenleyicisi hepsidin üretiminin baskılanamaması ile ortaya çıkan mikrositik anemidir. Hepsidin üretimin baskılanaması intestinal demir emilimini azaltmakta, makrofajlardan demirin eritropoeze sunumu engellenmektedir. Tipik klinik özellikleri; hipokrom mikrositer anemi ile birlikte çok düşük MCV, çok düşük transferin saturasyonu (<%5) oral demir tedavisine yanıtsızlık, serum ferritin düzeylerinin ise hafif düşük hatta normal olmasıdır. Literatürde IRIDA tedavisinde parenteral demir uygulamalarının kısmı ve yavaş etkili olduğu belirtilmektedir. IRIDA tedavisinde demir karbosimaltozun etkiliği ile ilgili veri bulunmamaktadır (2,3,4). Bu olgu oral tedaviye dirençli uzun süredir devam eden nedeni belirleyen demir eksikliği anemisi olgularında IRIDA'nın akla gelmesi gerektiğini ve demir karboksimaltoz tedavisinin başarılı olabileceğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: IRIDA, demir eksikliği, demir karboksimaltoz

Kaynaklar

1. Demir AM, Ündar B, Ünal Ş THD hemotolog anemi sayısı Temmuz 2017/cilt7/sayı:1 sf:24-29
2. Keskin E. Y, Yenicesu İ: Iron-Refractory Iron Deficiency Anemia. Turk J Hematol 2015;32:1-14
3. Heeney M.M, Finberg K.E: Iron-Refractory Iron Deficiency Anemia (IRIDA) Hematol Oncol Clin North Am. 2014 Aug;28(4):637-52, v.
4. Falco, L D, Sanchez M, Silvestri L, Kannengiesser C, Muckenthaler M. U. Iolascon A.: Iron refractory iron deficiency anemia. haematologica | 2013; 98(6).

Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi

P-157 Referans Numarası: 122

BERNARD SOULİER SENDROMLU BİR HASTADA GEBELİK VE DOĞUM SÜRECİNİN BAŞARILI ŞEKİLDE YÖNETİMİ

Ufuk Demirci[1], Esra Altan Erbilen[2], Elif Gülsüm Ümit[1], Cihan İnan[2], Cenk Sayın[2], Ahmet Muzaffer Demir[1]

[1]Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Hematoloji Bölümü
[2]Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı

Giriş: Bernard Soulier Sendromu (BSS), makrotrombositopeni ile karakterize kalıtsal bir kanama bozukluğudur (1). Jean Bernard ve Jean-Pierre Soulier ilk kez 1948 yılında tanımlamış (2), prevalansı 1.000.000'de 1'den azdır. Vakaların çoğu otozomal resesif olarak kalıtılır. Primer hemostazda rol alan GPIb-V-IX işlevinde patoloji vardır. Hastaların çoğu erken çocukluk döneminde purpura, burun kanaması ve diş eti kanaması gibi mukokutanöz kanamalar ile tanı alır, ağır kanamlar nadirdir (2,3).

Olgu: Ayaktan takip edilen ve trombosit direnci olmayan, BSS tanılı 24 yaşında kadın hastaya Perinatoloji bölümüne başvurusunda 6 haftalık gebeliği olduğu bilgisi verilerek tarafımıza yönlendirildi, ilk gebeliği olan hasta 2 hafta aralıklarla takip edildi. Başlangıç trombosit değeri 6000/uL, periferik yaymada 60.000/uL ile uyumlu büyük trombositler vardı. Kanama gözlenmediği için 2. trimestrda 1 aylık aralıklarla takibe devam edildi. Gebeliğin 21. haftasında 36 saat süren burun kanaması ve dişeti kanaması oldu. Lokal tedavi ile kanamanın devam etmesi üzerine bir ünite trombosit aferezi verildi. 3. trimesterde 10 günlük aralıklarla takibe devam edildi. 30. haftadan sonra, yarı ömrü göz önüne alınarak, 10 gün aralıklarla trombosit aferezi uygulandı. 35. haftada kontraksiyonların nedeniyle yatırıldı, Profilaksi olarak bir ünite trombosit aferezi verildi. Aferez sonrası 1. ve 24. saatte değerlendirildi, trombosit refrakterliği olarak değerlendirildi. İlk doğum nedeniyle doğumun uzun sürmesi ve uterus kasılmaları kanama riskini artıracağından doğum şekline genel anestezi altında sezaryen olarak plalandı. Apgar skoru 7 ve 9 olan 2940 g ağırlığında yenidoğan doğdu, trombosit normaldi. Hastaya endikasyon dışı onam ile rekombinant aktive Faktör VII (rFVIIa) sezaryendan bir saat önce 10 mcg/kg uygulandı. Kas tabakasının kapanması sırasında ağır kanama nedeniyle 2 ünite trombosit aferezi ve 5 mcg/kg rFVIIa uygulandı. Doğum sonrası tromboz profilaksisi olarak her iki alt ekstremiteye elastik bandaj uygulandı. Doğum akşamı mobilizasyon sağlandı. Ameliyat sonrası hemoglobin düşüşü nedeniyle 3 ünite eritrosit süspansiyonu ve 1000 mg demir karboksimaltoz intravenöz verildi. Yatakta sık sık bacak egzersizleri yapıldı. Fibrin oluşumunu artırmak ve yara iyileşmesini hızlandırmak için ilk iki gün birer tane trombosit aferezi daha uygulandı. Ameliyat sonrası ikinci gün drenler çekildi. 5. günde taburcu edildi.

Tartışma: Standart bir yaklaşım bulunmamaktadır. İlk olgu, 1986'da preeklampsi ve intrauterin gelişme geriliği ile komplike olan ikiz gebeliğin başarılı doğumudur (5). En kapsamlı seri 2010 yılında Peitsidis ve ark. (6) tarafından yayınlanmıştır. Çalışmada 27'si başarılı doğum, 18 hastada toplam 30 gebelik vardı (16 hastada sezaryen, 11 kadında vajinal doğum).3 kadında son trimester, 1 kadında gebeliğin 5. haftasında kanama vardı. Profilaksi için kullanılan yöntemler,en sık trombosit aferezi transfüzyonu, traneksamik asit ve desmopressin/1-deamino 8 d-arginin vazopressindir.

Sezaryen, tercih edilen doğum şeklidir. Bölgesel anestezi kontrendikedir. Tüm gebelere trombosit aferezi ile doğum öncesi profilaksi önerilir. Vajinal doğum sırasında rVIIa, traneksamik asit ile kombinasyon halinde kullanılabilir. Sezaryen için birinci basamak tedavi olarak HLA uyumlu trombositler, traneksamik asittir. Erken dönem doğum sonu kanama riskini önlemek için ilk sıraya rFVIIa da eklenebilir (7).

rFVIIa kullanıldığında postpartum tromboemboli riski göz önünde bulundurulmalıdır. Tromboemboli için diğer risk faktörleri (yüksek vücut kitle indeksi, sigara kullanımı, tromboz öyküsü vb.) gözden geçirilmelidir. Doğumdan sonra erken mobilizasyon sağlanmalıdır ve bu durum yatak içi egzersiz gibi fizik tedavi ile de desteklenebilir. Hastamızda uygulanan mekanik profilaksi için elastik bandajlar veya dereceli varis çorabı tercih edilmelidir (8). Doğum sonrası dönemde sekonder doğum sonu kanama ve tromboemboli açısından hasta ile iletişim kurulmaya devam edilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Bernard Soulier Sendromu

Kaynaklar

1. Diz-Küçükkaya R. Inherited platelet disorders including Glanzmann thrombasthenia and Bernard-Soulier syndrome. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2013; 268-75.
2. Bernard J, Soulier JP. Sur une nouvelle var- iété de dystrophie thrombocytaire hémor- ragipare congénitale. Sem Hop. 1948;24 (Spec. No.):3217-3223.
3. Lanza F. Bernard-Soulier syndrome (Hemorrhagiparous thrombocytic dystrophy). Orphanet J Rare Dis. 2006. Nov 16;1:46
4. Fogerty A.E. Thrombocytopenia in Pregnancy: Approach to Diagnosis and Management. Semin Thromb Hemost. 2020 Apr;46(3):256-263.
5. Heslop HE, Hickton CM, Laird E, and et al. Twin pregnancy and parturition in a patient with the Bernard Soulier syndrome. Scand J Haematol. 1986 Jul;37(1):71-3.
6. Peitsidis P, Datta T, Pafilis I, and et al. Bernard Soulier syndrome in pregnancy: a systematic review. Haemophilia (2010), 16, 584–591
7. Grainger JD, Thachil J and Will AM. How we treat the platelet glycoprotein defects; Glanzmann thrombasthenia and Bernard Soulier syndrome in children and adults. Br J Haematol, 2018; 182: 621–32
8. Barba Martín R, and Joya Seijo D. Prophylaxis of venous thromboembolism during pregnancy. Rev Clin Esp. 2020 6: S0014-2565(20)30176-4.

İnfeksiyon ve Destek Tedaviler

P-158 Referans Numarası: 201

KLİNİĞİMİZDE İZLEDİĞİMİZ PEDİATRİK HEMATOLOJİ ONKOLOJİ HASTALARIMIZDA HASTALARDA COVID-19

Afsana Mammadova, Gumral Alakbarova, Sevil Calilova, Valeh Huseynov

Azerbaycan Ulusal Hematoloji ve Transfüziyoloji Merkezi

Giriş: COVID-19 pandemisi tüm dünya çapında geniş kitleleri etkilemiştir. Mortalite oranları yaşlılarda ve/veya eşlik eden hastalık varlığında %15'lere ulaşmıştır. İmmünsüpresif hastalarda mevsimsel solunum yolu viral enfeksiyonlarda viral atılımın daha uzun, pnömoni riskinin daha fazla ve mortalitenin daha yüksek olduğu bilinmektedir. İmmünsüpresif hastalarda COVID-19 seyiri ile ilgili veriler de zaman içinde birikmiştir. İmmünsüpresif hasta kavramı çok geniş olduğundan bu yazıda özellikle, hematoloji, onkoloji bireyler ele alınacaktır.

Yöntem: Çalışmamıza hastanemizde Çocuk Hematoloji bölümünde kayıtlı olan, Mart 2020-Ocak 2021 tarihleri arasında 1-15 yaş arasında arası 49 kadın ve 104 erkek olmak üzere 103 lösemi (94 ALL, 9 AML), 2 aplastik anemi, 13 vaskulit, 11 idiopatik trombositopoenik purpura, 24 Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz (G6PD) enzim eksikliği olmak üzere 153 pediatrik hasta dahil edilmiştir. Hastaların yaş, cinsiyet, altta yatan hastalık, aldıkları kemoterapi, başvuru sırasındaki kan sayımı sonuçları, görüntüleme yöntemlerindeki bulgular, uygulanan antibakteriyel, antifungal ve destek tedavileri kaydedildi. Hastalardan rutin kan, idrar ve boğaz kültürü alındı ve mikrobiyolojik açıdan incelendi. COVID-19 şüphesi olan hastalardan nazofaringeal ve orafarengial sürüntü örneğinde real time polimeraz zincir reaksiyonu (RT- PCR) testi ile SARS-CoV-2 RNA tespiti yapıldı. Testler iki defa tekrarlandı.

Bulgular: Tüm tedavi alan hastalar arasında, Covid-19 şüphesi olan 11 kadın, 18 erkek olmak üzere 29 (19%) hastaya Covid-19 enfeksiyonu tanısı konuldu. 29 hastanın 23 ALL, 2si AML, 1 vaskulit, 2si aplastik anemi, 1 İTP hastası olarak bildirilmiştir. COVID-19 tanısı alan 29 olgunun 12de (%41) hafif, 16si (%58) ciddi, 1si (%1) kritik olarak değerlendirimiştir. Aplastik anemisi tanısı alan 1 (%3.4) hasta ciddi komplikasyonlar nedeniyle COVID-19 hastalığından kaybedildi.

Sonuç olarak; enfeksiyonlar hematoloji onkoloji hastalarında ciddi morbidite ve mortalite nedeni ve Covid-19 enfeksiyonu mortalitesi riski olan bir enfeksiyon iken, bizim çalışmamızda ciddi komplikasyon oranı düşük saptanmıştır.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, hematoloji, onkoloji

Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları

P-159 Referans Numarası: 278

PFİZER-BİONTECH COVID-19 AŞISI SONRASI NADİR BİR YAN ETKİ: İMMUN TROMBOSİTOPENİK PURPURA (ITP)

Aylin Yılmaz[2], Tarık Ercan[1], Asu Fergün Yılmaz[1], Tayfur Toptaş[1], Işık Atagündüz[1], Özen Oruç[1], Derya Demirtaş[1], Tülin Tuğlular[1]

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

Giriş: İmmun trombositopenik purpura (ITP), trombositlere karşı oluşan otoantikorların trombositlerin yaşam süresini kısaltması sonucu gelişen ve trombositopeni ile seyreden edinsel bir hastalıktır. İmmun trombositopeni tanısı öncelikle trombositopeni yapan diğer nedenlerin dışlanması ile konmaktadır.

Vaka: 21 yaşında erkek hasta ateş, baş ağrısı, vücudunda döküntü şikayeti ile acil servise başvurdu. Yapılan tetkiklerinde trombositopeni saptanması üzerine tarafımıza yönlendirildi. Hastanın anamnezinde astım tanısı olduğu salbutamol dışında ilaç kullanmadığı, 2 gün önce 2. doz COVİD-19(Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine) aşısı olduğu öğrenildi. Fizik muayenesinde ekstremitelerde belirgin olmak üzere basmakla solmayan peteşiyal döküntüler mevcuttu. Hepatosplenomegali ve LAP saptanmadı. Hemogramı trombosit (PLT):12.000 dışında normal sınırlardaydı. Biyokimya ve viral seroloji sonuçları negatif saptandı. Yapılan periferik yaymasında nadir trombosit gözlendi. Eritrosit morfolojisi normaldi ve atipik hücre gözlenmedi. Trombositopenin diğer olası nedenleri ekarte edildikten sonra aşı sonrası gelişen immun trombositopeni düşünülerek hastaya 1mg/kg prednizolon tedavisi başlandı. Takibinde kanama bulguları olmayan ve 5. günde PLT değeri 100.000'in üzerinde olan hasta poliklinik takibine alınarak taburcu edildi. 1. ay takibinde plt değerleri normal sınırlarda olup prednizolon doz düşümüne devam edilmektedir.

Viral enfeksiyonlara karşı geliştirilen aşıların değişik oranlarda ITP ile ilişkilendirilebildiği literatürde belirtilmiştir. Kızamık-kızamıkçık-kabakulak aşısında %0.025 oranda görülmekte olup Covid-19 aşısı sonrası da bildirilen vakalar mevcuttur. Bu açıdan özellikle aşı sonrası yeni gelişen kanama diyatezi ile başvuran hastalarda düşünülmesi gereken bir tanıdır.

Anahtar Kelimeler: immun trombositopeni aşı

Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

P-16 Referans Numarası: 349

KÖK HÜCRE NAKLİ SONRASINDA CİDDİ KAŞINTI ŞİKAYETİ İLE BAŞVURAN HEPATİK GVHD OLGUSU

Ayşe Çiğdem Sivrice[1], Yeter Düzenli Kar[2], Ayşe Nur Akınel[1], Funda Tayfun Küpesiz[1], Elif Güler[1], Osman Alphan Küpesiz[1]

[1]Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Anabilim Dalı
[2]Afyon Karahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Anabilim Dalı

Giriş: Karaciğer disfonksiyonu, allojenik kök hücre transplantasyonundan sonra sık karşılaşılan bir komplikasyondur. Etiyolojide multifaktöriyel sebepler yer almaktadır. Ayırıcı tanıda ilaç toksisitesi, viral enfeksiyonlar, otoimmunite yer almaktadır. Hastalarda karaciğer fonksiyon bozukluğu ve kolestatik bulgular ön plandadır. Bu sunuda ön planda şiddetli kaşıntı şikayeti ile başvuran karaciğer GVHD olgusu sunulmuştur.

Olgu: 15 yaşında erkek hastaya, orak hücreli anemi tanısı ile 10/10 uyumlu kardeş vericiden kök hücre nakli yapıldı. Hastaya hazırlayıcı rejiminde busulfan, siklofosfamid ve gvhd profilaksisi için ATG, siklosporin ve metotreksat verildi. Hastanın transplant sonrası 2. ayında AST:163 U/L ALT:102 U/L GGT:507 U/L Total bilirubin: 0,6 mg/dl Direk bilirubin: 0,4 mg/dl tespit edildi. Hastanın takibinde geceleri uyandıran şiddetli kaşıntı yaşadığı öğrenildi. Fizik muayenesinde ciltte kuruluk ve döküntü saptanmazken, karaciğer kot altı 3 cm palpabldı. Hastanın kontrol karaciğer-safra yolları ultrasonografisinde karaciğer boyutu: 154 mm (artmış), sol lobu hipertrofik, safra kesesi lümeninde lümeni tamamen dolduran çok sayıda milimetrik taş saptandı. Hastadan MR-kolanjiografi görüntülemesi yapıldı. Safra yolları ve kalibrasyonu doğal, safra kesesinde milimetrik taş, karaciğer boyutları artmış olarak değerlendirildi. Hastanın otoimmun hepatik belirteçleri ve viral serolojisi negatifti. Ayrıca pediatrik gastroenteroloji önerisi ile Wilson hastalığı, alfa-1 antitripsin eksikliği ve PFIC açısından değerlendirildi ve bu hastalıklar ekarte edildi. Hastanın serbest safra asitleri gönderildi ve değerlerinin yüksek saptanması üzerine kolestramin tedaviye eklendi. Nakil sürecinde başlanmış olan ursodeoksikolik tedavisine devam edildi. Hastanın karaciğer biyopsisi yapıldı. Biyopsi sonucu GVHD ile uyumlu olarak raporlandı. Hastaya fotoferez onamı sonuçlanana kadar steroid ve ruxolitinib tedavisi başlandı. Hastanın yaklaşık bir hafta sonra şikayetleri geriledi. Fotoferez tedavisi devam eden hastanın kaşıntı şikayeti ortadan kalktı ve karaciğer fonksiyon testleri de geriledi.

Sonuç: Hepatik GVHD genellikle karaciğer fonskiyon testlerinde bozukluk ve kolestaz bulguları ile birlikte görülmekle birlikte nadiren serbest yağ asitlerinde artışa bağlı kaşıntı şikayetininde tabloya eklenebileceği akılda tutulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: hepatik GVHD, kaşıntı, kolestaz

Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

P-160 Referans Numarası: 131

MULTIPLE MİYELOM TANILI HASTADA OTOZOMAL DOMINANT POLİKİSTİK BÖBREK HASTALIĞI VE AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİNİN BİRLİKTELİĞİ

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

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

Giriş: Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı (ADPKD), en sık görülen kalıtsal böbrek hastalığıdır. Tahmini prevalansı 1:400 ile 1:1000 arasındadır ve yetişkinlerde kronik böbrek yetmezliğinin (KBY) önemli bir nedenidir. Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA), MEFV mutasyonundan kaynaklanan otozomal resesif geçişli bir ailesel periyodik ateş sendromudur. Amiloidozuna bağlı KBY gelişebilir. Multipl miyelom (MM), klonal plazma hücrelerinin kemik iliğinde veya diğer dokularda birikmesinden kaynaklanan hematolojik bir malignitedir. Ailesel geçiş ilişkisi zayıftır ve 1000 hasta başına yaklaşık 3 vaka şeklinde tanımlanmıştır.Burada, bu üç bozukluğa sahip, diyalize bağımlı olmayan KBY tanılı bir hasta sunulmuştur.

Olgu sunumu: Kırk dört yaşında erkek hasta, Uluslararası Myelom Çalışma Grubu (IMWG) kriterlerine göre smoldering MM teşhisi (IgGκ tipi) ile kliniğe yatırıldı. Önceden bilinen böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi: 58 ml/dk/1.73 m2) ve ailesinde anne tarafında (anne, büyükanne, amca) ve 4 kardeşinde ADPKD öyküsü mevcuttu. Abdominal ultrasonografide her iki böbreğin boyutunda artış (sağ: 148x64 mm vs sol: 137x59 mm), parankim kalınlıklarında azalma (8x 6 mm) ve en büyüğü 45x38 mm boyutlarında çok sayıda bilateral düzensiz dağılmış kistler tespit edildi. (Şekil 1). Ayrıca karaciğer parankiminde çoğunlukla sol lobda olmak üzere maksimum 53x33 mm boyutlu, lobüle konturlu anekoik kistik lezyonlar izlendi. Karaciğer enzim ve bilirubin düzeyleri normaldi. Multipleks prob amplifikasyon yöntemi ile PKD1 ve PKD2 gen delesyon-duplikasyonları saptanmadı. Periyodik karın ağrısı nedeniyle de araştırılan hastada DNA dizi analizi ile FMF mutasyonu (R202Q) tespit edildi. Üç yıl sonra, böbrek fonksiyonları, herhangi bir renal replasman tedavisi gerektirmeden stabil kaldı (kreatinin klerensi: 49 ml/dk/1.73 m2). Smoldering MM durumu ise semptomatik MM'ye (kemikte ≥%60 klonal plazma hücreleri, evre 1, standart risk) ilerledi. Bortezomib-deksametazon ile indüksiyon tedavisinin başlatılmasından sonra böbrek fonksiyonunda herhangi bir iyileşme gözlenmedi.

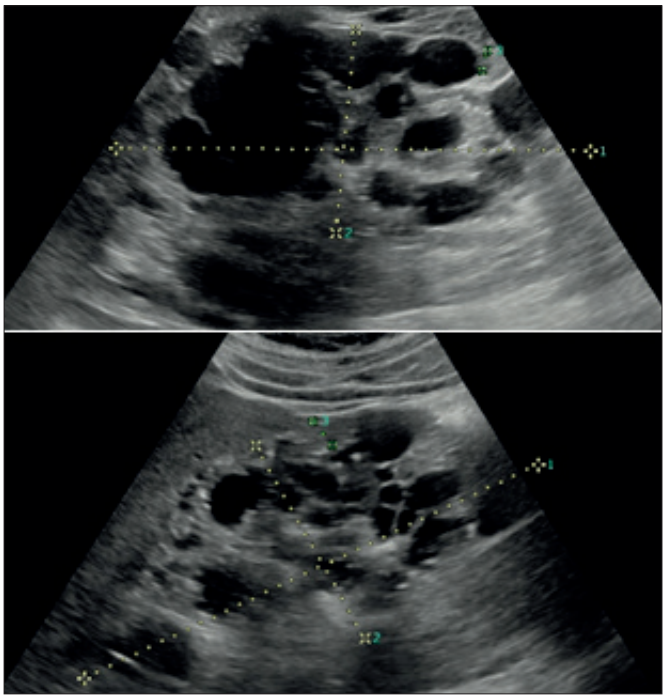
Tartışma: Bizim olgumuzda olduğu gibi ADPKD tanısı, ayrıntılı bir aile öyküsü alındıktan sonra görüntüleme ile doğrulanarak koyulabilir. Olguların %8'inde PKD1 ve PKD2 dahil olmak üzere hiçbir mutasyon saptanmaz. Böbrek ve karaciğerde tespit edilen kistler; pankreas, beyin, dalak, yumurtalıklar ve testislerde de görülebilir. Mitral kapak prolapsusu, damar anevrizmaları, karın ve kasık fıtıkları eşlik edebilir. Olgumuzda böbrek biyopsisi yapılmamasına ve bu sürece MM ve FMF'nin ne kadar katkıda bulunduğu tam olarak bilinmemesine rağmen; böbrek yetmezliği, MM veya FMF'den çok ADPKD ile ilişkili görünmektedir. Amiloidozu destekleyen proteinüri olmaması, bunu desteklemektedir. Ayrıca, MM tanısından önce böbrek yetmezliğinin olması ve bortezomib verilmesine rağmen böbrek fonksiyonunda herhangi bir iyileşme gözlenmemesi de ön planda MM ilişkili olmadığını düşündürmektedir.

ADPKD ve FMF için ortak nokta, bu iki bozukluk arasında bilinen bir patogenetik ilişki olmamasına rağmen, PKD1 ve MEFV mutasyonlarının meydana geldiği yer olan 16.kromozomdur (16p13.3 bölgesi). FMF açısından, hastamızda AA amiloidoz gelişimi ve dolayısıyla böbrek tutulumu ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğu öne sürülen R202Q varyantı mevcuttur. Diğer bir önemli nokta ise, mevcut komorbiditelerin varlığı bu hastalarda son dönem böbrek hastalığı gelişme süresini kısaltabileceğinden, hastanın böbrek fonksiyonlarındaki bozulmayı yakın takip edilmelidir. Kreatinin yüksekliği (>2 mg/dl) bir CRAB bulgusudur ve smoldering/semptomatik MM'yi ayırt etmek ve tedavi endikasyonunu belirlemek için kullanılır. Bu nedenle hastalar, MM dışındaki olası etiyolojiler hakkında da sorgulanmalıdır. Biz de olgumuzu tek başına böbrek fonksiyonlarını etkileme potansiyeline sahip bu üç bozukluğun nadir bir arada bulunması nedeniyle sunmak istedik.

Anahtar Kelimeler: otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı, kromozom, ailevi akdeniz ateşi, renal, multiple myelom

Kaynaklar

1. Torres VE et al. Autosomal dominant polycystic kidney disease: the last 3 years. Kidney Int. 2009; 76: 149–168.
2. Mandal SK, et al.An unusual association of autosomal polycystic kidney disease and multiple myeloma. BMJ Case Rep. 2014; 2014: bcr2013201637.
3. Bozgeyik E, et al. Next-generation screening of a panel of genes associated with periodic fever syndromes in patients with Familial Mediterranean Fever and their clinical characteristics. Genomics 2020;112:2755-2762.
4. Grosbois B,et al. Familial multiple myeloma: report of fifteen families. Br J Haematol. 1999;105:768–770.
5. Leung N, et al. Myeloma-related kidney disease. Adv Chronic Kidney Dis.2014;21:36-47.
6. Rajkumar SV. Updated Diagnostic Criteria and Staging System for Multiple Myeloma. Am SocClinOncolEduc Book. 2016;35: e418-23.
7. Torres VE,et al. Autosomal dominant polycystic kidney disease. Lancet. 2007;369:1287.
8. Heyer CM, et al. Predicted Mutation Strength of Nontruncating PKD1 Mutations Aids Genotype-Phenotype Correlations in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. J Am Soc Nephrol 2016;27:2872-84.
9. Gruberg L,et al. Mapping of the familial Mediterranean fever gene to chromosome 16. Am J Reprod Immunol 1992;28:241-2.
10. Nursal AF, et al. Mutational Spectrum of the MEFV Gene in AA Amyloidosis Associated With Familial Mediterranean Fever. Iran J Kidney Dis 2016;10:107-12.



Şekil 1. Bilateral böbreklerde multiple kistler

Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

P-161 Referans Numarası: 161

AŞIRI YÜKSEK SAYIDA LÖKOSİTOZ İLE BAŞVURAN PLAZMA HÜCRELİ LÖSEMİ OLGUSU

Özge Sönmez[1], Selin Küçükyurt[2], Tuba Özkan Tekin[2], Uygur Tanrıverdi[3], Damla Ortaboz[2], Umut Yılmaz[2], Abdülkadir Erçalışkan[2], Tuğrul Elverdi[2], Ayşe Salihoğlu[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 Nöroloji Anabilim Dalı

Giriş: Plazma hücreli lösemi (PHL) nadir ve saldırgan bir multipl myelom (MM) formudur (MM olgularının %0.5-2'si). Dolaşımda plazma hücrelerinin mutlak değerinin >2000/mm3 veya lökositlerin %20'sinden fazla olması söz konusudur. PHL tanı anında ortaya çıkabileceği gibi MM seyri sırasında da gelişebilir. PHL'de kan dışında diğer organların ekstramedüller

tutulumları da MM'ye oranla daha sık görülmektedir. Burada aşırı yüksek lökosit sayısı ile tanı alan ve kısa sürede merkezi sinir sistemi (MSS) tutulumu gelişen bir vaka sunulmuştur.

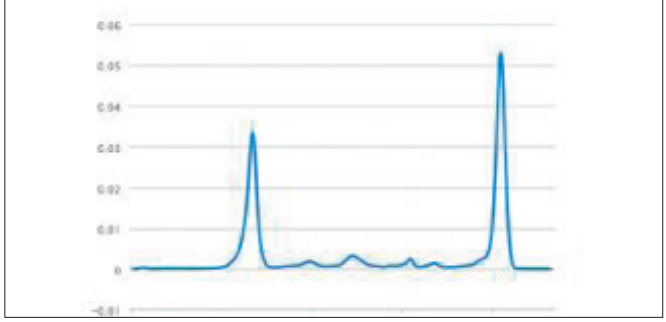
Olgu: Bilinen hipertansiyon ve atrial fibrilasyon tanıları olan 82 yaşında kadın hasta Nisan 2021'de sol kalça ağrısı ve hareket kısıtlılığı şikayetiyle acil servise başvurdu. Sol bacakta kas kuvvetinin 4/5 olması dışında fizik muayene bulgusu bulunmayan hastanın başvuru sırasındaki kan sayımı ve biyokimya test sonuçları Tablo 1'de özetlenmiştir. Çevresel kan yaymasında %70 oranında lenfoplazmositer hücre görüldü (Şekil 1). Çevresel kanın akış sitometrik incelemesinde plazma hücreleri CD38, CD138 ve kappa pozitif, CD20 ve CD56 negatif idi. Pozitron emisyon tomografisi (PET-BT) ile incelemede infradiyafragmatik çok sayıda yüksek hacimli (en geniş yerinde 90x75 mm) hipermetabolik konglomere lenf nodları (SUDmax= 7.43), supradiyafragmatik birkaç adet hipermetabolik lenf nodu (SUDmax= 4.34) izlendi. Kemik iliği biyopsisinde %80 oranında CD38 (+), CD138 (+), CD20 (-) atipik plazma hücresi saptanan hasta IgG/Kappa ISS 3, Durie Salmon evre IIB MM olarak değerlendirildi. İleri yaş ve ek hastalıklarından dolayı bortezomib-deksametazon 2'li tedavisi başlandı. Birinci kür tedavi sonrası parsiyel yanıt elde edildi (Şekil 2). Yürümede dengesizlik gelişmesi üzerine yapılan kranio-spinal manyetik rezonans görüntülemede bilateral serebral hemisfer komşuluğunda durada nodüler yaygın kalınlaşma izlendi (Şekil 3) ve lomber ponksiyonda plazma hücreleri görüldü. Genel durumu hızla kötüleşen hasta ek bir tedavi fırsatı olamadan kaybedildi.

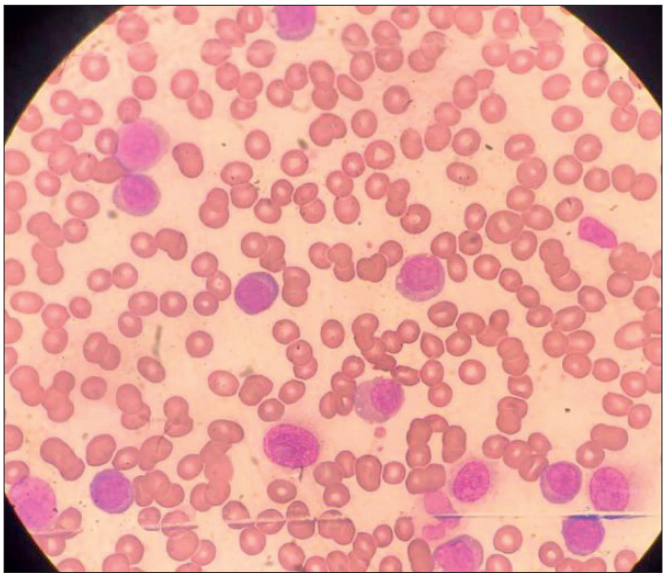
Tartışma: Çok yüksek lökosit sayısı (>50.000/mm3) ile gelen hastaların %1'inden az kısmı PHL tanısı almaktadır. Olgu, çevresel kanda aşırı yüksek sayıda plazma hücrelerinin olması ile dikkat çekici olmuştur. PHL tüm plazma hücre hastalıkları içinde en saldırgan formdur. Tanı anında ve hastalık seyrinde beklendiği üzere ekstramedüller (karın içindeki kitle ve leptomeninks) tutulumlar olguda da saptanmış, litik lezyon görülmemiştir. Akış sitometride PHL'de olabileceği gibi plazma hücrelerinde CD56 negatif bulunmuştur. Trombositopeni (≤100 000 mm3), ileri yaş (≥60) ve periferik kanda ≥20.000 mm3 plazma hücre varlığı kötü prognozla ilişkilidir ve her üçü de olguda bulunmaktadır. Hastada ilk iki tedavi ile kısmi yanıt elde edilmiş iken hastalığın leptomeningeal tutulum yaparak ilerlemesi PHL'nin hızlı yanıt alınan ancak sık ve erken nüks eden seyri ile uyumlu olmuştur. MSS tutulumuna yönelik radyoterapi, intratekal tedavi ve sistemik immünmodulatuvar tedavi seçenekleri uygulanamadan hasta tanının 2. ayında kaybedilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Plazma hücreli lösemi, Lökositoz, Leptomeningeal tutulum

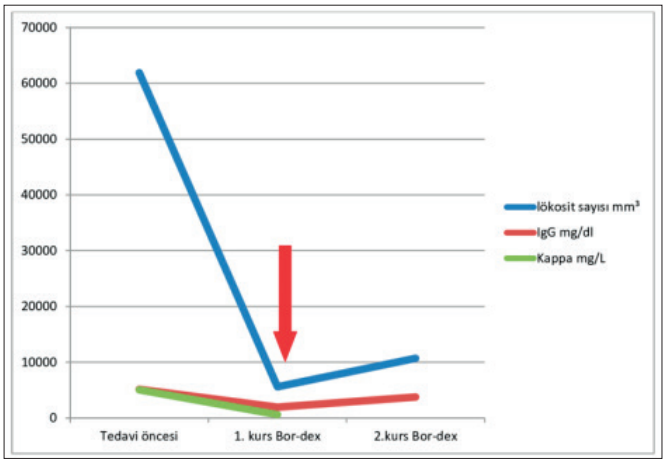
Tablo 1: Hastanın başvuru sırasındaki laboratuvar değerleri ve protein elektroforezi

Parametreler	Değer	Referans Değerler
Hemoglobin	10.5 g/dl	12 – 16 g/dl
Lökosit	61.900/mm^3	4300 – 10.300 mm^3
Trombosit	86.000 mm^3	156.000 – 373.000/mm^3
Kreatinin	3.7 mg/dl	0.5 – 0.9 mg/dl
Kalsiyum	8.4 mg/dl	8.4 – 10.2 mg/dl
Laktat dehidrogenaz	1454 IU/L	< 250 IU/L
Albümin	3.06 gr/dl	3,5 - 5,2 gr/dl
Beta2 mikroglobulin	39.350 µg/mL	800 – 2200 µg/mL
Serum serbest Kappa hafif zincir	5060 mg/L	3.30 – 19.40 mg/L
Serum serbest Lambda hafif zincir	17 mg/L	5.7 – 26.3 mg/L
Kappa / lambda oranı	297.65	0.26 – 1.65
IgG	5147 mg/dl	700 – 1600 mg/dl
IgA	36.9 mg/dl	70 – 400 mg/dl
IgM	9,1 mg/dl	40 – 230 mg/dl

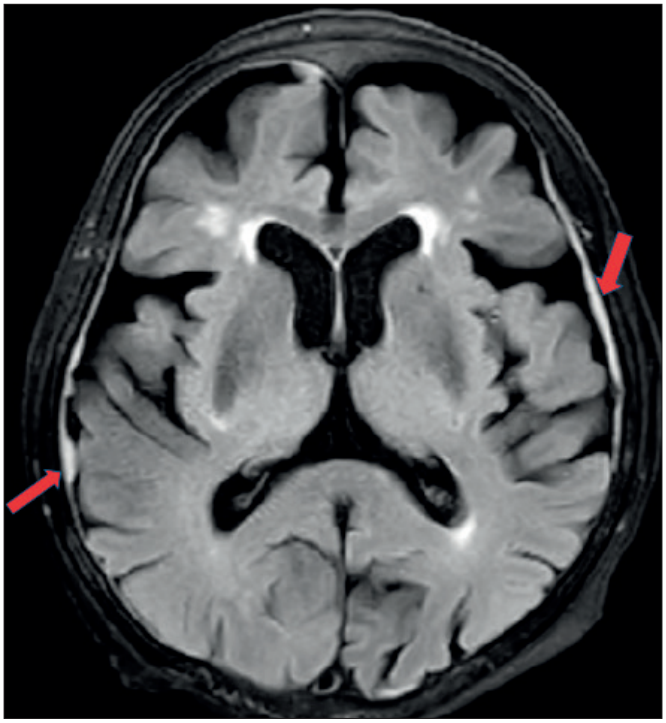




Şekil 1. Çevresel kan yaymasındaki lenfoplazmositer hücreler



Şekil 2. Hastalıkla ilişkili parametrelerin tedavi sonrası seyri



Şekil 3. Manyetik rezonans görüntülemede durada nodüler yaygın kalınlaşma

Kemik İliği Yetersizliği ve Myelodisplastik Sendromlar

P-162 Referans Numarası: 179

GERİATRİK OLGUDA MYELODİSPLASTİK SENDROM VE İMMUN TROMBOSİTOPENİ BERABERLİĞİ

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

Gaziantep Üniversitesi Şahinbey Araştırma ve Uygulama Hastanesi

Giriş: Şiddetli trombositopeni (trombosit sayısı < 30x109/L) myelodisplastik sendrom(MDS) hastalarının %7.1'inde olur (1). Düşük trombosit sayısında, trombosit fonksiyonu bozukluğu sonucu (2), MDS hastalarının %19'unda kanama gelişir(3) ve kanama sonucu ölüm oranları %10-20 dir (4). Myelodisplastik sendrom ile immun trombositopeninin ayrımı oldukça zordur. Biz de myelodisplastik sendrom ve immun trombositopeni tanısı konulan vakamızı sunarak literatüre katkı sunmak istedik.

Olgu: Yüksel G. 83 yaşında kadın hasta, ağustos 2020'de vücutta yaygın kızarıklık ve halsizlik ile acil servise başvurdu. Genel durumu orta-iyi, vitalleri stabil olan hastanın yapılan muayenesinde kol ve bacaklarda yaygın ekimozu mevcuttu. Bakılan tetkiklerinde beyaz küre sayısı 5130/µL, nötrofil 2230/µL, hemoglobin 12.7 gr/dL, trombosit sayısı 12000/µL gelmesi üzerine tarafımıza danışıldı. Prednizolon, aferez trombosit desteği ile platelet 54000 e kadar yükseldi. B12 replasmanı yapıldı. 1 mg/kg/gün prednizolon tedavisi başlandı. B12 ve prednizolon tedavisinin 10. gününde platelet sayısı 4000'e kadar yeniden düştüğü saptandı. Platelet 2000'e yeniden düşünce ekim 2020'de kemik iliği biyopsisi yapıldı. Yapılan kemik iliği biyopsi "megakaryositler hafif artmış, displastik değişiklikler mevcut, blast %1, sellülarite yüzde 65, retiküler lif oranı 1/4" olarak raporlandı. Aspirasyonda da megakaryositlerde displazi, mikromegakaryositler görüldü. Hastaya myelodisplastik sendrom tanısı konuldu. Platelet 2000'e düşmesi üzerine immun trombositopeni ön tanısı ile 1 gr/kg/gün/2 gün IVIG tedavisi verildi. Hastanın trombosit sayısı 278000'e yükseldi. Mart 2021'de hastanın trombosit sayısı 100.000- 210.000 aralığında seyretmektedir.

Sonuç: Myelodisplastik sendrom ve immun trombositopeni birlikteliği pek nadir görülmekle birlikte literatürde, özgül anti-platelet antikorlarla ilişkisi olabileceği öne sürülmüştür (5). Israrlı izole trombositopeni ile gelen ileri yaş grubundaki MDS hastalarında prednizolon tedavisine refrakter immun trombositopeni eşlik edebileceği akılda tutulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: myelodisplastik sendrom, immun trombositopeni

Kaynaklar

1. Gonzalez-Porras JR, Cordoba I, Such E, et al. Prognostic impact of severe thrombocytopenia in low-risk myelodysplastic syndrome. Cancer. 2011;117(24):5529-5537. https://doi.org/10.1002/cncr.26173
2. Zeidman A, Sokolover N, Fradin Z, Cohen A, Redlich O, Mittelman M. Platelet function and its clinical significance in the myelodysplastic syndromes. The Hematology Journal. 2004;5(3):234- 238. https://doi.org/10.1038/sj.thj.6200364
3. Neukirchen J, Blum S, Kuendgen A, et al. Platelet counts and haemorrhagic diathesis in patients with myelodysplastic syndromes. European Journal of Haematology. 2009;83(5):477-482. https://doi.org/10.1111/j.1600-0609.2009.01299.x
4. Kantarjian HM, Giles F, List AF, et al. The Incidence and Impact of thrombocytopenia in Myelodysplastic Syndrome (MDS). Blood. 2006;108(11):2617 LP-2617
5. Hebbar M, Kaplan C, Caulier MT, Wattel E, Morel P, Wetterwald M, Bauters F, Fenaux P: Low incidence of specific anti-platelet antibodies detected by the MAIPA assay in the serum of thrombocytopenic MDS patients and lack of correlation between platelet autoantibodies, platelet lifespan and response to danazol therapy. Br J Haematol 1996;94/1:112– 115

Erişkin Akut Lösemiler

P-163 Referans Numarası: 13

İYİ RİSK GRUBU AML TEDAVİSİ GERÇEKTENDE KOLAYMI?

Duygu Nurdan Avcı, Nurhilal Büyükkurt, Aslı Korur, Mutlu Kasar, Cem Kis, Mahmut Yeral, İlknur Kozanoğlu, Can Boğa, Hakan Özdoğu

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Adana Dr. Turgut Noyan Uygulama ve Araştırma Merkezi

Giriş: Akut myeloid lösemi (AML) heterojen bir hastalıktır. Yaş performans ve komorbidite hastalık ile ilşkili risk faktörleri iken sitogenetik ve moleküler genetik lösemi ile ilişkili en güçlü prognoz faktörleridir. İyi risk grubunda olan hastalarda standart tedavi sonrası tamremisyon elde etme insidansı yüksektir. t(8,21) pozitifliği olan, genç, fit AML tanılı hastamızın tedavisi esnasında yaşanan güçlükleri ve tedavi yönetimimizi sizinle paylaşmak istedik.

Olgu: 25 yaşında t(8,21) pozitif,FLT3 negatif AML M1 tanılı komorbiditesi olmayan erkek hastaya 7+3 (idarubicin) remisyon indüksiyon kemoterapisi uygulandı. Tedavinin 15.gününde covid 19 pnömonisi tanısı konuldu. Solunum yetmezliği,dirençli, ateş, septisemi nedeni ile destek tedavisi ile yoğun bakımda takip edilidi. Konvelesanplasma tedavisi tanının 3.gününde uygulandı. Takipte ateş kontrolü,akut faz reaktanlarında gerileme O2 bağımlılığında azalma ve sitopenide düzelme saptandı. Servis takiplerinde solunum fizyoterapisi uygulandı. 1.konsolidasyon öncesi değerlendirilmede MRD:3x10-4 saptandı. 3gr/m2 HDAC kemoterapisi sorunsuz şekilde uygulandı. iyi risk grubunda olması nedeni ile konsalidasyon tedavisinin 3 küre tamamlanmasına karar verildi. Kontrol MRD negatif olan hastaya 2.kür HDAC tedavisi uygulandı. Takiplerinde febrilnötropeni atağı esnasında sağ ayak bileğinde ağrı,şişlik ısı artışı saptandı. Enfeksıyon ve ortopedı kliniği ile multidisipliner yürütülen tedavide antibiyoterpi altında kontrol mr da osteomyelıt ve apse tesbit edildi. Hastada yürüme güçlüğü ve dirençli ateş yüksekliği ve nötropenisi devam ederken girişimsel radyoloji ile apse drenajı yapıldı. Ateş kontrolü sağlandı. Nötropenisi düzeldikten sonra cerrahi debritman uygulandı. Postophiperbarik O2 tedavisi, ıvantibiyoterapi ve fizik tedavi ile takip edilidi. Arada mrd kontrolleri yapıldı. Mr ve akut faz kontrollerinde iyileşme olduğu görüldükten sonra antibiyotik proflaksisi ile 3.kür HDAC (3mg/m2) tedavisi uygulandı. Kemoterapi protokolleri tamamlanan hastamız tam remisyondatakip edilmektedir. Tüm dünyayayı etkileyen pandemi döneminde hastalar ve bizler tedavi süresince bazı güçlükler yaşamış olup bu deneyimimizi sizler ile paylaşmak istedik.

Sonuç: AML tedavisi yönetiminde hasta ilişkili faktörler; yaş ve performans gibi ayrıca sitogenetik ve moleküler belirteçlerin prognostik önemi olduğu bilinmektedir. Tüm bu durumlarda iyi risk profiline dahil olan hastaların tedavisinde uygulanan yüksek doz kemoterapi ajanlarında sebep olduğu bazı komplikasyonlar görülebilmektedir. Olgumuzda yaşamış olduğumuz bu deneyim her hastanın kendi dinamiği ile yeniden değerlendirlmesi, multidisipliner yaklaşımın, erken ve yerinde müdahalenin önemini göstermiştir.

Anahtar Kelimeler: aml, osteomyelit, covid 19 pnömonisi

İnfeksiyon ve Destek Tedaviler

P-164 Referans Numarası: 310

KAN GRUBUNUN COVID-19'UN SEYRİNE ETKİSİ VAR MI?

Fatma Yılmaz[1], Murat Albayrak[1], Abdülkerim Yıldız[2], Hacer Berna Afacan Öztürk[1], Senem Maral[1], Pınar Akyol[1], Merih Reis Aras[1], Buğra Sağlam[1], Mesut Tığlıoğlu[1]

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

Giriş: Enfeksiyonun seyrini etkileyebilecek öngörücü parametreler, COVID-19 (Coronavirus hastalığı 2019) pandemisinin başlangıcından bu yana ana araştırma konusu olmuştur. Kan gruplarının keşfinden bu yana bunların bulaşıcı hastalıklar üzerindeki etkisi her zaman ilgi çekici olmuştur.

Method: Bu retrospektif çalışma, COVID-19 tanısı konan 140 hasta üzerinde yapıldı. Demografik özellikler, ABO kan grubunu içeren laboratuvar parametreleri, tam kan sayımı (CBC) parametreleri, biyokimyasal testler, sitokin fırtınası parametreleri, hastanede kalış süresi ve son durum (taburculuk veya ölüm) kaydedildi.

Bulgular: Analize alınan 140 hastanın 72'si (%51,4) erkek ve 68'i (%48,6) kadından oluşmaktaydı ve ortalama yaşları 66,3±14,0 yıldı.. Yaş ve cinsiyet, hastanede kalış süresi ve ölüm oranları tüm kan grubu gruplarında benzerdi. Sadece D-dimer değerleri A kan grubunda diğer kan gruplarına göre daha yüksek bulundu.

Tartışma: Gruplar arasında mortalite açısından fark saptanmasa da A kan grubuna sahip COVID-19 hastalarında D-dimer düzeyi istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti. D-dimer düzeylerini enfeksiyonun klinik seyrine

ve dolayısıyla günlük uygulamaya yansıtmak için daha büyük çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Kan Grubu, COVID-19, D-Dimer, Hastanede Kalış Süresi, Mortalite

Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları

P-165 Referans Numarası: 187

ORAK HÜCRELİ ANEMİDE KRİZ YÖNETİMİ; AKUT GÖĞÜS SENDROMU VAKA SUNUMU

Cansu Yazar

Prof. Dr. Cemil Taşçıoğlu Şehir Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği

Giriş: Akut göğüs sendromu (AGS), orak hücreli anemi (OHA) hastalarında radyolojik olarak gösterilmiş konsolidasyon (yeni segmental pulmoner infiltrasyon ile uyumlu) ile birlikte ≥38.5°C ateş, oda havasında SpO2'de >%2 düşüş, interkostal retraksiyon olması/yardımcı solunum kaslarının kullanımı, takipne,göğüs ağrısı, öksürük, wheezing ve ral bulgularından en az birinin olması olarak tanımlanır. Orak hücre hastalığında AGS önde gelen bir mortalite nedenidir. Burada akut göğüs sendromu ve tedaviye yaklaşımı içeren bir olgu sunulması amaçlanmıştır.

Olgu: Bilinen orak hücreli anemi tanılı 29 yaşında erkek hasta iki gündür olan göğüs ve sırt ağrısı şikayetleri ile hastanemiz acil servisine başvurdu. Özgeçmişinde 4 ay önce SARS-CoV-2 PCR pozitifliği mevcut.

Tam kan sayımında: hemoglobin 7.0 g/dL MCV 99.8 fl, lökosit sayısı 18.690/ mm3 nötrofil sayısı 13.500/mm3 ve trombosit sayısı 144.000/ mm3; biyokimyasal parameterlerinde: kreatinin 0.51 mg/dl, üre 14 mg/dl, AST 63 U/L, ALT 30 U/L, CRP 21.8 mg/L, prokalsitonin 0.21 µg/L, troponin T 0.008 µg/L; arter kan gazında: pH:7.40, pCO2:35.7 mmHg, pO2 75.4 mmHg, cHCO3:21.6 mmol/L, sO2 85.3 %olarak saptandı.

Orak hücreli anemi krizi ile dahiliye servisine interne edildi. Tansiyon:122/68 mm Hg nabız:97/dk vücut ısısı :38.1 °C olarak ölçüldü. Yapılan fizik muayenesinde genel durumu orta, bilinci açık, oryante, koopere. Sağ submandibular alanda 0,5x0,5 cm yumuşak kıvamlı hareketli lap ele geldi. Akciğer oskültasyonunda bilateral bazallerde ral duyuldu. Kalp sesleri ritmik, s1 ve s2 doğal ek ses ve üfürüm duyulmadı. Batın muayenesinde hassasiyet yok, defans ve rebound yok olarak değerlendirildi.

Ekg normal sinüs ritminde olup troponin takiplerinde artış gözlenmedi.

İv Hidrasyon ve analjezik tedavi verildi. Semptomatik anemisi, hipoksi ve solunum sıkıntısı olan hastaya eritrosit süspansiyon replasmanı yapıldı.

Toraks bilgisayarlı tomografisinde yeni gelişen pulmoner infiltrasyon ve her iki tarafta yer yer fibroatelektatik değişiklikler izlenmekteydi.

Mevcut bulgularla hastaya akut göğüs sendromu tanısı konuldu.

Solunum sıkıntısı artan ve oda havasında hipoksisi derinleşen hasta 4 gün yoğun bakım ünitesinde yüksek akımlı (high-flow) oksijen terapisi ile takip edildi. Genel durumu düzelen hasta servise devir alındı. Oksijen satürasyonunu %94'ün üzerinde tutacak şekilde aralıklı oksijen desteğine devam edildi. Göğüs fizyoterapisi yapıldı.

Hematolojiye danışıldı.Levofloksasin, hidroksiüre tedavisinin devamı ve ağrı palyasyonu için tramadol verilmesi önerildi. Venöz tromboemboli profilaksisi için enoksaparin başlandı.

OHA'ya bağlı olarak gelişebilen kronik organ hasarları açısından tarama yapıldı. Tetkiklerinde spot idrar albumin/idrar kreatinin oranı 233 mg/g, spot idrar protein/idrar kreatinin oranı 487 mg/g sonuçlandı.

Hidroksiüre 500 mg 1X1, asetilsalisilik asit 100 mg 1x1,Levofloksasin 500 mg 1x1, Folik asit 5 mg 1x1, enoksaparin 40 mg 1x1 ve analjezik tedavi ile poliklinik kontrolü önerilerek taburcu edildi.

Sonuç: AGS tedavisinde yeterli ağrı kontrolünün sağlanması, hipovoleminin önlenmesi için yeterli hidrasyonun yapılması, atipik enfeksiyonları da kapsayacak şekilde geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi başlanması, eritrosit transfüzyonu, yeterli oksijenizasyonun sağlanması düşük molekül ağırlıklı heparin, unfraksiyone heparin veya fondaparinuks ile venöz tromboemboli profilaksisi yapılması önerilmektedir. Hidroksiüre kullanımı akut göğüs sendromu atak sıklığını %50'den fazla azaltır. Bu da aynı zamanda hastanede yatışlarda azalma demektir. Proteinüri saptanan hastalarda da kullanımı önerilmektedir. Ancak hidroksiürenin etkisi uzun dönem kullanımından sonra ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle akut durumların tedavisinden ziyade komplikasyonların önlenmesinde kullanılmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Akut göğüs sendromu, hidroksiüre, orak hücreli anemi

Kaynaklar

1. Rees DC, Williams TN, Gladwin MT. Sickle-cell disease. Lancet. 2010 Dec 11;376(9757):2018-31. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61029-X. Epub 2010 Dec 3. PMID: 21131035.
2. Meier ER. Treatment Options for Sickle Cell Disease. Pediatr Clin North Am. 2018 Jun;65(3):427-443. doi: 10.1016/j.pcl.2018.01.005. PMID: 29803275.
3. Farooq S, Abu Omar M, Salzman GA. Acute chest syndrome in sickle cell disease. Hosp Pract (1995). 2018 Aug;46(3):144-151. doi: 10.1080/21548331.2018.1464363. Epub 2018 Apr 23. PMID: 29648482.
4. Platt OS. Hydroxyurea for the treatment of sickle cell anemia. N Engl J Med. 2008 Mar 27;358(13):1362-9. doi: 10.1056/NEJMct0708272. PMID: 18367739.

Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları

P-166 Referans Numarası: 17

HAFİF HEMOFİLİ A HASTASINDA PROFİLAKSİ (KORUNMA) TEDAVİSİ DENEYİMİ

Mehmet Baysal

Mardin Devlet Hastanesi Hematoloji Bölümü

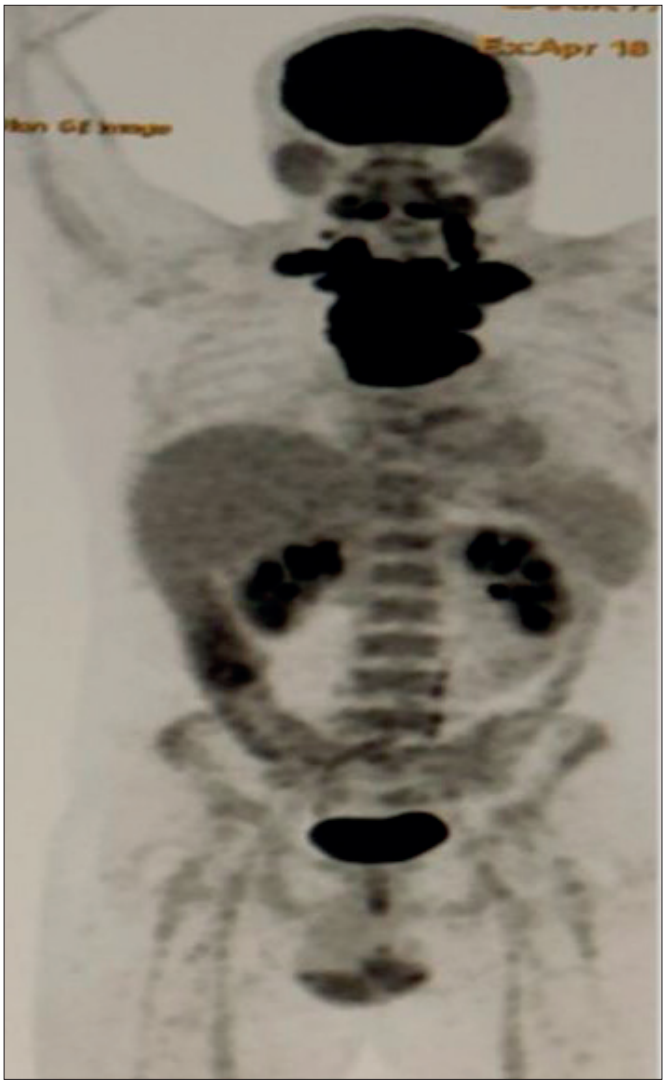
Giriş: Hemofili A (faktör VIII eksikliği), yaklaşık her 5.000 erkek doğumunda bir ortaya çıkmakta ve hemofili olgularının yaklaşık %80 - %85'ini oluşturmaktadır. Hemofili de ki klinik tablo kanamaya yatkınlık olup; kanama belirtilerinin ciddiyeti genellikle pıhtılaşma faktörü eksikliğinin derecesi ile ilişkilidir. Faktör VIII düzeyine göre hemofili hafif, orta ve ağır olarak 3 gruba ayrılmaktadır. Faktör aktivitesi <%1 olan hastalar "ağır hemofili", %1-5 arasında olanlar "orta hemofili" ve >%5 olanlar "hafif hemofili" olarak adlandırılmaktadır. Hafif hemofili hastaları, ciddi bir travma geçirene veya ameliyat olana kadar kanama sorunları yaşamayabilir. Ağır hemofili hastaları en sık eklemlerde, kaslarda ve iç organlarda kanama yaşarlar. Kanamalar, eksik olan faktörün damar yolundan uygulanması ile durdurulabilir. Yerine koyma tedavisi hemofili hastaları için hayati önem taşımaktadır. Ağır ve orta hemofili hastalarında da kanama ataklarını önlemek amacıyla profilaksi uygulaması gündeme gelmiştir. Profilaksi, geleneksel olarak, hemofili A ve B hastalarında eksik olan pıhtılaşma faktörünün damar içine belirli aralıklarla uygulanması olarak adlandırılmaktadır. Profilaksi tanımının odak noktası, eklem kanamalarının önlenmesi ve kas-iskelet sağlığının sürdürülmesi olmuştur. Profilaksinin amacı, şiddetli hemofili (başlangıç FVIII/FIX düzeyi <1 IU/dL [%1]) olan bir kişiyi faktör düzeylerini 1 IU/dL'nin üzerinde tutarak orta veya hafif hemofili düzeylerine gelmesini sağlamak ve kanama ataklarını azaltmaktır. Hafif hemofili hastaların da profilaksi tedavisine ihtiyaç genellikle duyulmamakta ve bu hastalara Türk Hematoloji Derneği tarafından önerilen bir terim olan "kanadıkça"faktör tedavisi uygulanmaktadır.

Olgu sunumu: Hafif Hemofili tanısıyla takip edilmekte olan 68 yaşındaki erkek hasta sağ gluteal bölgede cilde açılan şişlik ve kızarıklık nedeniyle hematoloji servisimize yatırıldı. Hastanın öyküsünde daha öncesinde bir kez hematroz ve bir kez de gluteal apse tedavisi nedeniyle faktör tedavisi ihtiyacı olduğu saptandı. Hastaya yapılan değerlendirmeleri neticesinde sağ gluteal bölgede apse ve hematom saptandı. Hastanın Faktör VIII düzeyi %16 İnhibitör düzeyi ise 0 olarak saptandı. Hastaya kas içi kanama nedeniyle faktör tedavisi planlandı ve 10 gün boyunca 12 saat arayla 25 U/kg dozunda uygulandı. Bu süre zarfında ise apse tedavisi için geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi ile birlikte cerrahi drenaj uygulandı. Hastanın takiplerinde faktör tedavisine doz aralıkları artırılarak devam edildi. Yaklaşık 4 hafta sonra yapılan Ultrasonografide Hematomun kaybolduğu ve apsenin iyileştiği gözlendi. Hastanın daha sonraki takiplerinde sol inguinal bölgede travma öyküsü olmaksızın kanama saptandı. Hastanın kontrol edilen Faktör VIII düzeyi %14 saptandı. Hastaya 25 U/kg dozunda 12 saat arayla kanama tedavisi uygulandı. Hastanın kanama sıklığının artması ve ciddi kas içi kanamalarının olması sebebiyle Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'na endikasyon dışı ilaç başvurusu yapıldı. Alınan onay neticesinde

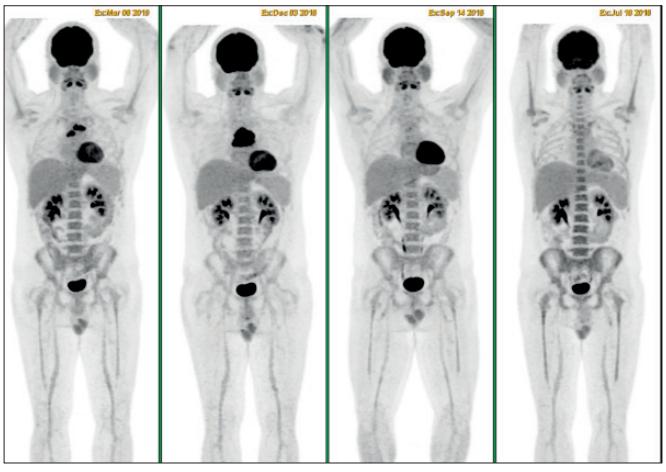
15 U/kg Haftada 3 gün Faktör VIII preparatı ile ikincil koruma tedavisine başlandı. Hastanın takiplerinde kanama ataklarının olmaması üzerine 15 U/kg haftada iki güne düşürüldü. Hasta halen polikliniğimizden kanamasız bir şekilde takip edilmektedir.

Tartışma: Profilaksi yani bir diğer adıyla korunma tedavisi ile ağır hemofili hastalarında kanama sıklıkları azaltılması amaçlanmaktadır. Hafif hemofili hastalarında korunma tedavisi öncelikli olarak önerilen bir tedavi olmayıp; hastanın kanama sıklığı, kanama yeri, kanama şiddeti ve hedef eklemlerine göre bireyselleştirilmiş bir yaklaşım öne çıkmaktadır. Vakamızda Faktör VIII aktivitesi %5'in üzerinde olmasına rağmen kanama sıklığı ve şiddetindeki artış sebebiyle korunma tedavisinin faydalı olabileceğini göstermiş olduk. Bu durum da özellikle hafif ve orta hemofili hastalarında bireyselleştirilmiş yaklaşımın ön plana çıkarılmasının önemine vurgu yapmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Hafif Hemofili, Korunma Tedavisi



Şekil 1.



Şekil 2.

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-167 Referans Numarası: 100

RELAPS-REFRAKTER DBBHL'DE CAR-T CELL DENEYİMİ, OLGU SUNUMU

Serdar Örnek[1], Hakan Kalyon[2], Ebru Pekgüç[1], Deram Büyüktaş[1], Yasemin Bölükbaşı[5], Tülay Tecimer[3], Ümit Üre[2], Ercüment Ovalı[4], Burhan Ferhanoğlu[1]

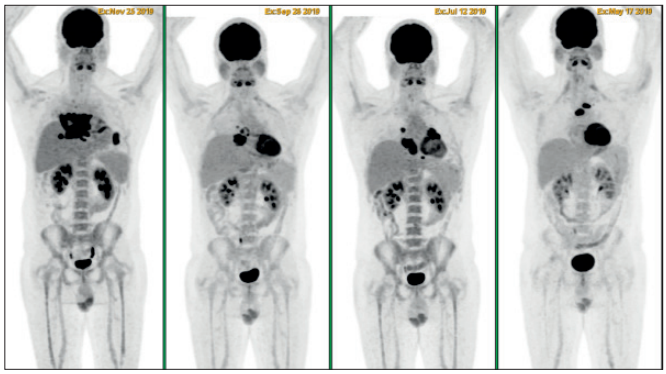
[1]VKV Amerikan Hastanesi Hematoloji
[2]Koç Üniversitesi Hematoloji
[3]Acıbadem Sağlık Grubu Patoloji Laboratuarı
[4]Acıbadem Sağlık Grubu Labcell
[5]Vkv Amerikan Hastanesi Radyasyon Onkolojisi

Özet: Difüz Büyük B Hücreli Lenfomalar (DBBHL), kemo-immunoterapiye iyi yanıt veren ve yaklaşık %60 hastada kür elde edilen B-hücreli lenfoma türüdür. Birinci sıra tedavide çoğunlukla R-CHOP vardır1. Bu tedavilere refrakter kalan olgularda ise tedavi konusunda seçenekler yüz güldürücü değildir. Hastaların yaklaşık %50'si yaş ve komorbiditeleri açısından kök hücre destekli yüksek doz tedaviye uygun olup, bu grupta yer alan hastaların yaklaşık %25-30'unda kür elde edilebilmektedir1-4. Kök hücre nakli sonrası nükslerde prognoz son derece kötüdür. Tedavi seçenekleri içinde CAR-T cell uzun süreli sağ kalım açısından ulaşabilen hastalar için en önemli seçenek olarak karşımıza çıkmaktadır 5-6. Bu olgu ile relaps-refrakter DBBHL tanılı olguda CAR-T cell (chimeric antigen receptor T cell) deneyimimizi paylaşıyoruz.

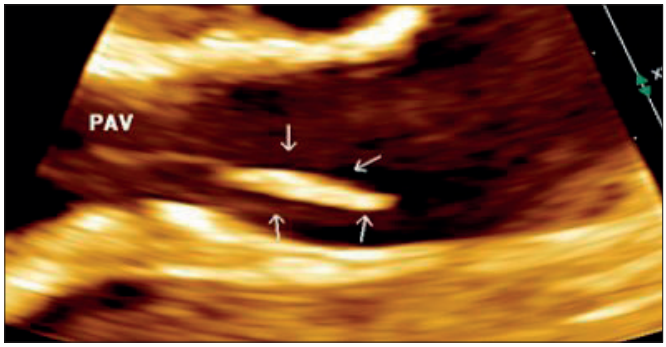
Anahtar Kelimeler: Difüz Büyük B hücreli Lenfoma, CAR-T, relaps, refrakter

Kaynaklar

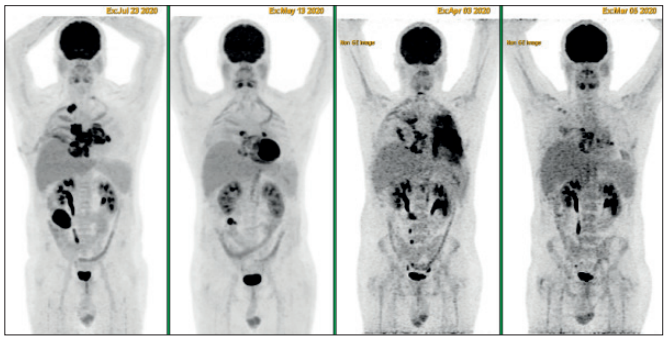
1. Coiffier, B et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. NEJM 2002; 346:235–242
2. Gisselbrecht C, Van Den Neste. How I manage patients with relapsed/refractory diffuse large B cell lymphoma. Br J Haematol. 2018;182: 633–643.
3. Hagberg H, Gisselbrecht C, CORAL Study group, Randomised phase III study of R-ICE versus R-DHAP in relapsed patients with CD20 diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) followed by high-dose therapy and a second randomisation to maintenance treatment with rituximab or not: an update of the CORAL study Ann Oncol 2006;17: Suppl.
4. Michael Crump et al. Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study. Blood 2017; 130: 1800–1808.
5. Locke FL et al. Long-term safety and activity of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma (ZUMA-1): a single-arm, multicentre, phase 1-2 trial Lancet Oncol 2019;20 :31-42.
6. Schuster J et al. Tisagenlecleucel in Adult Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. N Engl J Med 2019; 380:45-56.



Şekil 3.



Şekil 4.



Şekil 5.

İnfeksiyon ve Destek Tedaviler

P-169 Referans Numarası: 32

HEMATOLOJİK MALİGNİTELİ HASTALARDA ASPERGİLLUS LATERAL FLOW TESTİNİN İNVAZİV ASPERGİLLOZ TANISINDAKİ PERFORMANSI

Özlem Alhan Güncü[1], Rabin Saba[2], Zeynep Türe Yüce[3], Mehmet Mücahit Güncü[4], Burak Deveci[5], Hüseyin Nadir Kahveci[3], Asu Fergün Yılmaz[6], Zekaver Odabaşı[1]

[1]Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
[2]Medstar Antalya Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği
[3]Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
[4]Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
[5]Medstar Antalya Hastanesi, Hematoloji Kliniği
[6]Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı

Giriş: İnvaziv aspergilloz (İA), hematolojik maligniteli hastalarda yüksek mortalite ve morbidite ile ilişkilidir. İA tanısında altın standart yöntem, steril bölgeden alınan doku biyopsisi kültüründe Aspergillus spp üretilmesidir, fakat hematoloji hastalarında biyopsi çoğu zaman mümkün olmamaktadır. Galaktomannan (GM) ELISA, GM Lateral Flow ve (1,3)-beta-D-glukan tanıda kullanılan serolojik testlerdir. Aspergillus GM Lateral Flow Testi (LFA), GM ELISA'ya göre daha ucuz olması ve hızlı sonuç vermesiyle İA tanısında 'point of care veya başka bir ifadeyle anlık hızlı tanı'testi olmaya adaydır. Çok merkezli, prospektif çalışmamızda LFA testinin hematoloji hastalarında serum ve bronkoalveolar lavaj (BAL) örneklerindeki performansı değerlendirildi.

Materyal ve Metot: Üç hastanenin hematoloji servislerinde 2019-2021 yılları arasında yatan, hematolojik maligniteli 119 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalardan 122 serum örneği ve 20 hastada seruma ek olarak BAL örneği alındı. Sadece üç hastadan arada en az 1 ay olan 2 farklı epizotları sırasında serum örneği alındı. GM ELISA (Platelia Aspergillus EIA, Bio-Rad®) ve LFA (IMMY®), serum ve BAL numunelerinden çalışıldı. Hastaların akciğer tomografileri nodül, hava-hilal, kavite ve lober konsolidasyon varlığı açısından incelendi. Hastalar 2019 EORTC / MSG rehberine göre 'proven', 'probable' ve 'possible' İA olarak sınıflandırıldı, İA vaka kriterlerine uymayan hastalar 'kontrol'olarak gruplandırıldı. LFA duyarlılık ve özgüllüğü, 0,5-1-1,5 optik dansite indeksi (ODI) cut-off değerlerine göre değerlendirildi. SPSS istatistik programı V22.0 kullanılarak ROC eğri analizi, Sperman korelasyon analizi yapıldı. Çalışmamız için Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onam alındı.

Sonuç: Hastaların hematolojik malignite dağılımı: 45'i AML (%37,8), 13'ü ALL (%10), 29'u lenfoma (%24,3) ve 16'sı multiple myelom (%13,4) olarak tespit edilmiştir. Kemik iliği transplantasyonu yapılan 21 hastanın 11'i allojenik, 10'u otolog ilik nakli hastası idi. Hastaların 58'i (%48,7) profilaktik antifungal kullanırken, bunların 15'i (%12,6) küf etkili antifungal kullanmaktaydı (1 probable, 7 possible, 7 kontrol vaka). EORTC/MSC kriterlerine göre 122 epizottan 4'ü proven, 18'i probable, 60'ı possible, 40'ı kontrol grubuna alındı. Proven ve probable vakaların kontrol grubu ile karşılaştırılması sonucu yapılan ROC analizinde AUC=0,912 (%95CI 0,809-1,0 p<0.001) iken cut-off 0.5 ODI alındığında duyarlılık %81,8 özgüllük ve pozitif prediktif değer (PPV) %100; negatif prediktif değer (NPV) %90,9 bulunmuştur. Proven, probable ve possible vakaların kontrol grubu ile karşılaştırmasında ise ROC analizinde AUC=0,825 (%95CI 0,754-0,897 p<0.001) olup cut-off 0.5 ODI alındığında duyarlılık %42,7 özgüllük ve PPV %100; NPV %46'dır (Tablo-1). Her iki karşılaştırmada da cut-off değeri arttıkça duyarlılık düşerken, 1.5 cut-off değerinde de özgüllükler %100'dür. BAL yapılan 20 hastadan 9 probable vakanın 8'inde (%88,9); 10 possible vakanın 6'sında LFA 0,5 ODI cut-off'unda pozitif saptanmıştır (Tablo-2). Sperman korelasyon analizi sonucuna göre serum GM ELISA ve serum GM LFA arasında anlamlı ve pozitif yönlü orta düzeyde ilişki olduğu belirlenmiştir (r=0,648 p<0.001). Örneklerde ELISA GM ve GM LFA karşılaştırması tablo-3'te özetlenmiştir.

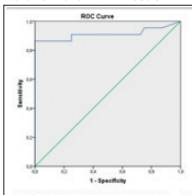
Tartışma: Hematolojik maligniteli hastalarda İA insidans ve mortalitesi, uzun süreli ve ciddi immün sistem baskılanması nedeniyle yüksektir. İA tanısı için biyopsi gerekliliği tanıyı zorlaştırmakta, en sık kullanılan serolojik yöntem olan GM ELISA'nın çalışma süresi ve maliyetinin yüksek olması nedeni ile yeni tanı yöntemlerine ihtiyaç duyulmaktadır. Çalışmamızdaki GM LFA testinin duyarlılık ve özgüllük sonuçları, İA tanısında 'point of care'test olması açısından umut vaat etmektedir.

Anahtar Kelimeler: Anlık hızlı tanı testi, Duyarlılık, EORTC/MSC kriterleri, Galaktomannan, İnvaziv Aspergilloz, Lateral Flow Testi

Kaynaklar

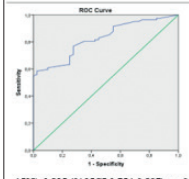
1. Donnelly JP, Chen SC, Kauffman CA, et al. Revision and Update of the Consensus Definitions of Invasive Fungal Disease From the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. Clin Infect Dis. 2020;71(6):1367-1376.
2. Jenks JD, Miceli MH, Prattes J, Mercier T, Hoenigl M. The Aspergillus Lateral Flow Assay for the Diagnosis of Invasive Aspergillosis: an Update [published online ahead of print, 2020 Dec 4]. Curr Fungal Infect Rep. 2020;1-6.
3. Van de Peppel RJ, Visser LG, Dekkers OM, de Boer MGJ. The burden of Invasive Aspergillosis in patients with haematological malignancy: A meta-analysis and systematic review. J Infect. 2018 Jun;76(6):550-562.

Tablo 1: GM LFA testinin cut-off değerlerine göre ROC analizi



Proven (n=4) + Probable (n=18) VS Kontrol (n=40)				
Cut-off	Duyarlılık	Özgüllük	PPV	NPV
0.5 ODI	%81,8	%100	%100	%90,9
1 ODI	%77,3	%100	%100	%88,9
1,5 ODI	%54,5	%100	%100	%80

AUC=0,912 (%95CI 0,809-1,000); p<0.001



Proven (n=4) + Probable (n=18) + Possible (n=60) VS Kontrol (n=40)				
Cut-off	Duyarlılık	Özgüllük	PPV	NPV
0.5 ODI	%42,7	%100	%100	%46
1 ODI	%25,6	%100	%100	%39,6
1,5 ODI	%14,6	%100	%100	%36,4

AUC=0,825 (%95CI 0,754-0,897); p<0.001

N:Hasta sayısı, PPV: pozitif prediktif değer, NPV: negatif prediktif değer

Tablo 2: BAL örneği alınan probable ve possible vakaların LFA pozitiflikleri

BAL Örneği	GM LFA Cut-off		
(probable + possible n=19)	≥0,5 ODI	≥1 ODI	≥1,5 ODI
Probable (n=9)	8/9 (%88,9)	7/9 (%77,8)	3/9 (%33,3)
Possible (n=10)	6/10 (%60)	0/10 (%0)	0/10 (%0)

Tablo 3: Vakaların tüm epizotlarında GM ELİSA ve GM LFA karşılaştırılması

GM LFA cut-off		≥0,5 ODI	≥1 ODI	≥1,5 ODI
		Pozitif	Pozitif	Pozitif
GM ELISA (N=122)	Pozitif (n=17)	17/17 (%100)	17/17 (%100)	12/17 (%70,6)
	Negatif (n=105)	18/105 (%17,1)	4/105 (%3,8)	0/105 (%0)

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-17 Referans Numarası: 388

APLASTİK ANEMİ TEDAVİSİ SONRASI ANAPLASTİK T HÜCRELİ LENFOMA: BİR OLGU SUNUMU

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

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı

Aplastik anemi, periferik kan sitopenisi ve azalmış kemik iliği hematopoetik hücre proliferasyonu ile sonuçlanan nadir ve hayatı tehdit eden bir kemik iliği yetmezliğidir. Aplastik anemi, kalıtsal veya edinilmiş olarak sınıflandırılır. Kalıtsal bir sendrom tanımlanmamışsa AA edinilmiş (aAA) olarak kabul edilir. aAA'nın patofizyolojisi bilinmemektedir, ancak en çok tercih edilen model, genetik olarak duyarlı bir konakçıda hematopoetik kök ve progenitör hücrelerin otoreaktif T hücreler tarafından yıkımına yol açan düzensiz bir bağışıklık sistemi modelidir. Kliniğimizde edinsel aplastik anemi tanısı ile tedavi ettiğimiz, takiplerinde Anaplastik T Hücreli Lenfoma tanısı koyduğumuz bir vaka sunuyoruz.

36 yaşında erkek hasta, perianal fissür nedeniyle operasyon planlanmakta iken lökopeni ve nötropeni nedeniyle tarafımıza yönlendirildi. 1.5 ay sefalosporin ve metronidazol antibiyoterapisi öyküsü olan hastada ilaca bağlı baskılanma düşünüldü. Takiplerinde sitopenisinin devamı nedeniyle kemik iliği biyopsisi yapıldı. Sellülarite %10-20 bazı alanlarda %5 in altında izlendi. Hastaya G-CSF başlandı. Yeterli yanıt alınamadı, ikinci kez kemik iliği biyopsisi alınan, patolojisi benzer şekilde raporlanan hastaya aplastik anemi tanısı ile IVIG+ steroid tedavisi verildi. 5 ay steroid+GCSF ile izlem sonrası sitopenileri devam etmekte olup yüksek doz eltrombopag tedavisine geçildi. 2. Ayda sitopenileri tamamen düzeldi, 5. Ayda eltrombopag tedavisi azaltılarak kesildi. Tedavisiz izleminin 2. Ayında Covid-19 enfeksiyonu geçiren hastanın 1 ay sonraki kontrolünde usg ile servikal bölgede 2.5x1.5 cm LAP saptandı. Eksizyonel biyopsi patoloji sonucu ALK negatif Anaplastik T Hücreli Lenfoma olarak raporlandı. Hastaya CHOEP tedavisi başlandı. 2 kür sonunda PET-BT ile değerlendirmede kısmi yanıtlı olup 4 küre tamamlandı. G-CSF ile mobilize edilen hastaya Benda-EAM protokolü ile otolog kök hücre nakli yapıldı. Nakil sonrası 50. Gününde, kliniğimizde belirli aralıklarla izlemdedir.

European Society of Blood and Bone Marrow Transplantation'un 2019 da yaptığı çalışmada, lenfomanın aplastik anemi sonrası, birlikte ve öncesinde ortaya çıktığı nadir durumlar bildirilmekle birlikte, T hücreli lenfoma birlikteliğine rastlanmamıştır (1). Bu açıdan olgumuz önem arz etmektedir.

Anahtar Kelimeler: Aplastik Anemi, T Hücreli Lenfoma

Kaynak

1. Rovó A, Kulasekararaj A, Medinger M, Chevallier P, Ribera JM, Peffault de Latour R, Knol C, Iacobelli S, Kanfer E, Bruno B, Maury S, Quarello P, Koh MBC, Schouten H, Blau IW, Tichelli A, Hill A, Risitano A, Passweg J, Marsh J, Dreger P, Dufour C; Severe Aplastic Anaemia Working Party of the EBMT. Association of aplastic anaemia and lymphoma: a report from the severe aplastic anaemia working party of the European Society of Blood and Bone Marrow Transplantation. Br J Haematol. 2019 Jan;184(2):294-298. doi: 10.1111/bjh.15074. Epub 2017 Dec 19. PMID: 29265360.

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-18 Referans Numarası: 403

TRANSVERS MYELİT ARDINDAN PRİMER MSS LENFOMA TANISI ALAN OLGU

Damla Ortaboz[1], Alihan Özay[2], Selin Küçükyurt[1], Tuba Özkan Tekin[1], Umut Yılmaz[1], Abdülkadir Erçalışkan[1], Tuğrul Elverdi[1], Ayşe Salihoğlu[1]

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

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

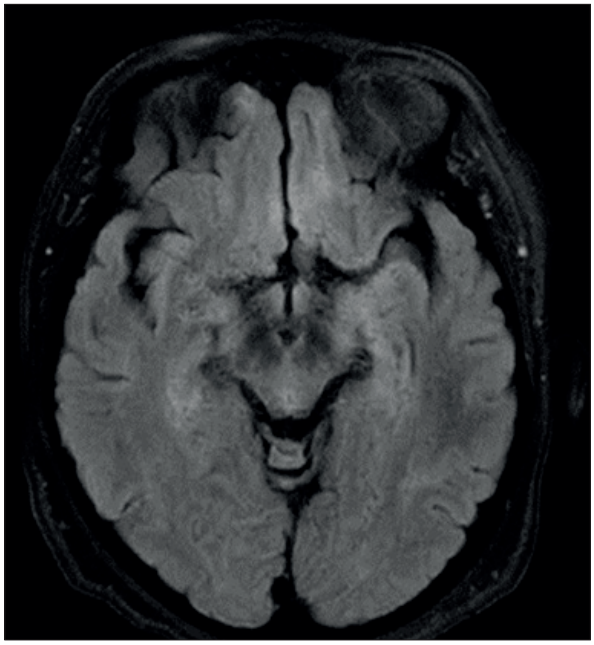
Giriş: Transvers myelit medulla spinalisin akut veya subakut bir inflamatuvar hastalığıdır. Motor ve sensoriyel anormallikler ile bağırsak ve mesane fonksiyonlarının bozuklukları söz konusudur. Sıklıkla idiyopatik olsa da hematolojik malignitelerle ilişkili olabilir. Primer merkezi sinir sistemi lenfoması (MSS) Hodgkin dışı lenfomaların %1-3'ünü oluşturmaktadır. Burada klinik ve radyolojik prezentasyonu transvers myelit tanısı koyduran ve takiplerde transvers myelit için deksametazon tedavisi altında iken primer MSS lenfoma tanısı alan bir hasta ele alındı.

Olgu: Tip 2 diyabetes mellitus, hipertansiyon, opere larinks kanseri tıbbi öyküsü olan 73 yaşındaki kadın Temmuz 2020'de yürüyememe, idrar ve gaita inkontinansı gelişmesi üzerine tetkik edilirken, spinal MR görüntülemede T2-T6 arası ekspansil kontrast tutulumu gösteren uzun segment lezyon saptanarak transvers myelit olarak değerlendirilerek tedavi planlanmış. Bu tarihte FDG-PET incelemede malignite bulgusu olmayan hastanın BOS total proteini 50mg/dl (15-45), BOS glukoz düzeyi 55mg/dl (74-109) bulunmuş, BOS sitolojik analizde hücre görülmemişti. Oligoklonal band negatif saptanmıştı. BOS IGG endeksi 0.39 (normal) bulunmuş, serum viral panelde; HTLV 1-2, HIV 1-2, HSV-CMV IGM, TBC PCR, romatolojik belirteçler negatif saptanmış, Anti MOG, NMO (Aquaporın 4), paraneoplastik panel, otoimmun ensefalit mozaik antikorları (NMDA-AMPA R1 R2- CASPR – LGI-GABA), ACE negatif, kraniyal difüzyon MR'da patoloji saptanmadı(Şekil 1). Kraniyal BT'de sol frontalde 21x18 mm düzgün sınırlı kalsifiye menengiom dışında bulgu saptanmamış. Yedi gün İV metilprednizolon sonrası yanıt olmayınca 3 defa plazmafereze alınmış.Tabutculuk sonrası torakal vertebra MR'da lezyonda gerileme olduğu görülmüştü (Şekil 2). Ekim 2020'de sebat eden idrar inkontinansı yürüme güçlüğü şikayetlerine görmede bozulma, konfüzyon eklenince hastaneye başvuran hastanın kraniyal MR görüntülemesinde sol bazal ganglia anteriorda 41x38 mm boyutlu düzensiz konturlu çevresinde parankimal ödem olan kapsula interna ön arka cruslarını, putamen, globus, nukleus kaudatusu tutan subtalamik alana ve kontrlateral hemisfere uzanan lezyon görülmüş (Şekil 3). Transvers myelit geçmişi olan hastanın spinal MR incelemesinde T2 hiperintens lezyon sekel lezyon olarak değerlendirilmiş. Yeni gelişen lezyonun patolojik incelemesi T hakimiyetinde karma T ve B lenfoid hücreler görüldü, siklin d1 (-), EBER (-), c-myc %10-15 + ve ki67 proliferasyon indexi > %80 olarak raporlanan hasta hematoloji servisine yatırıldı. PET incelemede başka bir tutulum saptanmayan hastaya primer MSS lenfoma tanısı ile tedavi başlandı. 2 kurs yüksek doz MTX (3.5gr/m2) ve 375mg/m2 Rituximab sonrası kontrol görüntülemede regresyon görüldü. Febril nötropeniden geçen hasta septik tabloya girmeden izlendi. Üçüncü kursta önceki tedaviye tiyotepa da eklendi (30mg/m2). Tedavi sonrası O2 saturasyonunda düşüş, dispne

gelişen hastanın toraks tomografisinde buzlu cam görünümü saptandı. Covid pcr negatif hastada ilk planda metotreksat ile ilişkili akciğer toksisitesi düşünüldü ve metilprednizolon tedavisi başlandı. Takiplerinde kliniği düzeldi. Üç kurs sonunda PET incelemede tama yakın regresyon fakat kraniyal MR'da minimal regresyon görüldü. Konsolidasyon amaçlı Radyasyon Onkolojisi ile konsulte edilen hastanın yaşı ve performansı göz önüne alınarak ışın tedavisi uygun görülmedi. Tedavi sonundaki MR'da önceki MR ile karşılaştırıldığında regresyon mevcuttu (Şekil 4).

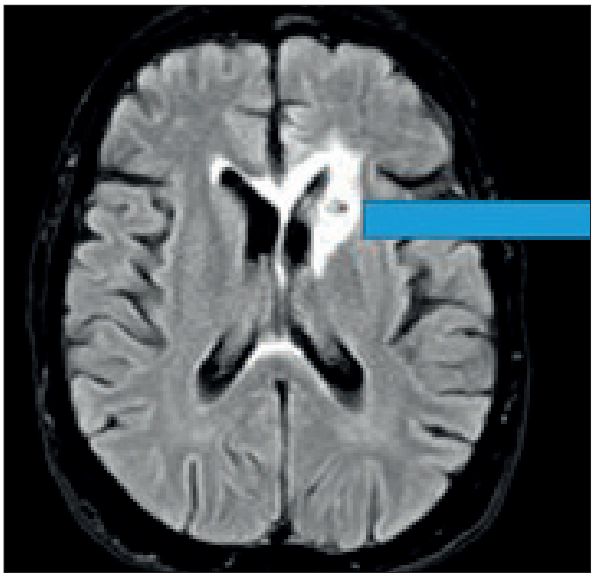
Tartışma: Primer merkezi sinir sistemi lenfoması erken tanının önemli olduğu saldırgan bir lenfomadır. Olguda transvers myelit tanısından aylar sonra primer MSS lenfoma ortaya çıkmıştır. Lenfadenopati olmaksızın da lenfoma ortaya çıkabilir. Transvers myelit için başlanan kortikosteroid tedavisi doku tanısını güçleştirebilir. Açıklanamayan nörolojik semptomlarda özellikle standart tedavilere yanıt iyi değilse DLBCL ayırıcı tanıda olmalıdır, bu hastalar yakından takip edilmelidir.

Anahtar Kelimeler: transvers miyelit, primer mss lenfoma

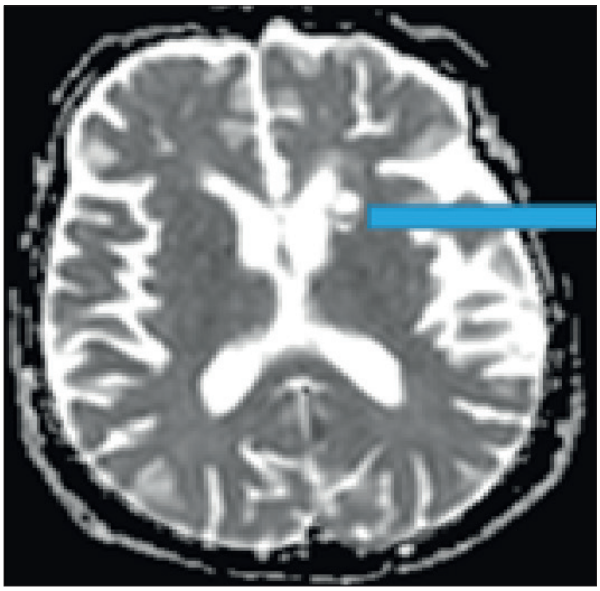


Şekil 1. Transvers miyelit sırasındaki kranyal MR görüntülemesinde yer kaplayan lezyon yok

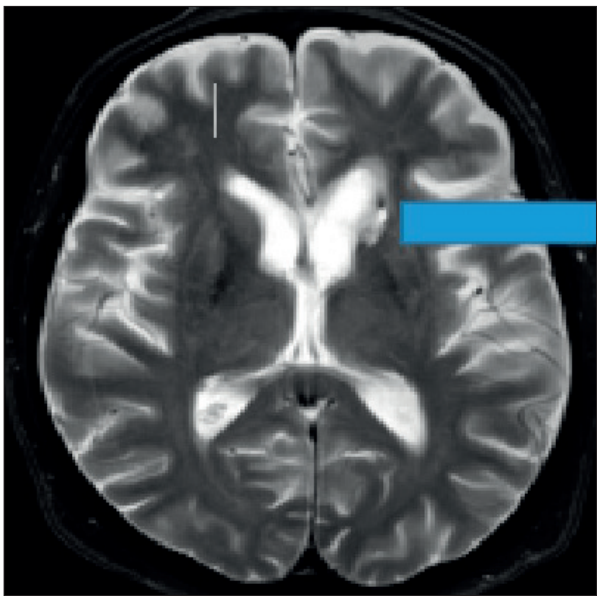
Şekil 2. Torakal vertebra Mr'da lezyonda gerileme mevcut



Şekil 3. kognitif şikayetlerle ilk geliş, Ekim 2020 nucleus caudatus MR incelemede t2 flair'da kontrast artışı



Şekil 4. taburculuk sonrası kontrastlı MR incelemede kontrast tutulumunda azalma



Şekil 5. haziran 2021 stabil hastalık

Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-19 Referans Numarası: 300

RELAPS-REFRAKTER DİFFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMA-BACAK TİPİ OLGUSUNUN VENETOCLAX İLE BAŞARILI TEDAVİSİ

Büşra Yumak[1], Gökhan Pektaş[2]

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

Giriş: Primer kutanöz diffüz büyük B hücreli lenfoma-bacak tipi (DBBHL-BT), kutanöz lenfomaların nadir görülen bir alt tipidir. Tümörler genellikle bir bacak üzerinde bulunurlar. Genellikle yaşlı hastalarda görülür ve olumsuz prognoza sahiptir (1,2). Literatürde çeşitli histolojik paternler bildirilmiştir (3,4). Topikal-intralezyonel ilaçlar, radyoterapi, kemoterapi ve cerrahi eksizyon tedavi seçeneklerindendir (5,6).

Olgu: 75 yaşında erkek hasta sol diz altında hızla büyüyen ülsere-nodüler lezyonlar nedeniyle hematoloji polikliniğimize başvurdu. Anamnezde sol diz ekstansör yüzde görülen 5 cm çapta lezyonların 5 aydır mevcut olduğu ve kaşıntı ile birlikte seyrettiği öğrenildi. B semptomları yoktu ve organomegali saptanmadı. Yapılan tüm laboratuvar testleri normal aralıkta saptandı. Lezyondan yapılan biyopside CD20 ile diffüz sitoplazmik boyama, bcl2 pozitif ve MUM-1 ekspresyonu %50-55 civarında saptandı. CD5 ile zayıf boyanma, CD3, CD30, bcl-6, CD10, CD23 ve siklin D1 negatif, Ki67 proliferasyon indeksi %60-65 olarak tespit edilmesi üzerine hastaya primer kutanöz büyük b hücreli lenfoma tanısı konuldu. PET-BT'de sadece lezyonda tutulum saptandı.

Hastaya R-CHOP rejimi uygulandı. Makroskopik iyileşme görülmesi üzerine ara değerlendirme için bakılan PET-BT'de tam remisyonda olduğu görülmesi üzerine hastanın tedavisi 6 küre tamamlandı. Tedavisi sonrası 1. ayında aynı bölgede yeni oluşan lezyonlar erken nüks olarak değerlendirildi. Hastaya radyoterapi planlandı. Lezyona yönelik yapılan radyoterapiden yanıt alınamaması üzerine hastaya 2 kür R-DHAB rejimi uygulanması sonucu tam remisyon elde edilerek otolog kök hücre nakli yapıldı. Nakil sonrası 3. ayda yeniden aynı bölgeden lezyonları gelişen hastanın biyopsi sonucu erken relaps olarak değerlendirildi. Hastaya endikasyon dışı onay alınarak bcl2 inhibitörü olan venetoclax (400 mg) tedavisi başlandı. 2 kür venetoclax tedavisi sonrası makroskopik olarak lezyonun iyileştiği görüldü. Hasta halen venetoclax tedavisi ile tama yakın kısmi remisyon ile takip edilmektedir.

Tartışma: Primer kutanöz B hücreli lenfomalar primer kutanöz lenfomaların yaklaşık olarak %25'ini oluşturur (1, 2). WHO/EOBTC sınıflamasına göre primer kutanöz b hücreli lenfoma; primer kutanöz marjinal zon B hücreli lenfoma, primer kutanöz folikül merkezi ve bacak tipi lenfoma olarak üçe ayrılır (7, 8). DBBHL-BT diğer iki tipe göre daha agresif seyirlidir. Çoğunlukla yaşlı hastalarda görülür (2, 7). Çoğu hastada (%55-%70) nüks vardır ve önemli sayıda vakada (%40) ekstrakutanöz progresyon olabilir.

DBBHL-BT'nin immunohistokimyasal incelemesinde standart B hücre belirteçleri (CD20, Pax-5 ve CD79a), Bcl-6, Bcl-2, MOM-1, FOX-P1, IgM, p63 çoğunlukla pozitiftir. CD10 (germinal merkez işaretleyici) genellikle negatiftir. Bcl-2 negatif olgular leg type dışı primer kutanöz b hücreli lenfomalar olarak kategorize edilir (3).

Soliter ve lokalize lezyonlar halinde, cerrahi ve radyoterapi tedavi seçenekleri olarak tercih edilebilir. Lezyonlar sadece ince plaklardan oluşuyorsa, yüksek konsantrasyonda kortikosteroidlerle topikal tedavi ve intralezyonel olarak interferon alfa veya rituksimabın uygulaması da etkili olarak kullanılabilir (5). Multiple ve semptomatik lezyonlarda sistemik tedaviye ihtiyaç vardır (5, 6). Double hit lenfomalarda yeni bir ajan olan venetoclax ile iyi yanıtlar alınabilmektedir (9). Vaka düzeyinde olan mevcut bilgiler ışığında relaps-refrakter primer kutanöz lenfomaların tedavisinde venetoclaxın bir umut olabileceğini düşündürmektedir (10).

Hastamıza 6 kür R-CHOP rejimi ve tekrar nüks görülmesi üzerine 2 kür R-DHAB rejimi sonrası otolog kök hücre destekli yüksek doz kemoterapi tedavisi verildi. Sonrasında erken relaps saptanması üzerine hastaya endikasyon dışı başvuru yapılarak venetoclax başlanarak remisyon sağlanmıştır. Relaps- refrakter DBBHL-BT'nin tedavisinde venetoclaxın akılda bulundurulması gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Lenfoma, bacak tipi, ülser, venetoclax

Kaynaklar

1. Kempf W et al. Cutaneous lymphomas: an update. Part 2: B-cell lymphomas and related conditions. Am J Dermatopathol 2014;36:197-208.
2. Hope CB et al. Primary cutaneous B-cell lymphomas. Clin Lab Med 2017;37:547-74.
3. Hope CB et al. Semin Diagn Pathol 2017;34:85-98.
4. Plaza JA et al. The histomorphologic spectrum of primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma: A study of 79 cases. Am J Dermatopathol 2011;33:649-55.
5. Nicolay JP et al. Cutaneous B-cell lymphomas-pathogenesis, diagnostic workup, and therapy. J Dtsch Dermatol Ges 2016;14:1207-24.
6. Pedretti S et al. Primary cutaneous non-Hodgkin lymphoma: Results of a retrospective analysis in the light of the recent ILROG guidelines. Tumori 2017 Feb 14:0.
7. Kodama K et al. Primary cutaneous large B-cell lymphomas: clinicopathologic features, classification, and prognostic factors in a large series of patients. Blood 2005;106(7):2491– 7
8. Willemze R et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. Blood 2005;105:3768-85.
9. Morschhauser S et al. Phase II CAVALLI study. Blood 132, 2018 (suppl 1; abstr 782)
10. Walter HS et al. Successful treatment of primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma leg type with single-agent venetoclax. JCO Precis Oncol. 2019;3:1–5.

Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-20 Referans Numarası: 350

VAKA SUNUMU: PRİMER SANTRAL SİNİR SİSTEMİ LENFOMASI TEDAVİSİNDE İBRUTİNİB KULLANIMI

Selda Kahraman[1], Seçkin Çağırgan[2]

[1]Medicana International İzmir Hastanesi-hematoloji Kliniği, İzmir
[2]Medicalpark Izmir Hastanesi, Hematoloji Kliniği, İzmir

Primer Santral Sinir Sistemi lenfoması (PCNSL) büyük B hücreli lenfomalar (DLBCL) alt gurubunda sınıflandırılan nadir bir hastalıktır. Ağırlıklı olarak germinal merkez dışı diffüz büyük B hücresinden köken alır. Tüm primer beyin tümörlerinin yaklaşık %2'sini oluştururlar. Ekstranodal lenfomalar genellikle oldukça radyosensitiftir fakat PCNSL'nın tüm beyin radyoterapisi (RT) ile tedavisinde geçici yantlar alınmıştır. Standart CHOP gibi DLBCL için kullanılan tedaviler kan-beyin bariyerinin zayıf penetrasyonundan dolayı PCNSL için de etkisizdir. Kan beyin bariyerini geçen yüksek doz metotreksat (hmtx), genel sağkalımı uzatır ve PCNSL tedavisinin bel kemiğini oluşturur. Son dönemde bu tedaviye antiCD20 monoklonal antikorların eklenmesi ile (rituksimab) 5 yıllık sağ kalma oranı sadece %29-37 bulunmuştur. Etkinliği artırmak için hmtx tedavisinin yanına vinkristin, prokarbazin, sitarabin, tiotepa, temozolomid gibi ajanlar eklenmiştir. Hiçbir tedavi rejiminin birbirine üstünlüğü gösterilememiştir. Tedavi seçimi büyük ölçüde kurumsal tercihlere bağlıdır.

DLBCL, B-hücre reseptör (BCR) yolu bileşenlerinin düzenlenmesindeki düzensizliklere bağlı gelişir. BCR yolunun önemli bir bileşeni olan Bruton tirozin kinazının (BTK) inhibitörleri geliştirilmektedir. İbrutinib, BCR sinyalinin akış aşamasında BTK'yı geri dönüşümsüz olarak inhibe eder ve günümüzde B hücreli NHL ve KLL tedavisinde kullanılmaktadr.

Biz de 58 yaşında komorbid hastalıkları nedeniyle standart tedavi alamayan RT ve ardından ibrutinib tedavisi ile tam yanıtlı olarak izlenen PCNS lenfomalı bir hastayı sunuyoruz.

Vaka, 58 yaşında erkek hasta Haziran 2020'de sol hemipleji gelişen hastanın çekilen kranial MR'ında sağ talamik kitle tespit edilmiş. (Şekil 1) Kitleden alınan sterotaktik biyopsisi diffüz büyük B hücreli NHL, CD20 pozitif gelen hasta değerlendirildi.

Özgeçmiş; 3 yıl önce küçük hücre dışı akciğer ca (kötü diferansiye adeno ca) neoadjuvan 4 kür gemsitabin-sisplatin tedavisi sonrası sol pneumektomi operasyonu uygulanmış, hasta remisyonda olarak izleniyor.

Fizik bakısında, hasta morbid obez, sol yanda kas gücü 2/6, sol hemiplejik, tekerlekli sandalyede, ECOG 3, solunum sistemi sol yanda solunum sesleri alınamıyor ve operasyon skarı, hepatosplenomegali yok, periferik LAP yok. PTÖ yok,

Çekilen kranial MR'da sağda talamus ön bölümünden superiyora doğru uzanan etrafında vasojenik ödemi olan 5x2.5 cm çapında kitlesel lezyon izlendi. PET-CT de beynin sağ ventrikül komşuluğu boyunca suv max.

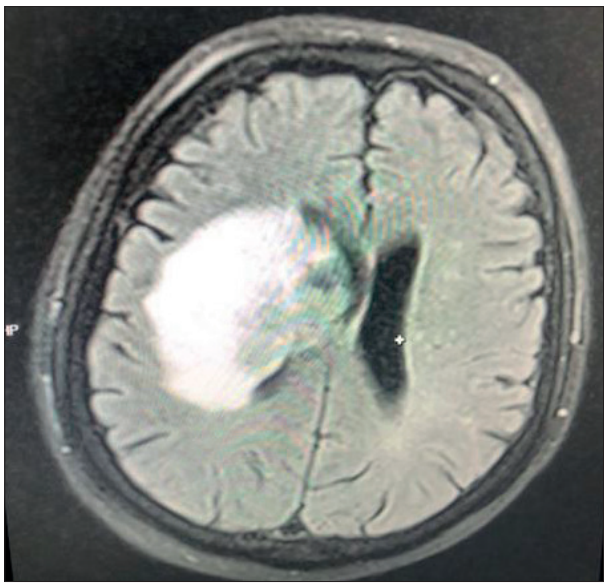
değeri 54 olan kitlesel lezyon mevcut, başka bir patolojik aktivite saptanmadı. Kemik iliği biyopsisinde lenfoma tutulumu izlenmedi.

Laboratuvarında; lökosit 7360/mm3, nötrofil. 4210/mm3, hb.14 gr/dl, htc. %42.4, plt 430000/mm3,,kreatinin 0.7 mg/dl, AST.34 U/L, ALT.25 U/L, ALP. 115 U/L, LDH. 310 U/L

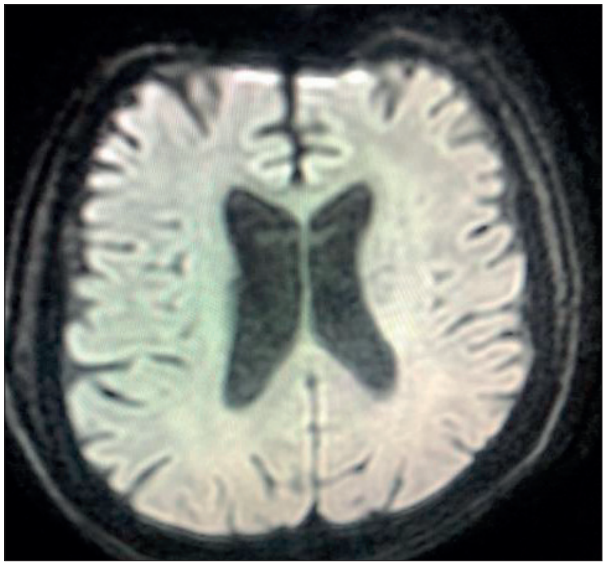
Hastaya toplam 45 gy total SSS ışınlaması yapıldı. RT sonrası hastada ciddi akciğer tutulumunun eşlik ettiği COVID-19 enfeksiyonu gelişti. Tek akciğeri olan ve bu akciğerinde de COVID19 enfeksiyon sekeli bulunan hastaya standart kemoterapi verilemedi, Ekim 2020 tarihinde hastaya endikasyon dışı başvuru ile ibrutiinib 560 mg/gün tedavisi başlandı. Hastada herhangi bir yan etki gelişmedi. Zaman içinde fizik tedavi desteği ile hasta destekli yürüyebiliyor, sol kolunu kullanabiliyor. Tedavinin 3. ayından itibaren yapılan kranial MR görüntülemelerinde kitle lezyonunun tamamen düzeldiği görüldü.(Şekil 2) Hasta 10 aydır ibrutinib tedavisi altında tam yanıt ile tedaviye devam etmektedir.

Tartışma: Komorbiditesi olan yeni tanı yada relaps /refrakter PCNSL için tedavi seçenekleri sınırlıdır ve optimal tedavi konusunda fikir birliği yoktur. Bu nedenle PCNSL için yeni, etkili terapötiklere ihtiyaç vardır. Geri dönüşümsüz BTK inhibitörü olan ibrutinib genel olarak iyi tolere edilmekte ve klinik çalışmalarda umut verici sonuçlar göstermektedir. Standart tedavi alamayan yeni PCNCL yada relaps refrakter hastaların tedavisinde İbrutinib kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler: İbrutinib, Santral Sinir Sistemi lenfoması



Şekil 1. Tanı anı Kranial MR'da sağ talamik kitle



Şekil 2. İbrtinib kullanımı sonrası kranial MR, kitlesel lezyon izlenmedi.

Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-21 Referans Numarası: 380

HEMOFAGOSİTİK SENDROMLA KOMPLİKE OLAN İNTRAVASKÜLER NK/T HÜCRELİ LENFOMA

Selver Yaylamaz[1], Tuba Özkan[2], Şamil Aslan[1], Ahu Senem Demiröz[3], Özce Kutlu[3], Işıl Bavunoğlu[1], Ayşe Salihoğlu[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: İntravasküler lenfoma (İVL) Hodgkin dışı lenfomanın nadir görülen bir alt tipidir. Sıklıkla B lenfositlerinden köken alır (%90). Damar duvarı veya perivasküler yayılım olmaksızın damar lümenine sınırlıdır. İntravasküler NK/T hücreli lenfoma litaratürde az sayıda bildirilmiştir. B hücreli İVL'ye kıyasla NK/T hücreli İVL'de EBV (Epstein barr virüs) enfeksiyonu sık görülür, bu yüzden patogenezde rol oynadığı düşünülmektedir. NK/T hücreli İVL sıklıkla cilt ve MSS tutulumu göstermekle birlikte multisistemik tutulum görülebilir. Lenf nodu tutulumu ya da kitle oluşumu genelde yoktur. Konstitüsyonel semptomlar veya tümörün mikrovasküler obstrüksiyonuna bağlı semptomlar oluşabilir. Nonspesifik semptomlar tanıyı geciktirebilir. Oldukça agresif seyreden ve kötü prognozlu bir lenfomadır. Cilde sınırlı olan veya tek organ tutulumu ile giden NK/T hücreli İVL'ler nispeten daha iyi seyirlidir. Bu hastalığın tedavisi temel olarak CHOP (siklofosfamid, vinkristin, doksorubicin ve prednison) rejimine dayanmaktadır. Bu vakada cilt döküntüleri, hepatosplenomegali, pansitopeni ve hemofagositik sendrom ile prezente olan nadir görülen bir NK/T hücreli İVL vakası sunuyoruz.

Olgu sunumu: Elli üç yaşında kadın hasta, 3 aydır olan iki taraflı alt ekstremitelerde şişlik, halsizlik, uykuya meyil, tüm vücutta yaygın ekimoz ile başvurdu. Tıbbi özgeçmişinde sigmoid adenokanser ve pulmoner tüberküloz öyküsü mevcut. Başvurusunda ateşli, hipotansif, taşikardik ve takipneik olan hastada fizik muayenede hepatosplenomegali, vücutta yaygın eritemli plaklar, geniş ekimoz alanları ve bunların bir kısmında merkezde nekrotik lezyonlar mevcuttu(Şekil 1-2). Lenfadenopati saptanmadı. Nörolojik muayenede letarjik, kooperasyon kısıtlı, konuşmada yavaşlama ve ara ara anlamsız konuşmaları mevcuttu. Hastanın hastane başvurusunda laboratuvar tetkikleri Tablo'da özetlenmiştir. Periferik yaymada atipik hücre görülmedi, seyrek fragmante eritrositler görüldü. Kemik iliği biyopsisinde atipik hücre, blast veya hemofagositoz görülmedi. Hepatosplenomegali görüntülemelerle doğrulandı. Ekimotik cilt lezyonlarından alınan punch biyopsi sonucu derinin ekstranodal NK/T hücreli lenfoması, intravasküler varyant (Şekil 3) ile uyumlu bulundu. Tedavide yaygın damar içi pıhtılaşma tablosunda olan hastaya uygun kan transfüzyonu yapıldı, EBV'ye sekonder hemofagositoz düşünülerek etoposid ve deksametazon tedavisi uygulandı. NK/T hücreli lenfoma tanısı alan hastaya CHOP protokolü uygulandı. Takibinde genel durumu bozulan hasta ikinci tedaviyi almadan klebsiella septisemisinden kaybedildi.

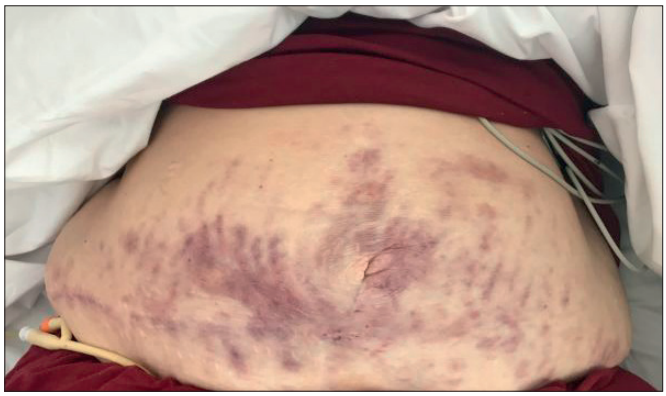
Tartışma: Ekstranodal NK/T hücreli lenfomalar sıklıkla üst solunum yolları ile ilişkili olup, en sık nazal kavite ve çevresinde tutulum görüldüğü için nazal tip adı ile anılır. Nasal bölge dışında deri, yumuşak doku, gastrointestinal sistem ve testislerde görülür. Deri ve santral sinir sisteminde nadir vakalarda intravasküler tutulum bildirilmiştir(1). İntravasküler lenfomalar %90 B lenfositlerinden köken alır. B hücreli İVL, NK/T hücreli İVL'ye göre daha iyi seyirli olmakla birlikte olguların çoğu otopsi sırasında tanı almaktadır(2). NK/T hücreli lenfoma, B hücreli İVL'ye göre EBV ile daha çok ilişkilidir(2,3). Klinik prezentasyon WHO tarafından 2 gruba ayrılmıştır;daha sık deri ve MSS tutulumu içeren klasik batı varyantı ve sıklıkla hemofagositik sendromla ilişkili çoklu organ yetmezliği ile ortaya çıkan asya varyantı. Cilt bulguları, organomegali, pansitopeni, şuur bulanıklılığı ile gelen olguda tanı cilt biyopsisi ile sağlanmıştır. Histolojik olarak gösterilemese de klinik bulgular nedeniyle hastada hemofagositoz tablosu olduğu düşünülmüştür. Hemofagositoza yönelik başlanan Deksametazon ve Etoposid tedavilerini takiben altta yatan intravasküler NK/T lenfoma için CHOP uygulanmış(4);ancak hasta sepsisten kaybedilmiştir. Cilt bulguları ve şuur bulanıklılığı ile gelen,klinik olarak malignitenin ayırıcı tanıya alındığı ancak kitle imajı gösterilemeyen hastalarda bu nadir lenfoma türü de ayırıcı tanıya alınmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Ekstranodal NK/T hücreli lenfoma; İntravasküler varyant; Hemofagositoz; Epstein barr virüs

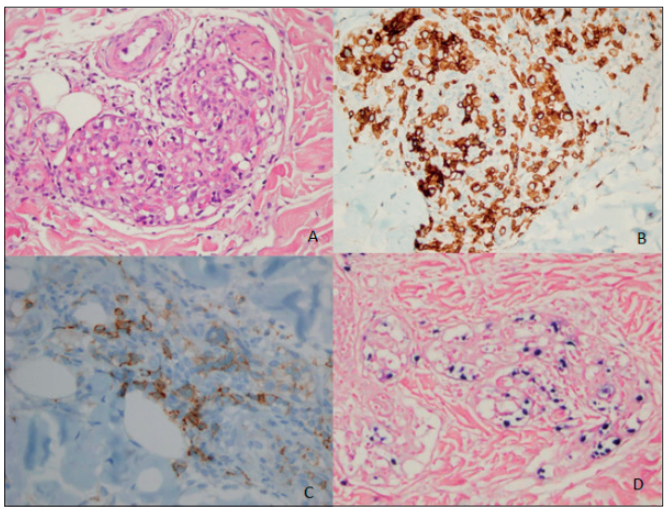
Kaynaklar

1. Swerdlow et al. WHO Classifications of tumours of Haematopoietic and lymphoid tissues. Revised 4th ed. Lyon 2017)
2. Zanelli M, Mengoli MC, Del Sordo R, Cagini A, De Marco L, Simonetti E, Martino G, Zizzo M, Ascani S. Intravascular NK/T-cell lymphoma, Epstein-Barr virus positive with multiorgan involvement: a clinical dilemma. BMC Cancer. 2018 Nov 15;18(1):1115. doi: 10.1186/s12885-018-5001-6. PMID: 30442097; PMCID: PMC6238309.
3. Obara K, Amoh Y. Case of Extranodal Natural Killer/T-Cell Lymphoma, Nasal Type, Presenting With Intravascular Localization of Tumor Cells in Skin Biopsies From Both Plaque and Normal-Appearing Skin: A Case Report and Literature Review. Am J Dermatopathol. 2020 Mar;42(3):196-203. doi: 10.1097/DAD.0000000000001523. PMID: 31567394.
4. Yu H, Ye J, Sheng H, Zhang J, Gao H, Li S, Wang C. Intravascular NK/T-cell lymphoma in the testis: a novel case report and review of the literature. Int J Clin Exp Pathol. 2017 Sep 1;10(9):9793-9797. PMID: 31966864; PMCID: PMC6965952.

Şekil 1.



Şekil 2.



Şekil 3. A. Damar içi trombüs oluşturan atipik hücreler(HEx400), B. CD3x400, C. CD56x400, D. EBERx400

Tablo 1: Laboratuvar tetkikleri

Tetkik	*Sonuç*	*Referans Aralığı*
Lökosit (10^3/µl)	3.1	4.3-10.3
Nötrofil (10^3/µl)	2.8	2.1-6.1
Hemoglobin (g/dl)	7.8	12-16
Trombosit (10^3/µl)	70.1	156-373
Fibrinojen (mg/dl)	96	180-350
D-dimer (mg/l)	5.52	0-0.5
Protrombin zamanı	14.8	
Ferritin (ng/ml)	1631	15-150
Trigliserid (mg/dl)	329	0-200
LDH (IU/l)	574	<250

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-22 Referans Numarası: 51

CHARLSON KOMORBİDİTE İNDEKSİ: DİFFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMADA ETKİN Mİ?

Rafet Eren[2], İstemi Serin[1], Süheyla Keleş[3], Betül Zehra Pirdal[4], Nihal Eren[5], Ali İhsan Gemici[6], Demet Aydın[7], Naciye Demirel[7], Esra Evrim Doğan[7], Osman Yokuş[1]

[1]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği
[2]İstinye Üniversitesi, İç Hastalıkları ve Hematoloji Kliniği, Liv Hospital Ulus
[3]Prof.dr.cemil Taşçıoğlu Eğitim ve Araştıma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği
[4]İstanbul Üniversitesi-cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı
[5]İzmir Çiğli Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği
[6]Bağcılar Medipol Mega Üniversite Hastanesi, Hematoloji Bölümü
[7]Prof.dr.cemil Taşçıoğlu Eğitim ve Araştıma Hastanesi Hematoloji Kliniği

Giriş: Diffüz büyük B hücreli lenfoma (DBBHL) erişkin lenfomaların en sık görülen alt tipidir. İnsidansı yaş ile birlikte artmakta ve tedavisiz oldukça hızlı bir fatal seyir göstermektedir. Hastalar sıklıkla eşlik eden komorbiditeler nedeniyle standart kemoterapi rejimlerini tolere etmekte güçlük yaşamaktadırlar. International Prognostic Index (IPI) non-Hodgkin lenfoma (NHL) risk sınıflaması uzun süredir kullanılmaktadır. Klinik uygulamada, tedaviye bağlı toksisite riskini değerlendirmek ve birden fazla komorbiditesi olan hastalarda sonuçları tahmin etmek için kullanılan bir başka index ise Charlson Komorbidite Indeksidir (CCI). 19 farklı komorbidite göz önüne alınarak hesaplanan CCI, 1987 yılında geliştirilmiş olup, kanser hastalarında yaygın olarak mortalite tahmini için kullanılmaktadır. CCI skoru ve hematolojik maligniteler ile ilgili literatür verisi ise kısıtlıdır. Çalışmamızda amacımız, DLBCL hasta grubunda CCI ve IPI skorlama sistemlerinin etkinliğinin değerlendirilmesidir.

Materyal-Metod: Çalışmaya 2010 -2020 tarihleri arasında DBBHL tanısı almış olan toplam 170 hasta dahil edilmiştir. Hastaların demografik verilerinin (yaş, cinsiyet gibi) yanında, tanı anı body mass indexleri (BMI), LDH düzeyleri (normal-yüksek), evreleri (I-IV), B semptom varlığı, extranodal tutulum (>1 var, yok), ECOG, IPI, CCI skorları, komorbid hastalık varlığı (var, yok) ve first line tedavi yanıtları kaydedildi. Başlangıç verileri ele alınarak IPI ve CCI skorları kay-dedilen hastalar arasında istatistiki analizler gerçekleştirildi.

Sonuçlar: Çalışmaya alınan toplam 170 hastanın medyan yaşı 58 (aralık: 17-84) idi. Hastaların 35'i (%20,6) evre III, 76'sı (%44,7) evre IV hastalığa sahipti. Komorbid hastalığı olan hasta sayısı 91 (%53,5) idi, medyan CCI skoru 4'dü. CCI skorunun artışı; komorbidite varlığı, yüksek ECOG skoru ve ileri yaş ile istatistiksel anlamlı ilişkiye sahipti (p<0,001). CCI puanları 2 olanlar ve 3,4,5,6,7,8, olanlar olarak ikiye ayrılıp takip süreleri karşılaştırıldığında, CCI puanı 2 olan grubun takip süresi, puanı 3,4,5,6,7,8 olan grubun takip süresinden anlamlı olarak yüksek bulundu (p=0,036). CCI puanları 0-2,3-4,5-6,7-8 olarak dört gruba ayrılıp takip süreleri karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark olduğu görülmüştür (p=0,013). Post-hoc testlerde anlamlı far-klılığın CCI puanları 0-2 ile 7-8 olan gruplar arasındaki farklılıktan kaynaklandığı bulunmuştur. Grupların mortaliteleri karşılaştırıldığında ise 0-2 puan grubunun mortalitesi %11,4, 3-4 grubunun mortalitesi %11,3, 5-6 grubunun mortalitesi %21,3, 7-8 grubunun mortalitesi ise %35,3 idi. Grupların mortalite oranları arasında anlamlı fark bulunamadı (p=0,064). IPI ve CCI puanları, hastaların mortalite durumları

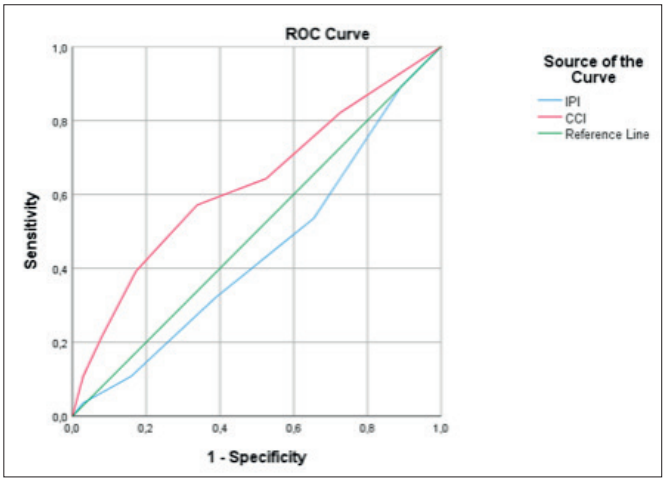
referans alınarak karşılaştırıldığında CCI'nın eğri altında kalan alanı (EAA) 0,628 (0,506-0,749), IPI'nın ise eğri altında kalan alanı 0,445 (0,329-0,561) idi. CCI EAA'si IPI'den daha büyüktü.

Tartışma ve Sonuç: Sonuç olarak çalışmamızda, CCI puanı 0-2 olan grubun takip süresi, puanı 3,4,5,6,7,8 olan grubun takip süresinden anlamlı olarak yüksektir (p=0,036). IPI ve CCI puanları birlikte değerlendirildiğinde ve mortalite referans alınarak karşılaştırıldığında; CCI'nın eğri altında kalan alanı 0,628 (0,506-0,749), IPI'nın ise eğri altında kalan alanı 0,445 (0,329-0,561) idi. CCI EAA'si IPI'den daha büyüktü. Daha geniş hasta popülasyonunda yapılacak çalışmalar ile, CCI etkinliğinin ortaya konulabileceği ve yeni prognositik skorlama sistemlerinin geliştirilebileceği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Charlson Komorbidite İndeksi, Diffüz büyük B hücreli lenfoma, prognoz

Kaynaklar

1. Flowers CR, Sinha R, Vose JM. Improving outcomes for patients with diffuse large B-cell lymphoma. CA Cancer J Clin 2010; 60: 393–408.
2. International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med. 1993;329(14):987-994.
3. Sehn LH, Berry B, Chhanabhai M, et al. The revised International Prognostic Index (R-IPI) is a better predictor of outcome than the stan- dard IPI for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. Blood. 2007; 109(5):1857-1861.
4. Zhou Z, Sehn LH, Rademaker AW, et al. An enhanced International Prognostic Index (NCCN-IPI) for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the rituximab era. Blood. 2014;123(6):837-842.
5. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. J Chronic Dis 1987; 40:373-83.
6. Zelenetz AD, Gordon LI, Abramson JS, Advani RH, Bartlett NL, Caimi PF, Chang JE, Chavez JC, Christian B, Fayad LE, Glenn MJ, Habermann TM, Lee Harris N, Hernandez-Ilizaliturri F, Ka-minski MS, Kelsey CR, Khan N, Krivacic S, LaCasce AS, Mehta A, Nademanee A, Rabinovitch R, Reddy N, Reid E, Roberts KB, Smith SD, Snyder ED, Swinnen LJ, Vose JM, Dwyer MA, Sundar H. NCCN Guidelines Insights: B-Cell Lymphomas, Version 3.2019. J Natl Compr Canc Netw. 2019 Jun 1;17(6):650-661. doi: 10.6004/jnccn.2019.0029.



Şekil 1. IPI- Charlson Komorbidite İndex Karşılaştırması

Pediatrik Akut Lösemiler

P-23 Referans Numarası: 211

ULUSAL HEMATOLOJİ VE TRANSFÜZYON MERKEZİNDE TEDAVİ EDİLEN AKUT LÖSEMİ TANILI HASTALARIMIZIN DEMOGRAFİK İNCELENMESİ:

Sevil Celilova, Şebnem Veliyeva, Gülnare Hacıyeva, Naile Babayeva, Valeh Hüseynov

Bakü Ulusal Hematoloji ve Transfüzyon Merkezi

Giriş: Çocukluk çağı kanserleri görülme sıklığı açısından değerlendirildiğinde ilk sırada lösemiler yer alır (%30-%40). Güncel tedavilerle hastaların yaşam oranları artırılırken, yen etkilerin azaltılması amaçlanmıştır. Son yıllarda yapılan bazı çalışmalarda 5 yıllık sağ kalım oranları %80'ler düzeylerine çekildiği belirtilmiştir.

Amaç: Kliniğimizde akut lösemi tanısıyla kemoterapi alan pediatrik hastalarda uygulanan tedaviler sırasında gelişen komplikasyonlar ve tedavi yanıtını belirlemek amaçıyla retrospektif değerlendirme yapılmıştır.

Gereç ve yöntem: Çalışmada Ocak 2019 yılından ağustos 2021 yılına kadar servisimizde tedavi alan 215 akut lösemi tanılı çocuk hastanın kemoterapi sonuçları retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Bunlardan 190`ı akut lenfoblastik lösemi(ALL), 22`si akut miyeloid lösemi(AML), 2`si bifenotipik lösemi, 1`i kronik myeloid lösemi(KML), 24`ü relaps/refrakter lenfoblastik lösemi tanısı almıştır. Hastaların ortalama yaşı 6.2 yıl, erkek:kız oranı 3:1, ortalama takip süresi 11,3 aydır. Hastalara Moskova-Berlin-2015, ALL-İC-BFM 2009, AML- BFM, Moskova AML-2006, ALL-REZ BFM 2002, ALL-İC Relaps 2016, FLAG, İNTERFANT-06 kemoterapi protokollerine göre tedavi uygulanmıştır.

Bulgular: Hastaların 190'ı(%88) ALL tanısı almıştır. Bu hastaların 166'sı(%87) primer ALL olarak tanı almıştır. Primer ALL tanılı hastalardan %94.2'si B-ALL, %5.1-i T- ALL, 1 hasta Ph poz ALL tanısı almıştır. Primer ALL tanılı hastaların 43 hastadan 34'ü 2021 yılında tanı almış olup remisyonda izlenmekte ve aktif tedavilerine devam edilmektedir, 9 hasta tedavi için dış merkeze başvuru yapmışdır. Hastaların %90'ı(151 hasta) remisyondadır. 6 hasta (%3.6) relaps olmuştur. Dokuz hasta (%4) sepsis nedeniyle kaybedilmiştir.

AML tanılı 22 hastanın hepsi yeni tanı almış, altı hastanın tedavisi 2021 yılında başlanmış olup halen devam etmektedir, 8 hasta remisyonda izlenmektedir. 5 hasta tedavi devamı ve kök hücre nakli amacıyla yurt dışına gönderilmiştir. Üç hasta(%13.6) uzun süren derin nötropeni, sepsis ve multiorgan yetmezliği sonucunda kaybedilmiştir.

Flow sitometri ve genetik incelemeler sonucunda 2 hastada bifenotipik lösemi saptanmıştır, bunlardan biri tanısının 5.gününde sepsis nedeniyle kaybedilmiştir, diğer hastamız ise 1.8 aydır remisyonda izlenmektedir.

KML tanılı 8 aylık 1 hastada genetik test sonuçu BCR-ABL gen mutasyonu saptanmamış olup tedaviye dirençli hiperlökosiroz ve refrakter hastalık nedeni ile kök hücre nakli amacıyla yurtdışına gönderilmiştir.

Relaps/refrakter akut lenfoblastik lösemili 24 hastanın (%11) 20'sinde (%83.3) izole kemik iliği relapsı, 1 hastada (%4.1) santral sinir sistemi (SSS) tutulumu, 3 hastada (%12.5) kemik iliği ve SSS, 2 hastada (%8.3) kemik iliği ve testis tutulumu görülmüştür. Hastalara ALL REZ BFM 2002, ALL RELAPS 2016 ve FLAG İDA protokolleri uygulanmıştır. Uygun kök hücre vericisi bulunamadığından hastaların hiçbirine kök hücre nakli yapılamamıştır.

Hastaların total mortalite oranı 215 hastada %9.7 olarak görülmüştür. Bunlardan 9'u(%45) indüksiyon fazında sepsis nedeni ile erken dönemde kaybedilmiştir. Sekiz hasta(%40) relaps/refrakter hastalık nedeniyle multiorgan yetmezliği ile, bifenotipik lösemi tanılı 1 hasta sepsis nedeni ile kaybedilmiştir. 3 hasta AML tanılı uzun süren derin nötropeni, sepsis ve multiorgan yetmezliği sonucunda kaybedilmiştir.

Sonuç: Merkezimizde izlediğimiz akut lösemi tanılı hastalarımızın sayısı artmaktadır ve son yıllarda çok sayıda yeni almış hastamız olmuştur. Etkinliği fazla, toksisitesi az modifiye protokolleri ve yeni nesil hedefe yönelik ilaçların kullanımı ile tedavi başarımızı ve hastalıksız sağ kalım oranlarımızı artırmayı hedefliyoruz.

Anahtar Kelimeler: lösemi, kanser, ALL, AML.

Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi

P-24 Referans Numarası: 321

EŞ ZAMANLI BAŞVURAN İKİ REFRAKTER TTP VAKASINDA VİNKRİSTİN KULLANIMI

Başak Ünver Koluman, Sibel Hacıoğlu, Gülsüm Akgün Çağlıyan, Veysel Erol

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji

Trombotik trombositopenik purpura (TTP), erken tanı ve tedavi uygulanmadığında mortal seyreden bir hastalıktır. Terapötik plazma değişimini uygulanması ile mortalite %90'dan %10'a inmiştir. Ancak hastaların %40'ı relaps olur ve refrakter hastalık fatal seyredebilir (1). Hastalarda plazmaferez dışında steroid ve rituksimab tedavileri verilebilir. Literatürde az sayıda da olsa vaka düzeyinde ttp'de bir seçenek olarak vinkristinin kullanılabileceği belirtilmektedir.

Biz de plazmaferez, steroid, rituksimab tedavilerine ek olarak vinkristin kullandığımız eş zamanlı hastanemize başvuran iki refrakter ttp vakasını sunmak istedik:

Vaka 1: 50 yaşında kadın hasta bilinç bulanıklığı ile başvurdu. Anemi (9.1 G/dl) ve trombositopenisi (11000 /mm3) olan, periferik yaymada şistositler izlenen hasta ttp öntanısıyla yatırıldı. Adamts 13 düzeyi gönderildi (daha sonra öğrenilen adamts 13 aktivite sonucu: <0.2 Adamts-13 antijen: 0.049 Adamts-13 inhibitör: 62.73 olarak geldi). Plazmik skoru 6 olarak hesaplandı. Plazmafereze ek olarak steroid 1 mg/kg/gün desteği de başlandı. Günlük hemogram, periferik yayma, ldh dahil takipleri yapıldı. Hastanın konfüzyon durumu yavaş yavaş geriledi. Uykuya eğilimi azaldı. Hastada rituksimab tedavisi de başlandı. Hastaya pulse steroid tedavisi olarak üç gün 1 gr metil prednizolon verildi.Bu süreçte plazmafereze devam edildi. Ancak takibinde trombositopenisi yeniden derinleşen hastaya kaplasizumab için endikasyon dışı başvuru yapıldı. Trombosit 71000/mm3 iken 1 ve 4. Gün olmak üzere 1 mg vinkristin verildi. Bundan beş gün sonra trombosit yanıtı alındı (trombosit: 186 000 /mm3 ve 244 000 /mm3).

Vaka 2: 39 yaşında, kadın hasta anemi (9.1 G/dl), trombositopeni (10000 / mm3), ldh yüksekliği ve periferik yaymada şistositler izlenmesi üzerine ttp ön tanısı ile interne edildi. Plazmik skor 7 olarak hesaplandı. Adamts 13 düzeyi gönderildi (daha sonra öğrenilen adamts 13 aktivite sonucu: <0.2 Olarak geldi) hasta plazmafereze alınmaya başlandı. Hastaya ek olarak 1 mg/kg/gün metilprednizolon başlandı. Takibinde hastada nörolojik bulgu olarak tonik klonik tarzda nöbet görüldü ve hastaya haftalık rituksimab tedavisi başlanıldı. Kaplasizumab için endikasyon dışı başvuru yapıldı. Ek olarak üç gün 1 gr metil prednizolon verildi. Pulse steroidin son günü trombosit 11000 /mm3 iken 1 mg vinkristin verildi. Üç gün sonra 1 mg vinkristin tekrarlandı. Ertesi gün trombosit yanıtı alındı (trombosit: 166 000/mm3 ve 198 000 /mm3).

Her iki vakada da plazmaferez, steroid ve rituksimab tedavilerine ek olarak vinkristin eklendi. Elde edilen yanıtı sadece vinkristine yüklemek mümkün olmayabilir. Ancak elde edilen yanıtlar vinkristin açısından ümit vericidir. Literatürde vinkristinin relaps refrakter ttp vakalarında bir seçenek olarak kullanılması ile ilgili az sayıda da olsa vaka serisi mevcuttur (2,3). Etki mekanizması net olarak bilinmemekle birlikte immunsupresyon yaparak tedaviye direnci azalttığı düşünülmektedir (4). Ttp'de vinkristinin kullanımı ile ilgili randomize ve ileri ek çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: TTP, steroid, vinkristin, rituksimab

Kaynaklar

1. Apaydın T, Sadri S, Eşkazan AE, Ar MC, Elverdi T, Başlar Z, Aydın Y, Soysal T. Vincristine as an Adjunct to Therapeutic Plasma Exchange for Thrombotic Thrombocytopenic Purpura: A Single-Institution Experience. Öngören S, Salihoğlu A,
2. Ziman A, Mitri M, Klapper E, Pepkowitz SH, Goldfinger D. Combination vincristine and plasma exchange as initial therapy in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura: one institution's experience and review of the literatüre. Transfusion. 2005 Jan;45(1):41-9.
3. Sayani FA, Abrams CS. How I treat refractory thrombotic thrombocytopenic purpura. Blood. 2015;125:3860–7
4. O'Connor NT, Bruce-Jones P, Hill LF. Vincristine therapy for thrombotic thrombocytopenic purpura. Am J Hematol. 1992;39:234–6

Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

P-25 Referans Numarası: 332

OTOLOG HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ SONRASINDA GÖRÜLEN NADİR KOMLİKASYON: AKUT GRAFT VERSUS HOST HASTALIĞI

Tarık Onur Tiryaki[1], İpek Yönal Hindilerden[1], Dilek Özden Özlük[1], Neslihan Berker[2], Melek Büyük[2], Meliha Nalçacı[1]

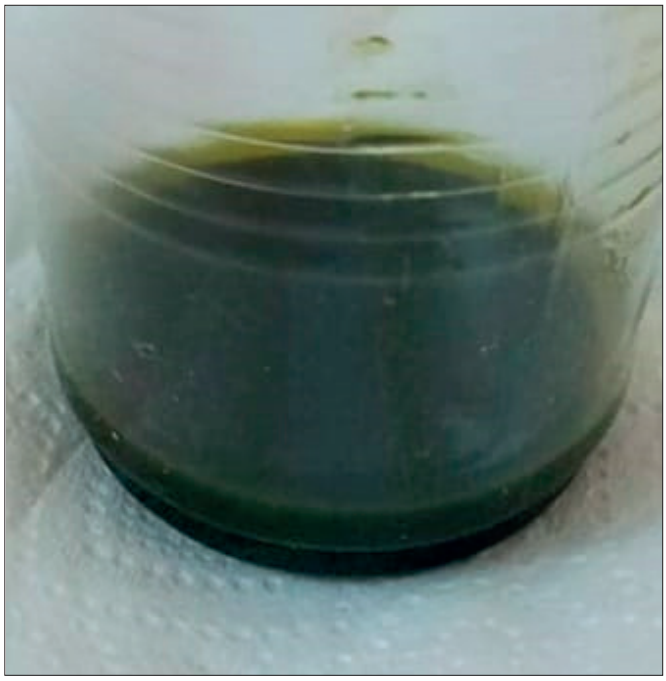
[1]İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı
[2]İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Patoloji Ana Bilim Dalı

Giriş: Otolog hematopoetik kök hücre nakli (OHKN), hematolojik ve hematoloji dışı malignitelerde uygulanabilen bir tedavi modalitesidir. Hematoloji pratiğinde çoğu kez multipl miyelom (MM) ve lenfoma hastalarında kullanılmakta olup, sağkalım avantajı kanıtlanmıştır. OHKN sonrası nadiren Graft versus Host Hastalığı (GvHH) görülebilmektedir. Bu bildiride, MM tanılı hastada, çok iyi kısmi yanıtlı halde OHKN uygulandıktan sonra nadir bir komplikasyon olan gastrointestinal sistem (GİS) tutulumlu akut GvHH gelişiminin paylaşılması hedeflenmiştir.

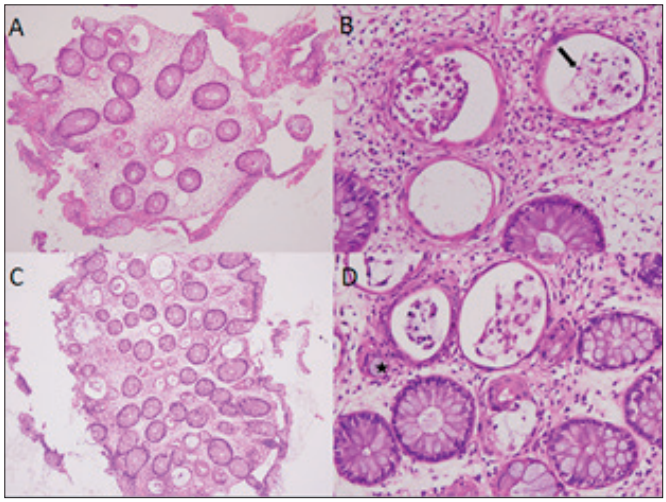
Olgu: 55 yaşında erkek hasta. Yaklaşık beş aydır olan yaygın kemik ağrısı nedeniyle yapılan tetkiklerinde anemi, böbrek yetersizliği ve kemiklerde litik lezyonun eşlik ettiği Kappa monotipili MM tanısı konuldu (R-ISS skor 2). 6 kür bortezomib-siklofosfamid-deksametazon tedavisi ardından çok iyi kısmi yanıt elde edilerek yüksek doz siklofosfamid (4 g/m2) ve G-CSF ile kök hücre mobilizasyonu uygulandı. Melfelan (200 mg/m2) ardından OHKN uygulandı (23 x 106/kg CD34+hücre). Nakil sonrası erken dönemde, febril nötropeni, CMV viremisi ve BK virüs sistiti ile komplike oldu. +9. günde nötrofil engraftmanı, +14.gün trombosit engraftmanı gerçekleşti. Naklin +10.gününden itibaren günde 7-8 kez olan karın ağrısının eşlik ettiği, sulu, çimen yeşili renkte ishal gözlendi (Şekil 1). Engraftman sendromu kriterlerini doldurmadı. Dışkı analizlerinde bir özellik saptanmadı. Kolonoskopik biyopside seyrek apoptotik aktivite artışı, abortif kript yapıları içeren mukoza saptandı (Şekil 2). Dokuda bakılan CMV-DNA negatifti. OHKN sonrasında erken dönem akut GvHH GİS tutulumu olarak değerlendirildi. Ilımlı seyir nedeniyle semptomatik tedavi ile izlendi. Klinik bulgu 7-10 gün içinde spontan azalarak kayboldu.

Tartışma: OHKN sonrasında görülen GvHH, akut veya kronik formda, başlıca cilt ve GİS tutulumu yanı sıra diğer organ tutulumları şeklinde görülebilmektedir. Engraftman sendromunun bir parçası olarak bulunabileceği gibi, nadiren engraftman sendromu ve makroskopik bulgu eşlik etmeksizin GİS tutulumu görülebilmektedir. OHKN sonrasında gelişen GvHH tedavisinde semptomatik yaklaşımın yanı sıra başta steroidler olmak üzere immünsüpresif tedaviler uygulanabilmektedir. Olguların çoğunluğu hafif seyirli ve kendini sınırlayıcı özellikte olup, nadiren ölüme yol açmaktadır. Olgumuzda, kendini sınırlayıcı özellikte, engraftman sendromu ve makroskopik kolonoskopi bulgusunun eşlik etmediği akut GvHH gözlenmiş olup, verilen otoreaktif T hücrelerinin miktarı ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. OHKN sonrası GvHH benzeri klinik bulguları (cilt döküntüsü, dirençli ishal, yeşil renkli dışkılama) olan hastalarda GvHH'nın ayırıcı tanıda yer alması gerektiğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Otolog Hematopoetik Kök Hücre Nakli, Graft versus Host Hastalığı, Oto-GvHH



Şekil 1. Sulu kıvamda, yeşil renkli ishal.



Şekil 2. Çıkan kolon (A-B) ve inen kolon (C-D) biyopsilerinde GVHD ile uyumlu histomorfolojik bulgular (A-B-C-D). Kriptlerde apoptotik aktivite artışı ve kript lümenlerinde apoptotik hücre toplulukları (ok), kript kaybı, abortif kript yapıları (yıldız) (Hematoksilen&Eozin).

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-26 Referans Numarası: 222

YAYGIN LİTİK LEZYONLARA NEDEN OLAN NADİR HASTALIKLAR; İKİ OLGU SUNUMU

Ünal Ataş, Ece Vural, Fadime Nurcan Alhan, Utku Iltar, Orhan Kemal Yücel, Ozan Salim, Levent Ündar

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

Giriş: Multipl litik kemik lezyonları (MLKL) sıklıkla multipl miyelomda görülse de diğer hematolojik ve solid organ maligniteleri ile benign kemik tümörlerinde; hiperparatiroidizm gibi metabolik süreçlerde ve enfeksiyonlarda da görülebildiği bilinmektedir. Bu yazıda iki farklı nadir hastalık nedeniyle yaygın litik kemik lezyonları gelişmiş olan iki olguyu sunmayı amaçladık.

Olgu 1: 52 yaşında bilinen koroner arter hastalığı (KAH), metabolik sendromu, kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan erkek hasta bacak ağrısı ile klinik başvurusunda yapılan manyetik rezonans (MR) incelemede MLKL ve tibiada stres kırığı saptanarak tarafımıza yönlendirildi. Yapılan laboratuvar tetkiklerinde ve kemik iliği incelemelerinde multipl miyelom lehine bulgu saptanmadı. Litik kemik lezyonlarının yaygınlığı için yapılan tümör PET-BT'te her iki tibia proksimal metafizinde, sağ femur distal metafizer alanda litik lezyonlar saptandı. Litik lezyonlardan alınan örnekte Leishmania enfeksiyonu gösterilen hasta Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği'ne yönlendirildi.

Olgu 2: 48 yaşında bilinen KAH, kronik hepatit B, diyabet, hipertrigliseridemi tanıları olan erkek hasta nötropeni nedeniyle hematoloji kliniğine yönlendirildi. İzole nötropeni (1000-1500/mm3) nedeniyle ileri tetkik edilen hastanın laboratuvar parametrelerinde hafif zincir oranının 2,6 (kappa lehine) olması ve idrardaki kappa monoklonal bandı dışında patolojik bulguya rastlanılmadı. Hepatit B nedeniyle yapılan portal venöz doppler ultrasonografisinde dalak 220 mm saptandı, karaciğer görünümü doğal olarak görüldü ve trombüs ya da portal vende genişleme saptanmadı. Splenomegali tetkiki için gönderilen JAK-2 V617F mutasyonu negatif ve Gaucher Hastalığı açısından gönderilen enzim düzeyleri normal saptandı. Açıklanamayan nötropeni nedeniyle yapılan kemik iliğinin akış sitometri ile değerlendirilmesinde %51 oranında CD 19, 20 pozitif ve kappa klonal, CD 5 negatif CD 23 dağınık pozitif B hücre artışı görüldü. Biyopsi de %80 oranında atipik B lenfosit infiltrasyonu ile bunu destekledi. Kemik iliği kromozom ve FISH analizi normal olarak raporlandı. PET BT'de splenik tutulum, kemiklerde yaygın multipl litik lezyon görüldü. Litik lezyonlar için biyopsi planlandı ancak teknik olarak mümkün olmadı. Litik lezyon etiyolojisi netleştirilemeyen ve araştırılan hasta asemptomatik olması nedeniyle izleme alındı. Takipleri sırasında sırt ağrısı gelişen ve T6 vertebrada kırık tespit edilen hastadan operasyon sırasında alınan biyopside splenik marjinal zon lenfoma tutulumu saptandı. Hastaya kardiyak sorunları da göz önünde tutularak antiviral profilaksi eşliğinde R-CVP verilmiştir. 4 kür sonrası tam yanıtlı olarak izlenmekte olup tedavinin 6 küre tamamlanması planlanmıştır.

Tartışma: Kemikte litik lezyonlar sıklıkla multipl miyelomla ilişkilendirse de nadir sebeplerden enfeksiyöz ile bazı endokrinolojik sebepler, depo hastalıkları ve özellikle hematolojik diğer maligniteler de akıldan çıkarılmamalıdır. Bu ön tanılara yönellik ileri tetkiklerde ısrarcı olunmalı ve gerekirse tanısal amaçlı örneklemeden kaçınılmamalıdır.

Anahtar Kelimeler: Litik Lezyon, Leishmania, Splenik Marjinal Zon Lenfoma

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-27 Referans Numarası: 249

EBV POZİTİF MUKOKUTANÖZ ÜLSER

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

Kocaeli Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi

Epstein-Barr virüsü (EBV) pozitif B hücreli lenfoproliferatif bozukluklar, kendi kendini sınırlayan, lokalize hastalıktan agresif lenfomalara kadar ilerleyen geniş bir hastalık spektrumunu içermektedir. WHO 2016'da EBV ilişkili B hücreli lenfomalar, "EBV pozitif diffüz büyük B hücreli lenfoma baska yerde sınıflandırılamayan" ve "EBV pozitif mukokutanöz ülser" ana başlıkları altında incelenmektedir (1). EBV pozitif mukokütonöz ülser insidansının, literatürde sınırlı sayıda bildirilmesinin yanında kendi kendini sınırlayan seyri gözönüne alındığında tahmin edilmesi zordur. Bizde bu vakayı nadir görülen EBV pozitif lenfoproliferatif hastalıklar içinde yer alan mukokütanöz ülserin WHO 2016 güncellenmesinde yeni bir antite olarak B hücre neoplaziler başlığı altında eklenmesine ve sadece immunsupresif kişilerde değil immunekompedan kişilerde de olabileceğine dikkat çekmek amaçlı sunduk.

10 senedir DM tanısı olan, oral antidiyabetik ilaçla şeker regülasyonu sağlanan 79 yaşında erkek hasta 3 aydır devam eden boğazda yanma ağrı ve yutma güçlüğü şikayetleri ile dış merkeze başvurmuş. Hastaya yapılan endoskopide oral kavitede dilde ve hipofarenks arka duvarında yaklaşık 3 cm boyutlu ülsere-vejetan lezyon saptanıp lezyondan biyopsi alınmış (Şekil-1). Patoloji preperatlarının mikroskopik bakısında büyük düzensiz çekirdekli, belirgin tek yada çift nükleuslu, seçilebilir stoplazmalı bir bölümü Reed Sternberg benzeri morfoloji gösteren atipik lenfoid hücreler

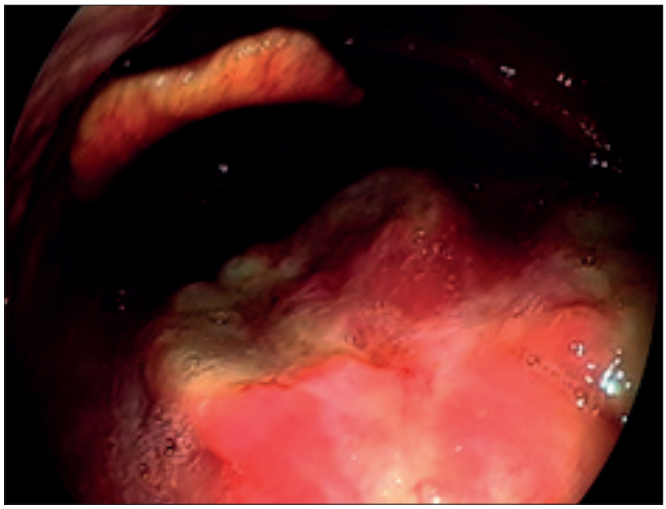
görülmüş. Tariflenen hücrelerin immunohistokimyasal boyamasında CD 20 +, PAX5 +, MUM1 +, OCT2 +, BOB 1 FOKAL +, CD 30 yaygın, bcl 6 hücrelerin bir bölümünde orta kuvvette pozitif, germinal merkezler ise pozitif, bcl 2 ve c-myc negatif, pansitokeratin ve p63 ile yüzey epiteli pozitif boyanmış olup, Ki 67 proliferatif aktivitesi yüksek gözlenmiş. Insitu hibridizasyon yöntemi ile uygulanan EBER hedef hücrelerin tümünde pozitif görülmüş. Patolojik tanı EBV ilişkili lenfoproliferatif hastalıklardan EBV pozitif mukokütanöz ülser olarak düşünülmüş. Hasta kliğimize başvurduğunda boğaz ağrısı yutma güçlüğü devam etmekteydi. Gece terlemesi ve ateşi olmayan hastanın 6 ayda 8 kilo kaybı mevcuttu. FM'de periferik LAP ve organomegali yoktu. Hemogram ve biyokimya normaldi. EBV ilişkili lenfoproliferatif hastaliklar burkit lenfomadan daha selim seyirli EBV pozitif mukokütanöz ülseri içeren geniş bir spektrum olmasından ötürü hastaya sistemik lenfoma ekartasyonu amaçlı PET-CT planlandı. Hastaya çekilen PET-CT'de patolojik FDG tutulumu yoktu. Hastada NSAİİ rağmen devam eden boğaz ağrısının ve yutma güçlüğünün bulunması nedeni ile haftalık 375mg/gün ritüximab tedavisi uygun görüldü. 4 haftalık tedavi sonrasında 3. ayda yapılan kontrolünde hastanın boğaz ağrısının azaldığı, kontrol endoskopide ülser-revejetan kitlenin küçüldüğü görüldü. Tedavi sonrası 6. ay kontrolünde ise hastanın kliği tamamen düzelmiş olup, hastalık progresyonu yoktu.

EBV pozitif mukokütanöz ülser vakalarının en önemli nedenleri immunmodülatör ilacların kullanımına bağlı olmakla birlikte, vakamızda olduğu gibi immun yaşlanma sonucu da görülebilir (2). Tipik olarak yaşlı bireylerde immünosupresyon varlığında ortaya çıkan izole sınırlı ülseratif lezyonların varlığı ile tanı alırlar. En çok orofarenksde görülebildiği gibi ciltte ve gastrointestinal sistemde de görülebilir (3). EBV pozitif mukokutanöz ülser vakalarının çoğu iyi prognozludur, Lezyonların çoğu zaman kendini sınırlayacağı yada hastanın kullanmakta olduğu immünosüpresif tedavilerinin azatilması veya kesilmesi ile lezyonun gerilediği bildirilmektedir (4). Bununla birlikte daha agresif tedavi gerektiren dirençli vakalarda anti CD 20 veya anti CD 30 gibi hedefe yönelik ajanlar ile tedavi, lokal RT cerrahi eksizyon veya R-CHOP gibi sistemik kemoterapi yanıtları oldukça iyidir (5).

Anahtar Kelimeler: EBV pozitif mukokütanöz ülser

Kaynaklar

1. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, revised 4th edition, Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. (Eds), International Agency for Research on Cancer (IARC), Lyon 2017
2. Roberts TK, Chen X, Liao JJ. Diagnostic and therapeutic challenges of EBV-positive mucocutaneous ulcer: a case report and systematic review of the literature. Exp Hematol Oncol. 2015;5:13
3. Swerdlow SH, Quintanilla-Martinez L, Willemze R, Kinney MC. Cutaneous B-cell lymphoproliferative disorders: report of the 2011 Society for Hematopathology/ European Association for Haematopathology workshop. Am J Clin Pathol. 2013; 139: 515-535. 10.1309/AJCPNLC9NC9WTQYY
4. Magalhaes M, Ghorab Z, Morneault J, Akinfolarin J, Bradley G. Age-related Epstein-Barr virus-positive mucocutaneous ulcer: a case report. Clin Case Rep. 2015 Jul;3(7):531-4
5. Giraldo CN. Et al. EBV Positive Mucocutaneous Ulcer,2020 sep 27.In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan.



Şekil 1.

■ Erişkin Akut Lösemiler

P-28 Referans Numarası: 291

T HÜCRELİ AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİ TANILI HASTADA ATRAVMATİK DALAK RÜPTÜRÜ

Gülay Çetin, Ceren Çevik, Ezgi Durna, Volkan Karakuş, Erdal Kurtoğlu

Antalya Eğitim Araştırma Hastanesi

Giriş: Dalak sol üst kadranda yer alan lenfoid bir organdır. Dalak rüptürü sıklıkla travma sonrası görülür. Atravmatik dalak rüptürüne yol açan durumlar ise malignite,inflamasyon, enfeksiyon ve ilaçlardır. 1 39 yaşındaki T hücreli Akut Lenfoblastik Lösemi (T-ALL) tanılı bu vakada spontan dalak rüptürü görülmüştür.

Vaka: Hematoloji servisinde yatmakta olan relaps, refrakter T-ALL tanılı, 39 yaşındaki kadın hasta 1. Kür Nelarabine kemoterapisinin 18. gününde şiddetli karın ağrısı tarifledi. Karın ağrısı sol üst kadrana lokalize olup nefes alıp vermekle ağrı şiddeti artmakla birlikte bulantı eşlik ediyordu. Ateş eşlik etmiyordu. Fizik muayenede sol üst kadranda hassasiyet mevcuttu. Hastanın ağrı şikayeti sonrası görülen tam kan sayımı kontrolünde hemoglobin değerinin 8.1 g/dL'den 5.1 g/dL'ye düştüğü saptandı. Hastanın kontrastlı batın bilgisayarlı tomografisinde perihepatik, perisplenik alanda ve batın alt kadranlarda yaygın serbest sıvı görüldü. Dalak vertikal boyutu 20 cm ölçülmüş olup subkapsüler alanlarda enfarkt-rüptür açısından anlamlı geniş hipodens alanlar ve bu alanların içerisinde büyüğü 1.5 cm çapında hematom alanları izlendi. Takiplerinde hasta hipotansif (TA:80-50 mm/Hg) ve taşikardik (nabız:140/dk) seyretti. İki ünite eritrosit süspansiyonu verildikten sonra genel cerrahi tarafınca hasta acil splenektomiye alındı. Splenektomi sonrası hastanın genel durumu, vital bulguları düzelmiş olup hemoglobin değeri 8.0 g/dL civarı seyretti. Dalak patoloji raporunda bir çok alanda nekroz; CD3(+), CD4(+), CD8(+) Tdt (+) küçük nükleuslu lenfoid hücre infiltrasyonu izlendi. Saptanan morfolojik ve immunhistokimyasal bulgular T hücreli akut lenfoblastik lösemi tutulumuna ikincil dalak rüptürü ile uyumlu bulundu.

Tartışma: Özellikle hematolojik malignitesi bulunan hastalarda akut şiddetli karın ağrısı görülmesi durumunda atravmatik dalak rüptürü mutlaka ayırıcı tanılar arasında yer almalıdır. Dalak rüptürüne erken müdahelenin hayati önemi vardır. Vital bulguları stabil olan hastaya konservatif yaklaşım bir seçenek iken bu vakada olduğu gibi hemodinamik instabilite durumunda acil splenektomi düşünülmelidir.

Anahtar Kelimeler: T hücreli akut lenfoblastik lösemi, atravmatik splenik rüptür

Kaynak

1. Systematic review of atraumatic splenic rupture. Renzulli P, et al. Br J Surg. 2009. PMID: 19787754 Review

■ Erişkin Akut Lösemiler

P-29 Referans Numarası: 294

BLASTİK PLAZMASİTOİD DENDRİTİK HÜCRELİ NEOPLAZM: VAKA SUNUMU

Burcu Altındağ Avcı[1], Seval Akpınar[1], Ayşegül İsal Arslan[2]

[1]Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Hastanesi Hematoloji Bölümü
[2]Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Hastanesi Patoloji Bölümü

Blastik plazmasitoid dendritik hücreli neoplazm (BPDCN), çoğunlukla deri, lenf nodu ve kemik iliği tutulumu ile seyreden, akut löseminin çok nadir ve agresif bir formudur. Kliniğimizde tanı konan ve tedavi edilen bir olgu sunulmuştur. Klinik tablo, tanısal zorluklar ve tedavi yaklaşımındaki özelliklerin ortaya konması amaçlanmıştır.

Klinik sunum

33 yaşında erkek hasta 1 yıl önce sağ lomber, paravertebral alanda yavaş büyüyen, yüzeyden hafif kabarık, sert, hareketsiz cilt ve cilt altını tutan kitle oluşumu ardından 1 ay sonra sağ koltuk altında kitle gelişmesi ile başvurduğu bir merkezde cilt lezyonu ve lenf bezinin eksizyonel biopsisi neticesinde non hodgkin lenfoma patolojik tanısı ile kliniğimize yönlendirilmiştir. Başvuruda kan sayımı normal sınırlar içindeydi (WBC: 4.500/µL; hemoglobin: 14,4 g/dL; trombositler: 192,000/µL). PET CT'de sağ

aksillada çok sayıda FDG tutulumu artmış lenf bezi, sol inguınal ve eksternal iliakta artmış FDG tutulumu olan lenf bezleri, ayrıca sağ tibia proksimalinde 8 cm boyutlu artmış FDG tutulumu olan malign lezyon saptandı. Hastaya kemik iliği aspirasyon ve biyopsisi yapıldı. Kemik iliği aspirasyon yaymasında düzensiz çekirdekli, olgunlaşmamış kromatin yapısına sahip orta büyüklükte blastik hücreler saptandı. Yapılan geniş immünfenotipik analizde myeloid, B ve T hücre markerları negatif, CD4 ve CD56 pozitif saptandı. Deri tutulumu olan hastada bu immünfenotipik bulgularla ön planda blastik plazmositoid dentritik hücreli neoplazm düşünüldü. Hastanın dış merkezde yapılan biopsi blokları hastanemiz patoloji bölümünde yeniden incelendi. Parafin blok doku kesitlerinde, doğal lenfoid çatıyı destrükte eden diffüz, monomorfik orta boyutlu lenfoblast/myeloblast benzeri hücreler saptandı. Yapılan immunohistokimyasal incelemede, lezyon hücrelerinin CD45 (yaygın) pozitif, PAX5 negatif, CD3, CD20, CD10, CD19, CD23, CD5 ve CD15, CD8, CD30, CD79a için negatifti. CD4 ve CD56 pozitif olarak saptandı. Patoloji sonucu da blastik plazmositoid dentritik hücreli neoplazm olarak değerlendirilen hastaya Hyper-CVAD/MA başlandı. Bu tedavi ile remisyon sağlanan hastaya dış merkezde HLA uyumlu bir kız kardeşinden allogenik kök hücre nakli yapıldı. Tam kimerism sağlanan hasta halen remisyonda takip edilmektedir.

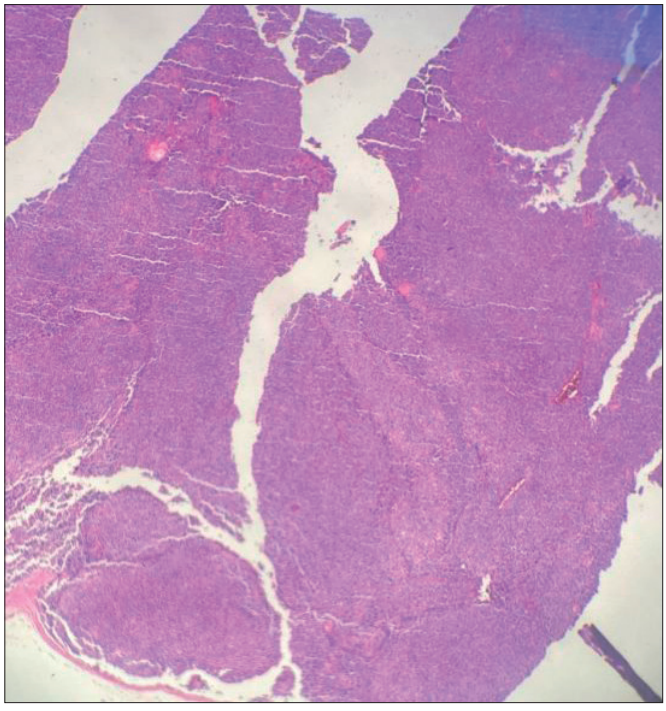
BPDCN, plazmasitoid dendritik hücrelerin öncülerinden türetilen, nadir görülen, klinik olarak agresif bir tümördür. Hematolojik neoplazm vakalarının yaklaşık %0.44'ünü temsil eder. Bu hastalığın nadir olması, kolayca yanlış tanı almasına ve lezyonların başlangıcından kesin tanı alana kadar ortalama 6,2 aylık bir gecikmeye neden olmaktadır. Primer kutanöz tutulumun yüksek sıklığı nedeniyle sıklıkla cilt biyopsilerinden teşhis konulmasına rağmen, hastalığın ilerlemesi ve lösemik yayılımı, BPDCN'nin doğal sürecinin bir parçasıdır. AML, ALL, Non-Hodgkin lenfoma ve miyelodisplastik sendrom için kullanılan kemoterapi rejimleri BPDCN'yi tedavi etmek için kullanılabilir. CR elde edilenlerde relaps oranı yüksek ve genel sağkalım oranı oldukça zayıftır, Allojenik transplantasyon, uygun olanlar için uzun süreli remisyon ve olası tedavi şansı sağlar.

Bizim vakamız da, BPDCN'nin tipik klinik, patolojik özelliklerini ve agresif doğal seyrini göstermektedir. Şu anda kök hücre nakli, uzun vadeli hastalık kontrolü için umut vaadetmektedir. Durumun nadirliği göz önünde bulundurulduğunda nüks oranlarının azaltılmasına yönelik tedavi bileşenlerine yeni moleküllerin eklenmesinin etkinliği açık değildir.

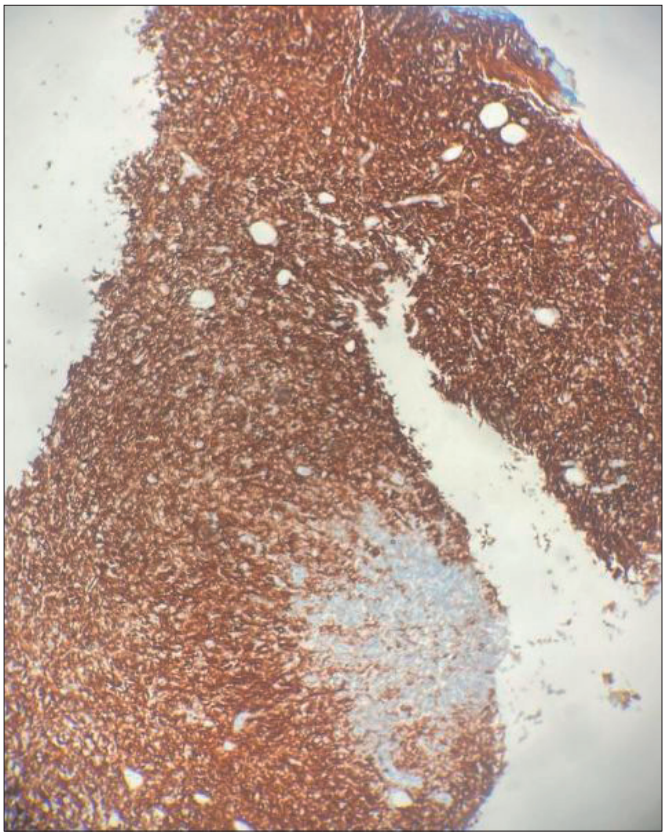
Anahtar Kelimeler: CD56 Antijen / metabolizması, Lenfoma, T-Hücresi, Periferik / patoloji, Öncü Hücre Lenfoblastik Lösemi-Lenfoma / patoloji

Kaynak

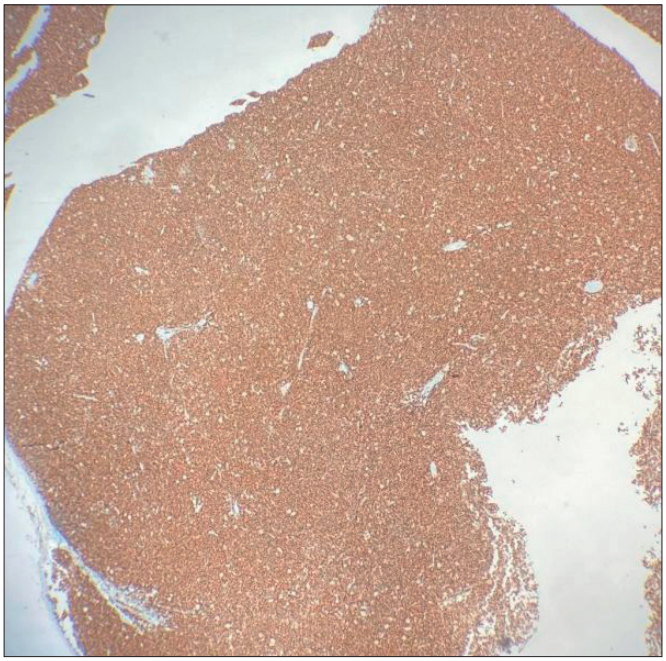
1. Blastik plazmasitoid dendritik hücreli neoplazm hastalarını nasıl teşhis ve tedavi etmeliyiz? 2019 Aralık 23;3(24):4238-4251. doi: 10.1182/bloodadvances.2019000647.



Şekil 1. Hemotoksilen eozinx50

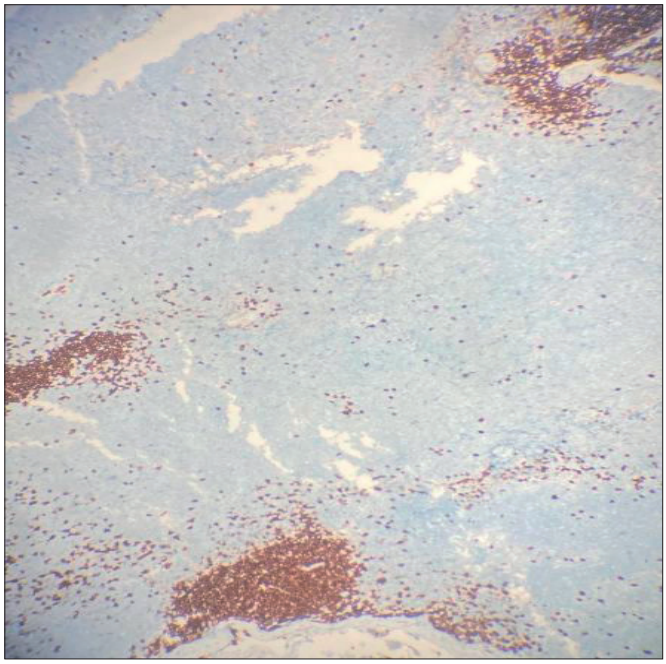


Şekil 2. CD56 X100



Şekil 3. Bcl-2x50

Şekil 4. CD3 X50



Şekil 5. CD20 X100

Şekil 6. Cilt Lezyonu

Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar

P-30 Referans Numarası: 313

KRONİK LENFOSİTER LÖSEMİ - ESANSİYEL TROMBOSİTOZ BİRLİKTELİĞİ: OLGU SUNUMU

Mehmet Sönmez, Merve Kestane, Emre Aksu, Ceyda Özçelik Şengöz, Osman Akıdan

Karadeniz Teknik Üniversitesi Farabi Hastanesi

Kronik lenfositer lösemi (KLL), matur monoklonal B lenfositlerin proliferasyonu ile karakterize kronik lenfoproliferatif, esansiyel trombositoz (ET) ise JAK2, CALR, MPL mutasyonu ile seyreden kronik myeloproliferatif bir hastalıktır. Farklı patogeneze sahip olan bu iki hastalığın birlikteliği oldukca nadir izlenmektedir. Bu olguda sunumunda KLL, ET birlikteliği olan vaka tartışıldı (1-2).

55 yaşında erkek hasta 2019 yılında yeni başlayan hipertansiyon için yapılan tetkilerinde lenfositoz ve trombositoz saptanması üzerine kliniğimize yönlendiriliyor. Fizik muayenede organomegali saptanmayan hastanın yapılan tetkiklerde Hemoglobin:15.2g/dL, Lökosit: 9.19x103/µL (Lenfosit 4.16 x103/µL), Trombosit: 566 x103/µL saptanıyor. Periferik yaymada %62 lenfosit, smear cell ve artmış trombositler izleniyor. Akım sitometrik değerlendirmede periferik kan lenfositlerinde CD5, CD19, CD20, C23, CD25 ve CD99 ekspresyonu mevcuttu. Kemik iliği biopsisinde CD5, CD20, CD23 pozitif olgun görünümlü lenfosit infiltrasyonu ile birlikte, sayıca artmış ve hiperlobule megakaryositler varlığı KLL -ET birlikteliğini desteklemekteydi. Sitogenetik değerlendirmede JAK2 V617F pozitif saptandı. İlave konvansiyonel ve moleküler sitogenetik anomali saptanmayan hasta, RAİ evre 0 olarak kabul edilerek B semptomu ve tromboz öyküsü olmadığından 100mg/gün asetilsalisilik asid tedavisi ile takibe alındı.

KLL-ET birlikteliği nadir görülen bir durum olduğundan, bu vakada olduğu gibi KLL tanılı hastalarda gelişebilen reaktif trombositozun sebat etmesi durumunda ES birlikteliği açısından dikkatli olunmalıdır. Aynı zamanda ES-ET birlikteliğinde KLL'de tedavi endikasyonu olan takip sürecinde gelişen trombositopeni, daha nadir izlenebileceğinden tedavi kararı verirken trombositopeni dışı tedavi endikasyonlarını dikkatli değerlendirmek gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: KLL, ET,

Kaynaklar

1. Rozman C,Montserrat E.Chronic lymphocytic leukemia.N Engl J Med.1995;333:1052-1057
2. Falchi L, Kantarjian HM, Verstovsek S. Assessing the thrombotic risk of patients with essential thrombocythemia in the genomic era. Leukemia. 2017 Sep;31(9):1845-1854.

Tablo 1:

Tarih	*Lökosit*	*Lenfosit*	*Trombosit*
19.10.2015	7930	4160	363000
08.03.2017	7730	4690	521000
05.01.2018	8750	6000	504000
07.03.2018	10080	6570	566000
27.12.2018	12130	8470	543000
10.01.2019	12290	8530	467000
05.02.2019	10520	6540	567000
13.03.2019	9190	5910	615000

Erişkin Akut Lösemiler

P-31 Referans Numarası: 299

MYELOİD SARKOM: NADİR BİR OLGU SUNUMU

Ömer Candar, Fahir Özkalemkaş, Vildan Özkocaman

Bursa Uludağ Üniversitesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı; Hematoloji Bilim Dalı

Giriş: Hematolojik malignensiler bazen ekstramedüller olarak yumuşak doku kitlesi şeklinde ortaya çıkabilirler ve miyeloid sarkom olarak adlandırılırlar. Miyeloid sarkom izole yada çoğunlukla akut miyeloid lösemi(AML), miyeloproliferatif neoplazm(MPN), miyelodisplastik sendrom(MDS), MPN/MDS, yada blastik faz kronik miyeloid lösemi (KML) ile birlikte görülebilir[1]. Myeloid sarkom (MS), aynı zamanda granülositik sarkom olarak bilinir. Dünya sağlık örgütü MS'i kemik iliği haricinde miyeloblastlar tarafından oluşturulan kitle olarak tanımlar[2]. MS erkeklerde daha fazla görülür. Herhangi bir yaşta ve vücudun herhangi bir bölümünde ortaya çıkabilir. En fazla lenf nodu, deri ve yumuşak doku, testislerde, kemikte, peritonda ve gastrointestinal alanda görülürler[3,4,5]. Biz de burada 40 yaşında nazal konka hipertropisi nedeni ile opere olan ve MS tanısı konulan nadir bir vakamızı sunmak istedik.

Olgu sunumu: Bilinen kronik hastalığı olmayan 40 yaş kadın hasta, 2005 yılında AML M5 tanısı konulmuş ve verilen tedaviler sonucunda remisyonda kabul edilip ilaçsız takip edilmiştir. Yıllık kontrollerine gelen hastanın burunda tıkanıklık yüzde şişme şikayeti olunca dış merkezde Kulak Burun Boğaz bölümüne başvurmuş. Nazal konka hipertropisi olan hasta opere edilmiş. Alınan numunenin patoloji sonucu miyeloid sarkom olarak raporlanmış(Resim1). Sitopenileri veya lökositozu olmayan hastanın bakılan periferik yaymasında, kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisinde blastik infiltrasyon görülmedi.

Hastanın çekilen PET/CT görüntülesinde sol nazal kavitede ve sol servikal zincirde iki adet büyüğü 21 mm olan lenf bezlerinde malignite düzeyinde metabolik aktivite artışı izlenmiştir şeklinde rapor edildi. Hasta izole MS olarak kabul edildi ve servise yatışı yapıldı. Hastaya 7 gün sitozin arabinozid 100/mg/m2/gün ve 3 gün idarubisin 12/mg/m2/gün kemoterapisi verildi. Çekilen kontrol PET/CT tama yakın metabolik regresyon saptanan hastaya 1. konsolidasyon kemoterapisi ve 5 kür intratekal 15mg metotreksat + 40mg sitozin arabinozid tedavisi verildi. Hastanın HLA doku uyumlu kardeşi olmadığından dış merkezde akraba dışı allojenik kemik iliği nakli yapıldı. Nakil sonrası 5. Ayında olan hastanın progresyonsuz takibi devam etmektedir.

Tartışma: MS yumuşak doku veya kemikte atipik miyeloid veya monositik blast hücrelerinin varlığında meydana gelen ekstramedüller bir tümörü tanımlamak için kullanılan terimdir. MS, daha önce AML tanısı almış veya önceden tedavi almamış hastalarda lösemik relaps belirtisi olarak veya de novo olarak ortaya çıkabilir[6].

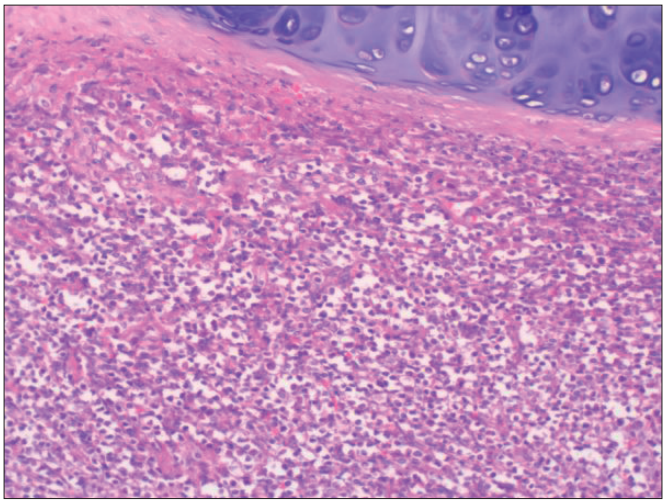
Herhangi bir bölgedeki MS, önceden var olan AML'li hastalarda %2.5-9.1 arasında bildirilen bir insidansla nadir bir durumdur[7]. MS genellikle diğer malignensiler ile karışır. Bunlara örnek olarak; lenfoma, liposarkom, Ewing sarkomu söylenebilinir[8,9].

Herhangi bir MS de hasta semptomatolojisi hastalığın bulunduğu konuma göre değişebilir. Bu olgu sunumunda hasta nefes darlığı ve yüzde şişme şikayetleri ile kulak burun boğaz bölümüne başvurmuştu. Hastanın klinik görünümü ile MS arasında zamansal ve nedensel bir ilişki ancak histopatoloji ve immünohistokimya nazal konkada atipik miyelomonositik blastların varlığını doğruladığında kurulabilmiştir. Yayınlanan literatürlerde nazal konka tutulumu olan MS vakalarına rastlanmamıştır. MS tedavisinde ortak bir konsensus bulunmamakla beraber izole MS veya AML ile birliktelik gösteren MS tedavisinde konvansiyonel AML tedavi protokolleri önerilen rejimlerdir. 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: Miyeloid sarkom, AML, Prognoz

Kaynaklar

1. Wilson CS, Medeiros LJ. Extramedullary Manifestations of Myeloid Neoplasms. Am J Clin Pathol 2015;144:219-239.
2. Campo E, Swerdlow SH, Harris NL, Jaffe ES. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. Blood 2011;117:5019-5032.
3. Neiman RS, Barcos M, Berard C, Bonner H, Rydell RE, Bennett JM. Granulocytic sarcoma: a clinicopathologic study of 61 biopsied cases. Cancer 1981;48:1426-1437.
4. Campidelli C, Agostinelli C, Stitson R, Pileri SA. Myeloid sarcoma: extramedullary manifestation of myeloid disorders. Am J Clin Pathol 2009;132:426-437.
5. Kawamoto K, Miyoshi H, Yoshida N, Takizawa J, Ohshima K. Clinicopathological, Cytogenetic, and Prognostic Analysis of 131 Myeloid Sarcoma Patients. Am J Surg Pathol 2016;40:1473-1483.
6. Bain EE, Rothman I, Lin L. De novo myeloid sarcoma in a 4-month-old infant: a case report and review of the literature. J Cutan Pathol 2013;40:321-325.
7. Hu X, Shahab I, Lieberman IH. Spinal Myeloid Sarcoma "Chloroma" Presenting as Cervical Radiculopathy: Case Report. Global Spine J 2015;5:241-246.
8. Byrd JC, Edenfield WJ, Shields DJ. Extramedullary myeloid cell tumors in acute nonlymphocytic leukemia: a clinical review. J Clin Oncol 1995;13:1800-1816.
9. Cankaya H, Ugras S, Dilek I. Head and neck granulocytic sarcoma with acute myeloid leukemia: three rare cases. Ear Nose Throat J 2001;80:224-226, 228-229.



Şekil 1. Neoplastik hücre infiltrasyonu (Nazal konka)

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-32 Referans Numarası: 328

YAŞLI DİFFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMA HASTALARININ RETROSPEKTİF ANALİZİ: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Hakan Kalyon[1], Mustafa Cem Bülbül[2], Elif Birtaş Ateşoğlu[1], Emre Osmanbaşoğlu[1], Ümit Barbaros Üre[1], Olga Meltem Akay[1]

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

Giriş: Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma (DBBHL) tüm non-Hodgkinlenfomaların(NHL) yaklaşık %30'nu oluşturmaktadır ve en sık görülen NHL alt-tipidir. Medyan tanı yaşı 66'dır. Ancak, ilerleyen yaş ile beraber hastaların komorbiditeleri ve performans durumları nedeniyle alabildikleri tedaviler ve tedavi toleransları sınırlanmaktadır.

Amaç: Merkezimizde 65 yaş ve üzeri DBBHL tanısı alan hastaları retrospektif olarak değerlendirmeyi amaçladık.

Metod: Merkezimizde 2016-2020 yılları arasında DBBHL tanısı almış 65 yaş ve üzeri 21 hastanın sonuçlarını retrospektif olarak inceledik.Bir hasta 2016 yılında tanı alırken, diğer 20 hastaya 2018 ve sonrasında tanı konmuştu.

Bulgular: Hastaların medyan yaşı 76 (65-87) olarak bulundu. Hastaların %76,2'i (16 hasta) kadın, %23,8'i (5 hasta) erkek idi. Altı hastada (%28,6) germinal merkezli DBBHL (GCB), 8 hastada (%38,1) germinal merkez-dışı (non-GCB) DBBHL tanısı konurken, 7 hastada (%33,3) alt-tip belirlenememişti. Dört hastada(%19) evre 1, 2 hastada (%9,5) evre 2, 3 hastada (%14,3) evre 3, 12 hastada (%57,1) evre 4 DBBHL tanısı konmuştu. On beş hastada (%71,4) en az 1 ekstranodal tutulum tespit edilirken, 2 veya daha fazla ekstranodal tutulum alanı olan hasta sayısı 7 (%33,3) olarak bulundu. Hastaların medyan IPI skoru 3 (2-5), medyan NCCN-IPI skoru 5 (3-7) olarak hesaplandı. Hastaların %21,1'i IPI düşük-orta risk grubunda, %78,9'u IPI yüksek-orta ya da yüksek risk grubunda olarak tespit edildi. NCCN-IPI risk gruplarına göre sınıflandırıldığında hastaların %10,5'i düşük-orta, %89,5'i yüksek-orta ya da yüksek risk grubunda olarak tespit edildi.Medyan 10 ay (1-55 ay) takip edilen hastalardan, 18 hasta ilk tedavi olarak antrasiklin bazlı R-CHOP kemoterapisi alırken, bu 18 hastanın 4 tanesi indirgenmiş dozda R-mini-CHOP olarak tedavi almıştı. İki hasta antrasiklin içermeyen R-CEOP tedavisi alırken, 1 hasta da gemsitabin bazlı R-GDP tedavisi aldı. Sekiz hasta ikinci basamak tedavi, 5 hasta üçüncü basamak tedavi aldı. Hastaların hiçbirine kök hücre nakli uygulanmadı. 12 aylık tüm sağkalım (OS) %71,2 ve medyan OS 20 ay olarak saptandı. Medyan progresyonsuz sağkalım (PFS) 12 ay olarak hesaplandı.

Sonuç: Çalışma sonuçlarımıza göre literatürle uyumlu olarak yaşlı DBBHL hastaların genç hastalara göre prognozunun daha kötü olduğu saptanmıştır. Ekstranodal tutulum yüksek sıklıkla görülmekte ve literatürle benzer şekilde tanı anında %50`den fazla hasta ileri evre olarak saptanmıştır. Buna paralel olarak vakaların çoğunun IPI ve NCCN IPI skorları da yüksek bulunmuştur. Sağkalım verilerimizin literatür verisi ile karşılaştırması için vaka sayımız sınırlıdır.

Anahtar Kelimeler: Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma, yaşlı hasta

■ Erişkin Akut Lösemiler

P-33 Referans Numarası: 393

EŞZAMANLI TANI ALAN COVID-19 VE AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİ: BİR OLGU SUNUMU VE LİTERATÜR TARAMASI

Umut Yılmaz[1], Sena Fidan[2], Selin Küçükyurt[1], Ahmet Emre Eşkazan[1]

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

Giriş: COVID-19 pandemisinde, kanser tedavisinin yanı sıra kanser hastalarını SARS-CoV-2'den ve COVID'in komplikasyonlarında koruma hedefi karşımıza çıkmıştır. Hastanın fizyolojik durumunu, tümörün biyolojisini ve evresini göz önünde bulundurarak hem COVID-19, hem de kontrolsüz tümör progresyonu için riskleri ve söz konusu malignite için mevcut tedavi yaklaşımlarını değerlendirerek bireyselleştirilmiş kararlar verilmesi gerekmektedir. Akut lenfoblastik lösemi (ALL) en agresif malignitelerden biridir ve tedavi edilmediği takdirde kısa sürede ölümcüldür. ALL'de indüksiyon fazı tedavileriyle hastaların çoğunda tam yanıt elde edilebilmektedir. ALL ve COVID-19 tanılarını eşzamanlı alan bir hastadaki deneyimlerimizi ve literatürdeki benzer olguları paylaşarak bu klinik senaryoda uygulanabilecek kararları tartışmayı amaçladık.

Olgu: 31 yaşında, bipolar bozukluk öyküsü olan erkek hasta iki hafta süreli halsizlik ve yorgunluk şikayetiyle başvurdu. Ağır anemi, trombositopeni ve hiperlökositoz saptanan hastaya Ph negatif B-ALL tanısı kondu ve metilprednizolon (MP) başlandı.Aynı gün temas öyküsü nedeniyle yapılan nazofarengeal örneklemesinde SARS-CoV-2 PCR pozitif sonuçlandı. Toraks bilgisayarlı tomografisinde tutulum yoktu, favipiravir başlandı ve MP tedavisine devam edildi. Glukokortikoid tedavisine ilk yanıt, lenfoblastların periferik kandan hızlı bir şekilde kaybolması ve 7. günde nötropeniden çıkmasıydı. Löseminin MP tedavisi ile kontrol edilebildiğinin gözlenmesi üzerine, sitotoksik tedaviyi COVID-19'da iyileşmeye kadar ertelemeye karar verdik. COVID-19 hafif seyretti, 12. günde SARS-CoV-2 PCR negatifleşti ve MP, vinkristin, daunorubisin, rituksimab ve l-asparaginazdan (E.coli) oluşan indüksiyon tedavisi başlandı. Enfeksiyonun 21. gününde bakılan anti-SARS-CoV-2 IgA ve IgG negatifti ve hastada virüse karşı etkili bir bağışıklık gelişmediği düşünüldü. Bu yazının yazıldığı sırada hasta, konsolidasyon tedavisisini tamamlanmış ve allojenik kök hücre nakli sonrası remisyonda izlenmekte, karaciğer ve ciltte graft versus host hastalığına yönelik immünosupresif tedavi almaktadır.

Tartışma: Literatürde 18 yaşında COVID ve ALL tanılarını eşzamanlı alan, sitokin fırtınası ve hemofagositik lenfohistiyositoz arasında kalınan 18 yaşında bir hastanın kliniğinin başlangıçta ağır seyrettiği, hastaneye yatışının beşinci gününde glukokortikoid sonrası hızla iyileştiği bildirilmiştir. Literatürde benzer birkaç pediatrik vaka da bulunmaktadır (Tablo 1). Bu olgular, yeni bir patojenin pandemisi sırasında kanser tedavisinin zorluğunu vurgulamaktadır ancak kanıta dayalı tıbbın çok bilinmezli bu dönemlerde de önemli olduğu hatırlanmalıdır. ALL'nin, tedavisiz seyrinin ölümcül olduğu bilinmekte ve tedavinin erken döneminde sitotoksik olmayan glukokortikoid ön fazı kullanılabilmektedir. Önemli bir nokta da, kanserlerin çoğundan farklı olarak ALL hastalarının tedaviden bağımsız nötropenik ve ağır immunosupresif olmaları; bağışıklığın ancak etkin anti-lösemik tedavi ile geri kazanılabiliyor oluşudur. COVID-19'un bağışıklığı baskılanmış konaklarda daha ölümcül seyrettiğini fakat bunun %100 olmadığını biliyoruz. Buradan ALL'nin daha ölümcül olduğunu ve etkinliği kanıtlı olan akut lösemi tedavilerinin öncelikli olduğu yorumu yapılabilir. Deksametazonun COVID-19 için faydalı olabileceğini öne süren çalışmalar11 ve literatürde bildirilen vakalar, yeni tanı konmuş ALL ve COVID-19 hastalarında glukokortikoid tedavisinin geciktirilmemesi yaklaşımını desteklemektedir. Değerlendirdiğimiz veriler COVID-19 durumundan bağımsız olarak yeni teşhis edilen ALL hastalarında glukokortikoid prefaz tedavisinin geciktirilmemesi yönündedir. SARS-CoV-2 ile ilgili araştırmalar devam ettikçe ve COVID-19 için etkili tedavi alternatifleri ortaya çıktıkça, bu çıkarımların güncellenmesi gerekebilir. Benzer vakaların dikkatli bir şekilde bildirilmesi ve literatürün takibi, COVID-19 pandemisinde kanser hastaları için en uygun klinik kararların alınması için önemini korumaktadır.

Anahtar Kelimeler: Akut lenfoblastik lösemi, ALL, COVID-19, İndüksiyon tedavisi

Kaynaklar

1. You B, Ravaud A, Canivet A, et al. The official French guidelines to protect patients with cancer against SARS-CoV-2 infection. Lancet Oncol. 2020;21(5). doi:10.1016/S1470-2045(20)30204-7
2. Sehn LH. Balancing risk and benefit during coronavirus. Blood. 2020;135(21):1817. doi:10.1182/BLOOD.2020006279
3. Phillips L, Pavisic J, Kaur D, Valerio Dorrello N, Broglie L, Hijiya N. Successful management of SARS-CoV-2 acute respiratory distress syndrome and newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia. Blood Adv. 2020;4(18). doi:10.1182/BLOODADVANCES.2020002745
4. Colaiacovo ML, Dakhallah N, Jimenez-Cortes C, et al. Comment on: Acute lymphoblastic leukemia onset in a 3-year-old child with COVID-19. Pediatr Blood Cancer. 2021;68(3). doi:10.1002/pbc.28727
5. Orf K, Rogosic S, Dexter D, et al. Remdesivir during induction chemotherapy for newly diagnosed paediatric acute lymphoblastic leukaemia with concomitant SARS-CoV-2 infection. Br J Haematol. 2020;190(5). doi:10.1111/bjh.17014
6. Sneha LM, Tatapudi V, Scott JX, Suman FR, Gayathri SS, Jayaraman D. SARS-CoV-2 At diagnosis of acute lymphoblastic leukemia—Case series. To worry about COVID or leukemia? A developing country's perspective. Pediatr Blood Cancer. 2021;68(9):10-11. doi:10.1002/pbc.29124
7. Marcia M, Vania B, Pruccoli G, et al. Acute lymphoblastic leukemia onset in a 3-year-old child with COVID-19. Pediatr Blood Cancer. 2020;67(11):10-12. doi:10.1002/pbc.28423

Tablo 1: Eşzamanlı ALL ve COVID-19 başlangıcı olan vakalarda glukokortikoid uygulamasının zamanlaması ve sonuçları

Hasta yaşı/ cinsiyet	*COVID-19 tedavisi*	*COVID-19'un başlangıcından glukokortikoid/ sitotoksik tedavinin başlamasına kadar geçen günler*	*Sonuçlar hakkında yazarların görüşü*	*Referans*
18/erkek		6/11	Glukokortikoidlerle kritik durumunda belirgin iyileşme	(Phillips et al. 2020) Blood Advances 4(18) doi:10.1182/ BLOODADVANCES.2020002745
5/erkek	Remdesivir	1/2	Kemoterapi sonrası iyileşme	(Orf et al. 2020) British Journal of Haematology 190(5) doi:10.1111/bjh.17014
3/erkek		6/?	Glukokortikoidlerle belirgin iyileşme	(Colaiacovo et al. 2021) Pediatric Blood and Cancer 68(3) doi:10.1002/pbc.28727
6/kız		2/8	Glukokortikoidlerle belirgin iyileşme	(Sneha et al. 2021) Pediatric Blood and Cancer 68(9): 10–11doi:10.1002/pbc.29124
5/kız		2/8	Glukokortikoidlerle belirgin iyileşme	(Sneha et al. 2021) Pediatric Blood and Cancer 68(9): 10–11 11doi:10.1002/pbc.29124
4/kız		2/8	Glukokortikoidlerle belirgin iyileşme	(Sneha et al. 2021) Pediatric Blood and Cancer 68(9): 10–11 11doi:10.1002/pbc.29124
3/erkek	Lopinavir/ ritonavir ve hidroksiklorokin	1/4	Glukokortikoidlerle belirgin iyileşme	(Marcia et al. 2020) Pediatric Blood and Cancer 67(11): 10–12 doi:10.1002/pbc.28423
32/erkek	Favipiravir	0/14	Glukokortikoidlerle belirgin iyileşme	Sunulan olgu

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-34 Referans Numarası: 59

HODGKIN LENFOMA TANILI HASTALARDA EORTC QLQ İLE HAYAT KALİTESİ DEĞERLENDİRMESİ: ÇOK MERKEZLİ ÇALIŞMA

Ali İhsan Gemici[2], İstemi Serin[1], Buğra Erol[3], Mehmet Hilmi Doğu[4], İdris İnce[5], Rafet Eren[4], Atakan Tekinalp[6], Volkan Karakuş[7], Ömür Gökmen Sevindik[2]

[1]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği
[2]İstanbul Medipol Üniversitesi, Hematoloji Bilim Dalı
[3]İstanbul Medipol Üniversitesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı
[4]İstinye Üniversitesi, İç Hastalıkları ve Hematoloji Kliniği, Liv Hospital Ulus
[5]Dr. Ersin Arslan Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Bölümü
[6]Necmettin Erbakan Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı
[7]Alaattin Keykubat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı

Giriş: Hodgkin lenfoma (HL), nadir görülen bir B hücreli malign neoplazmdır. Toplumdaki görülme sıklığı 2,3/100.000. En sık klasik HL (KHL) alt tipi (%95) görülürken daha az sıklıkla nodüler lenfosit predominant HL (NLPHL) alt tipi görülür (%5). HL görülme sıklığı 20-40 yaş arasında fazla olmakla birlikte 55 yaş ve üzerinde ikinci bir artış gösterir. HL hastalarında başarılı tedavi seçeneklerine bağlı sağ kalım oranlarının yüksek olması sebebiyle yaşam kalitesinin değerlendirilmesi bu hasta grubunda önem kazanmıştır. Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Örgütü (EORTC), kanser hastalarının yaşam kalitesini değerlendirmek için entegre ve modüler bir yaklaşım geliştirmeyi amaçlamıştır. Bunun için 30 sorudan oluşan EORTC QLQ-C30 isimli temel bir yaşam kalitesi anketi kullanılmaktadır. Bunun yanı sıra EORTC QLQ-HL27 ise 27 sorudan oluşan HL hastalarında yaşam kalitesini değerlendirmek için ayarlanmış özel bir ankettir. Çalışmamız her iki anket Türkçe dilinde hastalara sunulmuştur. Çalışmamızın amacı, EORTC QLQ-C30 ve QLQ-HL27 anketlerinin yardımıyla Türkiye genel popülasyonunun temsili olan bir örneklemde, HL hastalarında yaşam kalitesine ilişkin verileri elde etmektir.

Materyal ve Metod: Çalışmamıza 2018-2020 yılları arasında takip edilen 7 farklı merkezden 68 hasta onamları alındıktan sonra dahil edilmiştir. Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Organizasyonu'nun çekirdek hayat kalitesi anketi olan QLQ-C30 ve HL hastalarına özel lenfoma modülü QLQ-HL27 anketleri kullanılmıştır. EORTC QLQ-C30'un 3.0 versiyonunda fonksiyonel skalalar, semptom skalaları ve genel hayat kalitesi olmak üzere üç bölüm ve 30 soru vardır. EORTC QLQ-HL27, HL ve tedavi ile ilişkili hastalık semptomları, tedavi yan etkileri, beden algısı ve geleceğe bakış olmak üzere 4 bölüm ve 27 soru içermektedir.

Sonuçlar: Toplam 68 hastanın %42.6'sı (n=29) kadın, %57.4'ü (n=39) erkektir. Hastaların yaşları 18 ile 74 yıl arasında değişmekte olup ortalama 42.10±16.62 yıl iken, medyan değerin 40 olduğu saptanmıştır. Hastaların %8.8'i (n=6) Evre 2, %16.2'si (n=11). Hastaların %45.6'sının (n=31) hastalık tipi nodüler sklerozan, %36.8'inin (n=25) mikst selluler, %11.8'inin (n=8) lenfosit zengin, %1.5'inin (n=1) lenfosit fakir, %4.4'ünün (n=3) lenfosit predominanttır. Yaşa göre QLQ-C30 genel sağlık, fiziksel fonksiyonlar, rol fonksiyonlar, duygusal fonksiyonlar, bilişsel fonksiyonlar, sosyal fonksiyonlar, halsizlik, bulantı/kusma, ağrı, nefes darlığı, uykusuzluk, iştah kaybı, kabızlık, ishal ve finansal problemler alt boyut puanları bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p>0.05). Yaşa göre HL27 SB, PC, EI ve WF alt boyut puanları bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p>0.05). Cinsiyete göre QLQ-C30 kabızlık alt boyut puanları bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptanmıştır (p=0.041). Kadınların puanlarının erkeklerin puanlarından daha yüksek/büyük olduğu saptanmıştır. Cinsiyete göre HL27 SB, PC, EI ve WF alt boyut puanları bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p>0.05). Evreye göre QLQ-C30 genel sağlık, fiziksel fonksiyonlar, rol fonksiyonlar, duygusal fonksiyonlar, bilişsel fonksiyonlar, sosyal fonksiyonlar, halsizlik, bulantı/kusma, ağrı, nefes darlığı, uykusuzluk, iştah kaybı, kabızlık, ishal ve finansal problemler alt boyut puanları bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p>0.05). Evreye göre HL27 SB, PC, EI ve WF alt boyut puanları bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p>0.05).

Tartışma: Sonuç olarak bu çalışmada QLQ-C30 ve QLQ-HL27 alt parametreleri açısından yaş alt grupları, cinsiyet ve evreler arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Cinsiyete göre sadece QLQ-C30 kabızlık alt boyut puanları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı. Kadınların kabızlık puanları erkeklerin puanlarından daha yüksekti. HL hastalarında QoL değerlendirmesinin etkinliğini ortaya çıkarmak için daha ayrıntılı ve geniş popülasyon çalışmalarına ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Hodgkin lenfoma, EORTC QLQ, etkinlik

Kaynaklar

1. Ansell SM. Hodgkin Lymphoma: Diagnosis and Treatment. Mayo Clin Proc. 2015 Nov;90(11):1574-83. doi: 10.1016/j.mayocp.2015.07.005. PMID: 26541251.
2. Türk Hematoloji Derneği Lenfoma Tanı ve Tedavi Kılavuzu, Sürüm 1.4 - EKİM 2020
3. Ansell SM. Hodgkin lymphoma: 2018 update on diagnosis, risk-stratification, and management. Am J Hematol. 2018 May;93(5):704-715. doi: 10.1002/ajh.25071. PMID: 29634090.
4. Health-Related Quality of Life in Patients With Hodgkin Lymphoma: A Longitudinal Analysis of the German Hodgkin Study Group
5. The impact of treatment, socio-demographic and clinical characteristics on health-related quality of life among Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphoma survivors: a systematic review
6. Recognizing severe fatigue and decline in quality of life in Hodgkin lymphoma survivors

Tablo 1: Ölçek puanlarının genel dağılımı

	Mean (SD)	Median	Floor (%)	Ceiling (%)	Item own-scale correlations	Reliability (Cronbach's α)
QLQ-C30						
Genel sağlık	59.6 (24.3)	58.3	0.0 (1.5)	100.0 (8.8)	0.699	0.823
Fonksiyonel Skala						
Fiziksel Fonksiyonlar	61.3 (27)	60.0	0.0 (0)	100.0 (11.8)	0.666-0.791	0.877
Rol Fonksiyonlar	67.9 (30.9)	66.7	0.0 (2.9)	100.0 (39.7)	0.766	0.867
Duygusal Fonksiyonlar	60.2 (29.4)	66.7	0.0 (2.9)	100.0 (13.2)	0.676-0.775	0.870
Bilişsel Fonksiyonlar	67.4 (29.1)	66.7	0.0 (1.5)	100.0 (29.4)	0.556	0.714
Sosyal Fonksiyonlar	61.8 (29.7)	66.7	0.0 (2.9)	100.0 (25)	0.696	0.820
Semptomatik Skala						
Halsizlik	47.1 (30.8)	44.4	0.0 (13.2)	100.0 (5.9)	0.798-0.827	0.902
Bulantı ve kusma	25.2 (27.8)	16.7	0.0 (42.6)	100.0 (1.5)	0.545	0.699
Ağrı	40.9 (32.5)	33.3	0.0 (23.5)	100.0 (7.4)	0.640	0.779
Nefes Darlığı	38.7 (35.3)	33.3	0.0 (36.8)	100.0 (11.8)	-	-
Uykusuzluk	42.2 (36.7)	33.3	0.0 (33.8)	100.0 (16.2)	-	-
İştah Kaybı	33.3 (38.2)	16.7	0.0 (50)	100.0 (14.7)	-	-
Kabızlık	27 (33.2)	0.0	0.0 (52.9)	100.0 (7.4)	-	-
İshal	14.7 (24)	0.0	0.0 (67.6)	100.0 (1.5)	-	-
Finansal Problemler	49 (33.8)	66.7	0.0 (25)	100.0 (13.2)	-	-
QLQ-HL27						
SB	36.9 (24)	38.9	0.0 (4.4)	100.0 (0)	0.329-0.763	0.808
PC	39 (28.4)	33.3	0.0 (13.2)	100.0 (2.9)	0.534-0.814	0.848
EI	37.5 (26.8)	38.9	0.0 (8.8)	100.0 (0)	0.704-0.806	0.908
WF	43.7 (25.2)	45.5	0.0 (4.4)	100 (0)	0.282-0.784	0.881

Tablo 2: Yaş gruplarına göre değerlendirmeler

Parametreler\Yaş Grubu	**<65 Yaş**	**>65 Yaş**	**p**
	Medyan (Min, Maks)	**Medyan (Min, Maks)**	
QLQ-C30			
Genel Sağlık	58.33 (0, 100)	70.83 (33.33, 100)	**0.421**
Fiziksel Fonksiyonlar	60 (6.67, 100)	53.33 (33.33, 100)	**0.731**
Rol Fonksiyonlar	66.67 (0, 100)	75 (0, 100)	**0.889**
Duygusal Fonksiyonlar	66.67 (0, 100)	58.33 (16.67, 83.33)	**0.416**
Bilişsel Fonksiyonlar	83.33 (0, 100)	50 (33.33, 100)	**0.217**
Sosyal Fonksiyonlar	66.67 (0, 100)	58.33 (33.33, 100)	**0.770**
Semptomatik Skala			
Halsizlik	44.44 (0, 100)	55.56 (0, 77.78)	**0.977**
Bulantı\Kusma	16.67 (0, 100)	25 (0, 83.33)	**0.705**
Ağrı	33.33 (0, 100)	41.67 (0, 83.33)	**0.915**
Nefes darlığı	33.33 (0, 100)	66.67 (0, 100)	**0.557**
Uykusuzluk	33.33 (0, 100)	50 (0, 100)	**0.968**
İştah Kaybı	0 (0, 100)	50 (0, 100)	**0.485**
Kabızlık	0 (0, 100)	50 (0, 100)	**0.077**
İshal	0 (0, 100)	0 (0, 66.67)	**0.746**
Finansal Problemler	66.67 (0, 100)	66.67 (0, 66.67)	**0.557**
QLQ-HL27			
SB	38.89 (0, 88.89)	33.33 (0, 83.33)	**0.939**
PC	33.33 (0, 100)	54.17 (0, 83.33)	**0.667**
EI	38.89 (0, 94.44)	38.89 (5.56, 72.22)	**0.970**
WF	46.97 (0, 96.97)	45.45 (3.03, 78.79)	**0.607**

Tablo 3: Cinsiyete göre değerlendirmeler

Parametreler\Cinsiyet	**Kadın**	**Erkek**	**p**
	Medyan (Min, Maks)	**Medyan (Min, Maks)**	
QLQ-C30			
Genel Sağlık	58.33 (0, 100)	58.33 (8.33, 100)	**0.413**
Fiziksel Fonksiyonlar	60 (13.33, 100)	60 (6.67, 100)	**0.672**
Rol Fonksiyonlar	66.67 (33.33, 100)	83.33 (0, 100)	**0.480**
Duygusal Fonksiyonlar	66.67 (0, 100)	66.67 (0, 100)	**0.794**
Bilişsel Fonksiyonlar	66.67 (0, 100)	83.33 (16.67, 100)	**0.262**
Sosyal Fonksiyonlar	66.67 (0, 100)	66.67 (0, 100)	**0.648**
Semptomatik Skala			
Halsizlik	55.56 (0, 100)	44.44 (0, 100)	**0.321**
Bulantı\Kusma	16.67 (0, 100)	16.67 (0, 83.33)	**0.785**
Ağrı	50 (0, 100)	33.33 (0, 100)	**0.477**
Dispne	33.33 (0, 100)	33.33 (0, 100)	**0.500**
Uykusuzluk	66.67 (0, 100)	33.33 (0, 100)	**0.106**
İştah Kaybı	0 (0, 100)	33.33 (0, 100)	**0.679**
Kabızlık	33.33 (0, 100)	100 (0, 100)	**0.041***
Diyare	0 (0, 66.67)	0 (0, 100)	**0.379**
Finansal Problemler	66.67 (0, 100)	66.67 (0, 100)	**0.531**
QLQ-HL27			
SB	44.44 (5.56, 88.89)	38.89 (0, 83.33)	**0.567**
PC	41.67 (0, 100)	33.33 (0, 100)	**0.579**
EI	33.33 (0, 83.33)	38.89 (0, 94.44)	**0.911**
WF	48.48 (0, 87.88)	45.45 (0, 96.97)	**0.687**

Tablo 4: Evrelere göre değerlendirmeler

Parametreler\Evre	**Evre 2**	**Evre 3**	**Evre 4**	**p**
	Medyan (Min, Maks)	**Medyan (Min, Maks)**	**Medyan (Min, Maks)**	
QLQ-C30				
Genel Sağlık	58.33 (0, 100)	66.67 (33.33, 100)	58.33 (16.67, 83.33)	**0.297**
Fiziksel Fonksiyonlar	60 (6.67, 100)	66.67 (20, 100)	60 (20, 100)	**0.982**
Rol Fonksiyonlar	66.67 (33.33, 100)	66.67 (16.67, 100)	66.67 (0, 100)	**0.850**
Duygusal Fonksiyonlar	75 (0, 100)	66.67 (8.33, 100)	54.17 (16.67, 100)	**0.390**
Bilişsel Fonksiyonlar	83.33 (0, 100)	66.67 (16.67, 100)	66.67 (33.33, 100)	**0.686**
Sosyal Fonksiyonlar	66.67 (0, 100)	66.67 (16.67, 100)	50 (0, 100)	**0.877**
Semptomatik Skala				
Halsizlik	44.44 (0, 100)	55.56 (0, 100)	44.44 (11.11, 88.89)	**0.857**
Bulantı\Kusma	0 (0, 66.67)	16.67 (0, 100)	25 (0, 83.33)	**0.414**
Ağrı	33.33 (0, 100)	50 (0, 100)	33.33 (0, 100)	**0.776**
Dispne	33.33 (0, 100)	33.33 (0, 100)	33.33 (0, 100)	**0.522**
Uykusuzluk	33.33 (0, 100)	33.33 (0, 100)	33.33 (0, 66.67)	**0.528**
İştah Kaybı	0 (0, 100)	33.33 (0, 100)	16.67 (0, 100)	**0.184**
Kabızlık	33.33 (0, 100)	0 (0, 100)	0 (0, 66.67)	**0.598**
Diyare	0 (0, 100)	0 (0, 66.67)	0 (0, 66.67)	**0.906**
Finansal Problemler	66.67 (0, 100)	66.67 (0, 100)	66.67 (0, 100)	**0.455**
QLQ-HL27				
SB	33.33 (0, 83.33)	38.89 (0, 77.78)	41.67 (11.11, 88.89)	**0.529**
PC	33.33 (0, 100)	50 (0, 66.67)	45.83 (0, 100)	**0.610**
EI	33.33 (0, 88.89)	38.89 (0, 94.44)	50 (11.11, 83.33)	**0.233**
WF	42.42 (0, 84.85)	45.45 (0, 96.97)	53.03 (18.18, 87.88)	**0.174**

Kruskal-Wallis test

Tablo 5:

Parametreler \Hastalık tipi	Nodüler sklerozan	Mikst selluler	Diğer	p
	Medyan (Min, Maks)	Medyan (Min, Maks)	Medyan (Min, Maks)	
QLQ-C30				
Genel Sağlık	58.33 (16.67, 100)	58.33 (0, 100)	66.67 (16.67, 100)	**0.684**
Fiziksel Fonksiyonlar	66.67 (6.67, 100)	60 (13.33, 100)	63.33 (6.67, 100)	**0.871**
Rol Fonksiyonlar	66.67 (0, 100)	66.67 (0, 100)	66.67 (33.33, 100)	**0.997**
Duygusal Fonksiyonlar	66.67 (16.67, 100)	50 (0, 100)	75 (0, 100)	**0.418**
Bilişsel Fonksiyonlar	83.33 (16.67, 100)	66.67 (0, 100)	66.67 (16.67, 100)	**0.540**
Sosyal Fonksiyonlar	66.67 (33.33, 100)	66.67 (0, 100)	58.33 (16.67, 100)	**0.633**
Semptomatik Skala				
Halsizlik	44.44 (0, 88.89)	55.56 (0, 100)	44.44 (33.33, 100)	**0.148**
Bulantı\Kusma	16.67 (0, 83.33)	16.67 (0, 100)	8.33 (0, 66.67)	**0.689**
Ağrı	33.33 (0, 100)	66.67 (0, 100)	41.67 (0, 100)	**0.528**
Dispne	33.33 (0, 100)	33.33 (0, 100)	50 (0, 100)	**0.346**
Uykusuzluk	33.33 (0, 100)	33.33 (0, 100)	33.33 (0, 100)	**0.415**
İştah Kaybı	0 (0, 100)	33.33 (0, 100)	0 (0, 100)	**0.340**
Kabızlık	0 (0, 66.67)	0 (0, 100)	16.67 (0, 100)	**0.760**
Diyare	0 (0, 66.67)	0 (0, 100)	0 (0, 33.33)	**0.861**
Finansal Problemler	66.67 (0, 100)	66.67 (0, 100)	50 (0, 100)	**0.360**
QLQ-HL27				
SB	38.89 (0, 83.33)	44.44 (0, 88.89)	36.11 (11.11, 72.22)	**0.695**
PC	33.33 (0, 91.67)	33.33 (0, 100)	41.67 (8.33, 100)	**0.514**
EI	38.89 (0, 83.33)	33.33 (0, 88.89)	41.67 (5.56, 94.44)	**0.928**
WF	45.45 (0, 87.88)	45.45 (0, 87.88)	46.97 (0, 96.97)	**0.574**

Kruskal-Wallis test

Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

P-35 Referans Numarası: 213

MERKEZİMİZDEKİ KRONİK MYELOSİTER LÖSEMİ TANILI HASTALARIN COVID-19 DÖNEMİNDEKİ SEYRİ

Taha Ulutan Kars, Sinan Demircioğlu

Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi

Giriş: Koronavirüs hastalığı (COVID-19), 2019'un sonlarında ilk ortaya çıkışından bu yana küresel bir salgın haline gelmiştir. Artan yaş, erkek cinsiyet, obezite ve diğer komorbiditeler hastalığın şiddetli seyri ve olumsuz sonuç için risk faktörleri arasında gösterilmektedir (1). Kanser hastalarında ciddi COVID-19 gelişme riski daha yüksektir (2). Artan riskin malignite, tedavi stratejileri veya diğer olası iyatrojenik faktörlerle ilişkili olup olmadığı henüz net değildir (3). KML tedavisinde hemen hemen tüm hastalarda rutin olarak kullanılan ve uzun dönem hastalık kontrolünü sağlayan tirozin kinaz inhibitörleri (TKİ'ler) ise immünsüpresyon yapabilmektedir (4–6). Ancak TKİ'lerin coronavirüs dahil bazı RNA virüslerine karşı invitro etkinliği olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (7,8).

Materyal-Metod: Çalışmamızda Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı'nda takip edilen ve tedavileri yapılan 157 kronik faz KML tanılı hasta ele alındı. Mart 2020 ile Mart 2021 arasında hastaların genel seyri, COVID-19 geçirme durumu, COVID-19 geçiren hastalarda hastalığın seyri retrospektif olarak incelendi. Aşılanmış olan hastalar çalışmaya dâhil edilmedi.

Bulgular: 34 hastanın (%21,7) COVID-19 geçirdiği saptandı. 25 (%15,9) hasta evde geçirirken, 9 hasta (%5,8) hospitalize edilmişti. COVID-19 döneminde 7 KML tanılı hastanın (%4,5) yaşamını yitirdiği görülürken, 2 hasta (%1,3) COVID-19 nedeniyle ölmüştü. Demografik veriler ile hastaların COVID-19 dönemindeki seyri ile ilgili veriler Tablo-1 ve Tablo-2'de özetlenmiştir.

Tartışma: KML tanılı hastalarda immünsüpresyonun nedeni olarak tedavi için neredeyse rutin olarak başlanan ve uzun süreli kullanılan TKİ'ler gösterilmiştir (4–6). Bu hastalarda oluşan immünsüpresyon nedeni ile COVID-19'a yakalanma sıklıklarının daha yüksek ve hastalık şiddetinin daha ağır olması beklenebilir. Bizim merkezimizde takip edilen ve TKİ almakta olan kronik faz KML tanılı hastaların 1 yıllık süreçte COVID-19 geçirme sıklığı %21,7 idi. Bu oran Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı (T.C.S.B.) tarafından yayınlanan verilerde tüm populasyon için aynı süreçte %4,0 idi (https://covid19.saglik.gov.tr/TR-66935/genel-koronavirus-tablosu.html). Yine aynı süreçte KML tanılı hastalarda COVID-19 nedeniyle ölüm oranı %1,27 iken, T.C.S.B. verilerine göre COVID-19 kaynaklı ölüm oranı tüm popülasyonda %0,03 idi. Bu verilere göre KML tanılı hastalarda COVID-19 geçirme oranı tüm popülasyonda görülen COVID-19 geçirme oranının 5,4 katı iken; bu hastalarda ölüm oranı tüm popülasyondaki oranın 42,3 katı idi. Li ve ark., Çin'in Hubei eyaletinde yapmış oldukları çalışmada, 2 aylık süreçte, KML tanılı hastaların %0,9'unda COVID-19 görüldüğünü, bu oranın bu bölgedeki populasyonda görülen COVID-19 vaka oranının 9 katı olduğunu raporlamışlardır (9). Literatürde TKİ'lerin antiviral etkinliğini gösteren çalışmalar olsa da (7,8) çalışmamızdaki veriler, KML tanılı hastalarda COVID-19 için riskin artmış olduğunu ve TKİ'lerin antiviral etkinliğine kıyasla immünsüpresif etkinliğinin daha ön planda olduğunu düşündürmektedir.

Erkek cinsiyetin ve ileri yaşın COVID-19 seyrinde olumsuz risk faktörü olduğu gösterilmiştir (10). Merkezimizdeki KML tanılı hastaların verileri incelendiğinde kadın ve erkek hastalar arasında COVID-19 geçirme ve oranları ve COVID-19 nedeniyle ölüm oranları için anlamlı fark yoktu. Yine COVID-19 dönemindeki yaşlar değerlendirildiğinde COVID-19 geçiren ve geçirmeyen KML tanılı hastaların yaşları arasında istatistiksel fark saptanmadı. Genel popülasyon için kötü prognostik faktör olarak tespit edilmiş olan erkek cinsiyetin ve ileri yaşın, KML tanılı hastalar için geçerli olmadığı düşünüldü. Ancak merkezimizde değerlendirilen hastaların sayısı göz önünde bulundurulduğunda çok merkezi kapsayan ve geniş hasta popülasyonu içeren bir çalışma yapılması gerekliliği bulunmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Leukemia, Myelogenous, Chronic, Coronavirus

Kaynaklar

1. Chen R, et al. Risk Factors of Fatal Outcome in Hospitalized Subjects With Coronavirus Disease 2019 From a Nationwide Analysis in China. Chest. 2020 Jul;158(1):97–105.
2. Dai M, et al. Patients with cancer appear more vulnerable to SARS-COV-2: a multi-center study during the COVID-19 outbreak. Cancer Discov. 2020 Apr 28;CD-20-0422.
3. Desai A, et al. COVID-19 and Cancer: Lessons From a Pooled Meta-Analysis. JCO Glob Oncol. 2020 Nov;(6):557–9.
4. Weichsel R, et al. Profound Inhibition of Antigen-Specific T-Cell Effector Functions by Dasatinib. Clin Cancer Res. 2008 Apr 15;14(8):2484–91.
5. Thiant S, et al. Imatinib mesylate inhibits STAT5 phosphorylation in response to IL-7 and promotes T cell lymphopenia in chronic myelogenous leukemia patients. Blood Cancer J. 2017 Apr 7;7(4):e551–e551.
6. Dörfel D, et al. The BCR-ABL inhibitor nilotinib influences phenotype and function of monocyte-derived human dendritic cells. Cancer Immunol Immunother. 2018 May 21;67(5):775–83.
7. Sisk JM, et al. Coronavirus S protein-induced fusion is blocked prior to hemifusion by Abl kinase inhibitors. J Gen Virol. 2018 May 1;99(5):619–30.
8. Min S, et al. Abl Tyrosine Kinase Regulates Hepatitis C Virus Entry. Front Microbiol. 2017 Jun 19;8.
9. Li W, et al. COVID-19 in persons with chronic myeloid leukaemia. Leukemia. 2020 Jul 18;34(7):1799–804.
10. Liang W, et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. Lancet Oncol. 2020 Mar;21(3):335–7.

Tablo 1: Hastaların Demografik Verileri

			p
Cinsiyet (n, %)			
Kadın	84	53,5	
Erkek	73	46,5	
COVID-19 Dönemindeki Yaş (yıl, ortalama±SS)			0,369
Kadın	56,06±15,11		
Erkek	53,86±15,37		
COVID-19 Pozitiflerin Kullandığı TKİ'ler (n)			
İmatinib	19		
Dasatinib	7		
Nilotinib	8		

Tablo 2: COVID-19 Döneminde KML Tanılı Hastaların Seyri

COVID-19 Öyküsü (n, %)			0,753
Pozitif	34	21,7	
Kadın	18		
Erkek	16		
Negatif	123	78,3	
Kadın	66		
Erkek	57		
COVID-19 Öyküsüne Göre Yaş (yıl, ortalama±SS)			0,817
Pozitif	54,50±15,39		
Negatif	55,19±15,23		
COVID-19 Geçirme Şekli (n, %)			
Ev	25	15,9	
Hastane	9	5,8	
COVID-19 Dönemi İçerisinde Tüm Ölümler (n, %)			
Kadın	4	2,6	
Erkek	3	1,9	
COVID-19 Nedeniyle Ölümler (n, %)			
Kadın	2	1,3	
Erkek	-	0	

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

P-36 Referans Numarası: 405

HİSTİYOSİT KÖKENLİ NEOPLAZİLİ ERİŞKİN HASTALARDA; TEK MERKEZ DENEYİMİ

Hülya Yilmaz[1], Pervin Topçuoğlu[1], Seher Yüksel[2], Osman İlhan[1], Işınsu Kuzu[2], Muhit Özcan[1]

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

Giriş: Histiyositik neoplaziler çoklu sistemleri ilgilendiren, tüm yaş gruplarında görülebilen uzun zaman önce tanımlanmış, ancak patogenezleri ile ilgili bilgiler son yıllarda anlaşılmakta olan nasir neoplastik hastalıklardandır. Nadir olduklarından ve patogenezlerinde RAS, RAF, MAPK sinyal yolağının aktivasyonuna yol açan mutasyonların bulunabileceği bilgileri yeni elde edildiğinden tanı ve tedavileri ile ilgili oturmuş protokoller yoktur. Çalışmamızda merkezimizde tanı ve tedavi olan L(Langerhans) ve R(Rosai Dorfman) grubu histiyositozis vakalarının klinik ve tedavi deneyiminin tartışılması hedeflenmiştir.

Yöntem: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji kliniğinde 2007-2021 yılları arasında histiyositik neoplazi tanısı alan hastaların klinik bilgileri ve hastane bilgi sistemi kullanılarak elde edilmiştir. Hastalar demografik, klinik ve tanısal özellikleri, tedaviler ve tedavi yanıtları açısından retrospektif olarak incelenmiştir.

Bulgular: Merkezimizde takip edilen 23 histiyositik neoplazili hasta çalışmaya alınmıştır. Hastaların %78'i (n=18) langerhans hücreli histiyositoz (LHH), %17'si (n=4) erdheim-chester hastalığı (ECH) ve %4'ü (n=1) Rosai Rorfman (RD) tanısı almıştır. Hastaların ortanca tanı yaşı 37 (22-66), K/E oranı 7/16 dir. Hastaların %56'sı (n=13) tanı anında PET BT ile değerlendirilmiş, bunların yaklaşık yarısı lokalize organ tutulumu iken, %53 (n=7) hastada çoklu sistem ya da tek sistemin çok odaklı tutulumu saptanmıştır. Tanı anında lokalize tek sistem tutulumu olan hastalar LHH olgularının %50'sini (n=8) oluşturmakta ve bunlarda kemik tutulumu baskın bulunmaktadır. Tanı anında multisistem tutulumu hastaların %52 (n=12)'sinde saptanmıştır (Tablo 1). Riskli organ tutulumu olan 5 hastada; kemik iliği (n=5), dalak (n=1) ve karaciğer(n=1) lezyonları bulunmuştur. Santral sinir sistemi tutulu olan %34 (n=8) olguda; hipofiz tutulumu ile (n=3), diabetes insipidus (n=3), hipogonadizm(n=1) ve kranial kitle (n=3) saptanmıştır. Hastaların %31 (n=7)'inde cerrahi sonrası tam yanıt elde edilmiş ve ek tedavi ihtiyacı olmamıştır. Tanı anında moleküler testler %36 (n=8) hastada yapılarak BRAF mutasyonu saptanmış, bunların 5'inde hedeflenmiş ilaç tedavileri BRAF (n=4) ve MEK (n=1) inhibitörü kullanılmıştır (Tablo). Hedefe yönelik tedavi alan hastalarda tam yanıt alınmıştır. Bir hasta LHH ile birlikte MDS/MPN tanısı olması, bir hasta(No: 6) tedaviye dirençli nedeniyle allojenik kök hücre nakli planlanmıştır.

Sonuç: Histiyositik neoplaziler patogenezlerinde farklı olgunlaşma düzeyindeki hücrelerden köken aldıklarından çeşitli yelpazede klinik prezentasyon gösterdiklerebilir, tanısal güçlük, morbidite /mortaliteye sebep olabilir. Multisistem tutulumlarda kür sağlanamamasından tedavi seçenekleri klinik bulgulara dayanır. Histopatolojik tanı fenotipik standart belirteçlerle mümkündür. Ancak günümüzde patogenezde BRAF ve MAPK yolağındaki moleküllerin aktivasyonuna yol açan mutasyonların moleküler yöntemlerle gösterilmesi tanının desteklenmesi için ve bu aktivasyonu hedefleyen inhibitör ilaçların kullanım endikasyonlarının belirlenmesi için de önemli bilgiler vermektedir. Hedeflenmiş daha az toksik tedavilerle hastalarda uzun süreli yanıt alınabilir.

Anahtar Kelimeler: Histiyositoz, BRAF, Langerhans hücreli histiyositoz, Erdheim-chester hastalığı

Kaynaklar

1. Emile, J. F., Abla, O., Fraitag, S., Horne, A., Haroche, J., Donadieu, J., ... & Weiss, L. M. (2016). Revised classification of histiocytoses and neoplasms of the macrophage-dendritic cell lineages. Blood, The Journal of the American Society of Hematology, 127(22), 2672-2681.
2. Goyal, G., Heaney, M. L., Collin, M., Cohen-Aubart, F., Vaglio, A., Durham, B. H., ... & Diamond, E. L. (2020). Erdheim-Chester disease: consensus recommendations for evaluation, diagnosis, and treatment in the molecular era. Blood, 135(22), 1929-1945.

Tablo 1: Çoklu sistem tutulumu olan grup L histiyositoz tanılı hastaların klinik özellikleri ve aldıkları tedaviler

Hasta	Cinsiyet/ yaş	Tanı	Klinik	Mutasyon	Tedavi	Son tedaviye Yanıt
1	K/33	LHH	LAP, Akciğer , PAH	BRAF V600E	Steroid , bosentan , sildenafil	Yanıtsız
2	E/24	LHH	Hipofiz adenomu, Akciğer , Pnömotoraks, Dİ, Hipogonadizm, Kemik	-	Sigara ⦸ LCH-III protokolü	Yanıtlı
3	E/29	LHH	Akciğer , Hipofiz adenomu, Kemik Kİ :%11 blastlı MDS/MPN	BRAF V600E	Sigara ⦸ LCH-III protokolü	Yanıtlı
4	E/35	LHH	Kemik ,Akciğer	-	Cerrahi Sigara ⦸	Yanıtlı
5	K/46	LHH	Akciğer , Cilt, pnömotoraks ,Dİ	BRAF p.N486_P490 del varyantı	Steroid Kladribin Ara-C Trametinib	Yanıtlı
6	E/41	LHH	Kemik , Akciğer	-	Sigara ⦸ İndometazin	Yanıtlı
7	E/28	LHH	Lomber kitle , yaygın kemik ,LAP,Kİ Akciğerde kitle	BRAF-	Vinblastin Vemurafenib Hidroksiüre Klabribin İmatinib Klofarabin	Yanıtsız
8	K/49	LHH	Hipofiz, AC,Cilt	-	Steroid Vinblastin Radyoterapi Kladribin Talidomid	Yanıtlı
9	E/66	ECH	Akciğer , cilt, retroperiton, Kİ	BRAF V600E	Steroid İNF Vemurafebib	Yanıtlı
10	K/44	ECH	Kemik, SSS,Dİ	BRAF V600E	Steroid , Peg-İNF Vemurafenib	Yanıtlı
11	E/56	ECH	Dalak,Kİ,LAP, plevral perikardiyal efüzyon	BRAF V600E	Steroid Vemurafenib	Yanıtlı
12	K/55	ECH	Yaygın kemik, KC, retroperiton,cilt, Kİ	-	Steroid	Yanıtsız

LAP:Lenfadenopati, PAH:Pulmoner arter hipertansiyonu , Dİ:Diabetes insipidus , Kİ: Kemik iliği, MDS: Miyelodisplastik sendrom , KC:karaciğer, LCH-III: Kemoterapi protokolü(NCT00276757)

Erişkin Akut Lösemiler

P-37 Referans Numarası: 330

ANİ GELİŞEN PARAPLEJİ İLE BAŞVURAN T(8:21) TRANSLOKASYONLU MYELOİD SARKOM VE AKUT MYELOBLASTİK LÖSEMİ OLGUSU

Mine Miskioğlu[1], Irmak Önal[2], Gülgün Ovalı[3], Ayşın Kısabay Ak[4], İsmet Aydoğdu[1]

[1]Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı
[2]Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı
[3]Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı
[4]Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı
[5]Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı

Giriş: Myeloid sarkom (MS) veya granülositik sarkom, myeloid blastların oluşturduğu nadir ekstramedüller tümörler olup tek başına veya akut myeloblastik lösemiyle (AML) birlikte olabilir. Lösemik formda tedaviye cevap oranı düşük olduğu gibi nüks oranı da yüksektir. AML'de MS sarkom sıklığı %3 dolayında bildirilmekle birlikte spinal kord basısı daha az görülmektedir. Burada yaygın solid kitlelere bağlı, ancak ani gelişen parapleji tablosuyla başvuran tedaviyle remisyona giren myeloid sarkom ve AML'li bir olgu sunulacaktır.

Olgu: Yaklaşık 15 gün önce kovid enfeksiyonu tanısı ile favipravir tedavisi dışında, bilinen hastalık öyküsü olmayan 53 yaşında erkek hasta, belden aşağı doğru, bacaklarında, bir iki kez olan elektrik çarpması hissi sonrası, 1 saat içinde, önce yavaş yavaş yürümede bozulma, sonra tamamen tutmama ve o esnada idrar ve gayta kaçırma şikayetiyle acil servise başvurmuştur (Tablo 1). Burada çekilen toraks BT'de bilateral plevral effüzyon, atelektazik alanlar ve torakal yumuşak doku kitleleri; MR tetkikinde, tüm torakal vertebralarda en büyüğü 8 cm çapa ulaşan kitleler, servikal vertebralarda lenfoma/lösemiyi düşündüren prevertebral yumuşak doku komponenti, kraniumu oluşturan kemik yapılarda diffüz T1 sinyal kaybı, heterojenite, kemik iliği (Kİ) infiltrasyonu, orbita içine uzanan 20x8 mm yumuşak doku komponenti eşlikçi, klivus ve üst servikal vertebralarda Kİ infiltre görünüm izlenmiştir. Kovid testinin pozitif olması nedeniyle pandemi Nöroloji servisine yatırılan hastanın görüntülemede lenfoma düşünülmesi üzerine Hematoloji konsültasyonu yapılmış, periferik yaymada %70 oranında,1-3 nükleollü, katlantılı nükleuslu blastik hücreler görülmüştür.

Periferik kan flow sitometride blast %70.3; CD3: 36.8, CD45: 99.3, MPO: 98.8, CD33: 93.1, CD34: 88 CD13: 96.3; torakal vertebradaki yumuşak dokudan yapılan tru-cut biyopsisi "granülositik sarkom; iskelet kası ve yağ dokuyu infiltre etmiş görünümdeki neoplastik hücreler MPO (+), CD99 (+), CD117 %80 hücrede (+), CD34 %25 hücrede (+)" olarak değerlendirilen hasta, Kovid-PCR (-) olması üzerine Hematoloji servisine devir alındı.

USG'de hepatosplenomegali ve KC'de en büyüğü 2 cm, hiperekojen nodüler lezyonlar da saptanan hastanın Kİ biyopsisinde sellülarite %100'e yakın; tüm hücrelerin yaklaşık %90'ını oluşturan neoplastik hücreler MPO (+), TDT (-), CD34 %10 (+), CD117 %5 (+), CD13 (-), CD33 (-), CD99 (-), CD10 (-), retiküler lifler derece I-II, depo demiri derece 0, AML M0-M1 ile uyumlu; Kİ flow sitometride blast %57.6; CD33: 97.8, CD45:,98.9, MPO:,98.7 CD34: 30.1 idi.

AML1-ETO t(8:21) pozitif bulunan hastaya 7+3 (idarubisin ve ARA-C) kemoterapisi verildi; lumbar pansiyon ile tutulur saptanması, proflaktik intratekal tedavi yapıldı. Kİ remisyona giren hastanın MR'da prevertebral yumuşak doku kitlelerinde tama yakın regresyon saptandı. Yüksek doz ARA-C ile konsolidasyon tedavisi yapılan hastaya paraplejiye yönelik rehabilitasyon planlandı. MS itibarıyla allojeneik nakil planlandı; hastanın tedavi-takip uyumunun iyi olmaması nedeniyle henüz yapılmadı.

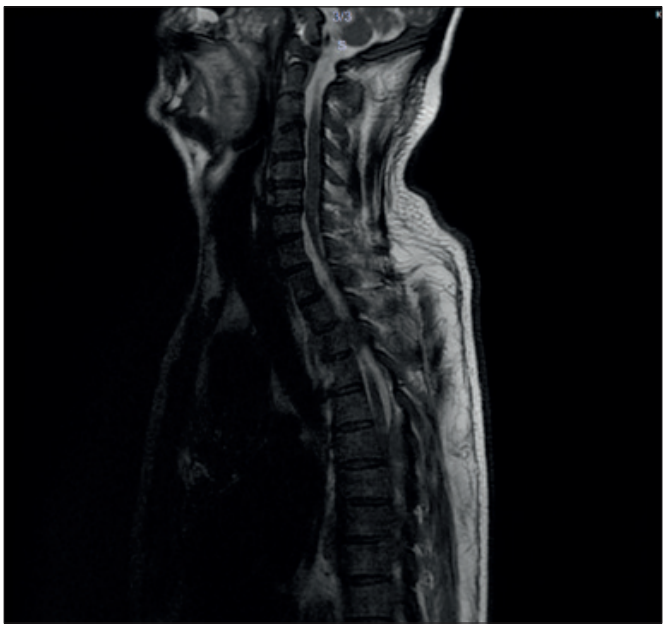
Tartışma ve Sonuç: Myeloid sarkomlar, nadir ekstramedüller tümörler olup izole görülebileceği gibi AML'yle birlikte olabilir veya dönüşebilir. En çok kemik, yumuşak doku, baş, boyun, deride görülebilir. Lösemik formda tedaviye cevap düşük, nüks oranı ise yüksektir. İyi prognostik özelliklere sahip olgularda da MS görülebilmektedir. Sık görülmemesi nedeniyle en uygun tedavi iyi bilinmemekle birlikte, kök hücre naklinin, ekstramedüller hastalığı da remisyona giren olgular için iyi bir seçenek olabileceği bildirilmektedir. Burada, iyi prognostik genetik mutasyona sahip olmakla birlikte, yaygın solid kitlelere bağlı ani gelişen paraplejiyle başvuran ve kemoterapiyle remisyona giren MS ve AML'li olgu, nadir görülmesi nedeniyle sunulmuştur. Moleküler ve klinik özelliklerin birlikte ve uzun süreli incelendiği daha çok olgu verileri konuya ışık tutacaktır.

Anahtar Kelimeler: akut myeloblastik lösemi, myeloid sarkom, spinal kord basısı

Kaynaklar

1. Shan M, Lu Y, Yang M, et al. Characteristics and transplant outcome of myeloid sarcoma: a single-institute study. Int J Hematol, 2021; 113:682–692.
2. Landis DM, Aboulafia DM. Granulocytic Sarcoma: An Unusual Complication of Aleukemic Myeloid Leukemia Causing Spinal Cord Compression. A Case Report and Literature Review. Leuk Lymphoma, 2003; 44:1753–1760.
3. Byrd JC, Weiss RB, Arthur DC, et al. Extramedullary leukemia adversely affects hematologic complete remission rate and overall survival in patients with t(8;21)(q22;q22): results from Cancer and Leukemia Group B 8461. J Clin Oncol. 1997;15:466–75.

Şekil 1. T6-9 arasında yaklaşık 11 cm uzunluğunda ve en kalın yerde 15 mm çapa ulaşan epidural yumuşak doku kitlesi izlenmektedir.



Şekil 2. Servikal vertebralarda kompresyon bulgusu saptanmamıştır ancak eşlikçi prevetebral alandan nöral foramene uzanan yumuşak doku izlenmekte olup C3 vertebra hizasında sağ nöral kökü foraminal alanda çevrelemekte ve C6 vertebra hizasına kadar prevertebral alanda izlenmektedir. C6 vertebra hizasında sol nöral kök foraminal alanda yumuşak doku ile çevrilidir.

Tablo 1. Laboratuvar sonuçları

Hb:	11,7 g/dl	AST:	56 U/L	D. Bil:	0,12 mg/dL
MCV:	89 fl	ALT:	62 U/L	İ. Bil:	0,28 mg/dL
WBC:	18,33 10^3 µL	GGT:	33 U/L	ALP:	67 U/L
Neu:	2 10^3 µL	Ürik asit:	9,9 mg/dL	ÜRE:	40 mg/dl
Plt:	93 10^3 µL	Kreatinin:	0,69 mg/dL	CRP:	22,06 mg/dL
aPTT:	22,5 sn	LDH:	1515 U/L	K:	3,9 mEq/L
PT:	%15,3	Alb:	3,3 g/dL	Na:	128 mEq/L
INR:	1,29	T. Prot.:	6.7 g/dL	Ca:	9.1 mg/dL

Erişkin Akut Lösemiler

P-38 Referans Numarası: 353

ATRA İLİŞKİLİ FARKLILAŞMA SENDROMU ARDINDAN, PERİNEAL VE ANAL ÜLSER GELİŞİMİ, VAKA SUNUMU

Ferda Can[1], Muhammet Ateş[1], Sema Akıncı[1], Tekin Güney[2], İmdat Dilek[3]

[1]Sağlık Bakanlığı Ankara Şehir Hastanesi
[2]Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Şehir Hastanesi
[3]Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Ankara Şehir Hastanesi

All transretinoik asit (ATRA), akut promiyelositik lösemi (APL) tedavisinin temelini oluşturan, 1980'li yıllardan beri başarıyla kullanılan bir ajandır. ATRA tedavisi sırasında farklılaşma sendromu sık rastlanan bir yan etki olup cilt ülseri gelişimi literatürde vakalar şeklinde bildirilmiş ve tedavi kesimiyle gerileyebilen vakarların yanısıra Fournier gangreni ile komplike olabilen bu yan etki gelişimi ile hastanın klinik seyrini sıkıntıya sokan bir durumdur. Olguda ATRA ilişkili bu iki yan etkinin de görüldüğü vakamızı sunduk.

44 yaşında erkek hasta rutin kontroller sırasında bakılan tam kan sayımında pansitopenisi olması üzerine tarafımıza yönlendirilmişti. Hastanın sorgusunda ve fizik muayenesinde son 10 gündür fark ettiği, kol ve bacakta ekimozları mevcuttu. Hastanın başvuru anındaki laboratuar değerleri Tablo 1'de verilmiştir. Hastanın periferik yaymasında yoğun granüllü, Auer body içeren blastik hücreler izlenen hastanın kemik iliği aspirasyon ve flow sonucu APL ile uyumlu izlendi. Hastaya ATRA tedavisi başlandı. ATRA tedavisinin 3.gününde nefes darlığı, kilo artışı, hipoksi ile birlikte akciğer grafisinde plevral sıvı saptanan hastada ATRA tedavisine ara verilerek steroid tedavisi başlandı. Klinik iyileşme sonrası ATRA tedavisi düşük doz tekrar başlanan hastanın tedavisinin 20. Gününde perine ve anal bölgede ülsere lezyonları tespit edildi. ATRA tedavisi kesilerek, geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi izleme alınan hastanın ülserlerinin görünümü Resim 1'de sunulmuştur.

En yaygın ATRA akut toksisitesi farklılaşma sendromu olup %30'a varan sıklıkla bildirilmiştir. Açıklanamayan ateş, nefes darlığı, kilo artışı, plevral ve perikardiyal sıvı, pulmoner infiltrasyon, hipotansiyon, böbrek yetmezliği durumunda akla gelen bu yan etki sıklıkla steroid tedavisi ve ilacın kesilmesiyle bizim hastamızda da olduğu gibi iyileşebilen bir durumdur. ATRA ilişkili ülserler ise özellikle nötropeni çıkışında, sıklıkla mukozalarda görülen bir yan etkidir. Literatürde küçük çaplı, ağrılı-ağrısız ülsere lezyonlar, tedavi kesilmesiyle tamamen iyileşme spektrumundan Fournier gangrene gibi cerrahi müdahale gereksinimi olabilecek durumlara kadar bildirilmiştir. Bu konuda hastaların yakından takibi önem kazanmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Ülser, ATRA, APL

Kaynaklar

1. Unal S, Gümrük F, Cetin M, Hiçsönmez G. Genital ulcers after treatment with all-trans-retinoic acid in a child with acute promyelocytic leukemia. Pediatr Hematol Oncol. 2005 Jul-Aug;22(5):357-9.
2. Fukuno K, Tsurumi H, Goto H, Oyama M, Tanabashi S, Moriwaki H. Genital ulcers during treatment with ALL-trans retinoic acid for acute promyelocytic leukemia. Leuk Lymphoma. 2003 Nov;44(11):2009-13.
3. Saykı M, Yüksel M, Bakanay ŞM, Arat M. Painless Scrotal Ulcer During All-Trans Retinoic Acid (ATRA) Treatment for an Acute Promyelocitic Leukemia Case. Acta Oncologica Turcica. Yıl 2009, Cilt 42, Sayı 1, 24 -26, 01.04.2009
4. Atri S, Gowda N, Dhanda A, Ambalavana K. Retinoic acid syndrome followed by scrotal ulcer during treatment of acute promyelocytic leukemia with all-trans retinoic acid. 2020;3(2):97-9.
5. Yavasoglu I, Unubol M, Sargin G, Kadikoylu G, Bolaman Z. Penile ulcer atra related in patient with acute promyelocytic leukemia. Mediterr J Hematol Infect Dis. 2012;4(1):e2012054.

Şekil 1. Perineal ve anal ülser

Tablo 1: Hastanın Tanıdaki Laboratuar Sonuçları

Hemoglobin	11,9 g/dl
MCV	95 fL
Lökosit sayısı	0,56 x109/L
Nötrofil sayısı	0,04 x109/L
Trombosit sayısı	14 x109/L
B12 düzeyi	911 ng/L
Folat düzeyi	13 ng/ml
Ferritin düzeyi	618 µg/L
Kreatinin	0,9 mg/L
AST/ALT	17 U/L, 32 U/L
LDH	347 U/L
aPTT	22,1 sn
PT	12,4 sn
Fibrinojen	1,25 g/L
D-dimer	24,9 mg/L

Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları

P-39 Referans Numarası: 356

AFİBRİNOJENEMİ TANILI OLGULARIMIZIN DEĞERLENDİRİLMESİ

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

[1]Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Onkoloji Bilim Dalı
[2]Kto Karatay Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Onkoloji Bilim Dalı

Giriş: Afibrinojenemi, nadir görülen herediter kanama bozukluğu olup, otozomal resesif kalıtım gösteren bir hastalıktır. Koagülasyon basamağında ortak yolun sonunda yer alan fibrinojenin doğumsal eksikliğine bağlı olarak fibrin pıhtısı oluşumu azalır. Olgularda sıklıkla mukokutanöz kanamalar olmakla birlikte, vücudun farklı yerlerine olan kanama bulguları görülebilir (1-2). Klinik bulguların şiddeti hafif cilt altı kanamalardan, hayatı tehdit eden santral sinir sistemi (SSS) kanamalarına kadar değişebilmekte olup, genellikle infant döneminde tanı alır. Afibrinojenemide koagülasyon testlerinden protrombin zamanı (PT), aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) ve trombin zamanı (TT) uzunluğunda fibrinojen düzeyinin saptanamayacak kadar düşüktür (genelde <20 mg/dl) (1).

Burada merkezimizde takip edilen afibrinojenemi tanılı olguların klinik özellikleri tartışılmıştır.

Gereç ve Yöntem: Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Çocuk hematoloji bölümünde 2005-2021 yılları arasında afibrinojenemi tanısı takip edilen olguların dosya kayıtları geriye dönük olarak incelendi. Olguların tanı yaşı, cinsiyeti, başvuru şikayeti, kanama bulguları kaydedildi.

Bulgular: Afibrinojenemi tanılı 6 olgunun, 3'ü kız, 3'ü erkek idi. Olguların tanı yaşı 7 gün ile 3 ay arasında değişmekte idi. Olguların hepsinde PT, aPTT, TT uzun ve fibrinojen düzeyi < 20 mg/dl idi. Başvuru şikayetleri incelendiğinde, 3 olgunun yenidoğan döneminde göbek kanaması ile başvurduğu, bir olgunun ağız içi kanama, bir olgu ciltte ekimozlar, bir olguda ise SSS kanaması ile başvurduğu görüldü (Tablo 1). Diğer kanama yerleri değerlendirildiğinde, burun ve ağız içi kanama, SSS kanaması, kas içi kanama, hematüri, gastrointestinal kanama ve menometroraji olduğu görüldü. Kanama halinde olgulara 30-40 mg/kg dozda fibrinojen preparatı verilmiş, kanamanın şiddetine göre fibrinojen düzeyi takip edilerek tedavi edilmiştir. Hayatı tehdit eden kanama olarak 2 olguda SSS kanaması görüldü. Bu olgularda subdural kanama sebebiyle fibrinojen desteğiyle (fibrinojen düzeyi >100 mg/dl sağlanarak) cerrahi girişim yapıldı. Daha sonrasında ise haftada 1-2 gün, 30-40 mg/kg/gün dozda fibrinojen preparatı ile uzun süreli proflaksi verildi. Proflaksi süresince diğer kanamaların belirgin azaldığı, hayatı tehdit eden kanamanın ise olmadığı görüldü.

Sonuç: Afibrinojenemi, ülkemiz gibi akraba evliliğinin yaygın olduğu toplumlarda görülebilen bir kanama bozukluğudur. Sıklıkla yenidoğan döneminde göbek kanaması veya erken yaşlarda cilt ve mukoza kanamaları ile kendini gösterir. Olgularımızın çoğu da yenidoğan ve infant döneminde tanı almıştır. Bu dönemde göbek kanamasının önemli bir bulgu olduğu görülmüştür. Ayrıca adolesan kız olgular için uzamış adet kanaması önemli bir problemdir. Afibrinojenemili olgularda, cilt ve mukoza kanamalarının yanısıra SSS kanaması gibi hayatı tehdit eden kanamalar görülebilir. Bu tür ciddi durumlarda olgular, fibrinojen preparatı ile proflaksiden fayda görebilir (2).

Anahtar Kelimeler: afibrinojenemi, kanama, çocuk

Kaynaklar

1. Fibrinojen (Faktör I) Eksiklikleri Tanı ve Tedavi Klavuzu, Türk Hematoloji Derneği, 2013; sf 1-12.
2. Casini A, de Moerloose P; Congenital Fibrinogen Disorders Group. Management of congenital quantitative fibrinogen disorders: a Delphi consensus. Haemophilia. 2016 Nov;22(6):898-905. doi: 10.1111/hae.13061

Tablo 1: Afibrinojenemi olgularındaki kanama bulguları

	Cinsiyeti	*Tanı yaşı*	*İlk başvuru şikayeti*	*Diğer kanama şekilleri*
Olgu 1	erkek	7gün	Göbek kanaması	epistaksis, ağız içi kanama, ekimoz
Olgu 2	kız	9 gün	Göbek kanaması	epistaksis, ağız içi kanama, menometroraji, kas içi kanama
Olgu 3	kız	3 yaş	SSS kanaması	epistaksis, ağız içi kanama, gastrointestinal, kas içi kanama
Olgu 4	erkek	3 ay	Göbek kanaması	ekimoz
Olgu 5	erkek	2.5 ay	ekimoz	SSS kanaması, ağız içi kanama
Olgu 6	kız	2 ay	Ağız içi kanama	burun, ağız içi, kas içi kanama, menometroraji

Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-41 Referans Numarası: 267

SERVİKAL BÖLGEDE BULKY KİTLESİ OLAN KEMİK İLİĞİ TUTULUMLU BURKİTT LENFOMA OLGUSU: BAŞARILI TEDAVİSİ

Ali Doğan[1], Narin Yıldırım Doğan[2]

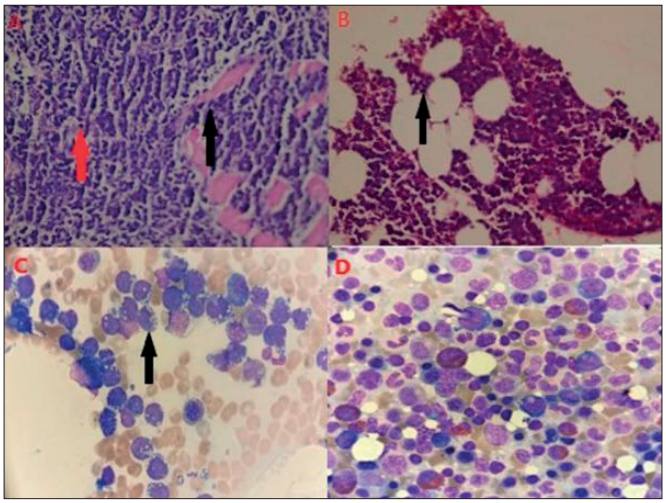
[1]Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Van
[2]Van Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları, Van

Giriş: Burkitt lenfoma (BL), oldukça agresif seyirli bir B hücreli Non-Hodgkin Lenfoma (NHL) alt tipidir. BL, sadece kemoterapi ile tedavi edilebilen ve kemoterapiye duyarlılığı yüksek olan agresif davranışlı bir malignitedir. Biz bu olgumuzda servikalde bulky kitlesi olan kemik iliği tutulumlu R-CODOX-M/IVAC kemoterapisi ile tam remisyon sağlanan hastayı sunduk.

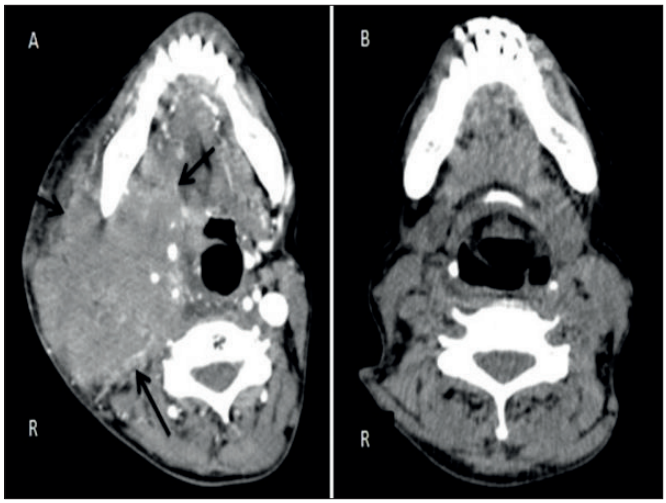
Olgu: 46 yaşında kadın hasta boyunda kitle, halsizlik, kilo kaybı ve ses kısıklığı şikayetleri ile başvurdu. Hastanın fizik muayenesinde sağ servikal bölgede ağrısız, sınırları düzensiz, sert ve fikse olan 11x6 cm boyutunda palpe edilen lenfadenopati mevcut olup ağız açıklığı kısıtlı ve dili sağ tarafa deviye idi. Servikal LAP punch biyopsinin immünhistokimyasal incelemesinde neoplastik hücrelerde CD20(+), PAX5(+), LCA(+), CD79a(+), BCL-6(+), BCL-2(-), MUM-1(+), CD3(-), CD5(-), CD34(-), Ki-67 proliferasyon indeksi %100 olup BL ile uyumlu high grade B hücreli lenfoma olarak saptandı (Şekil 1A). Boyun BT'sinde; sağda mandibular bölgeden başlayıp sağ boyun yarımının tamamını etkileyen ve yine sağda orofarinks ve nazofarinkse uzanım gösteren ve bu düzeyde hava yolunu daraltan boyutu yaklaşık 115x75x100 mm olarak ölçülen bulky kitlesi (Şekil 2A) saptandı. Kemik iliği aspirasyon yayması ve kemik iliği biyopsisinde BL hücreleri ile tutulum mevcuttu (Şekil 1B,1C). Hastaya R-CODOX-M/IVAC A kolu ve R-CODOX-M/IVAC B kolundan ardışık olarak her bir koldan iki kür olmak üzere toplam dört kür verildi. Tanı sırasında sadece boyunda bulky kitlesi olan hastada; ikinci kürden ve dördüncü kürden sonra çekilen boyun BT (Şekil 2-B), toraks ve abdomen BT'lerinde herhangi bir kitle tespit edilmedi. Ayrıca yapılan kemik iliği aspirasyon yaymasının morfolojik değerlendirilmesi normosellüler olup tutulum saptanmadı (Şekil 1D).

Tartışma: BL, B hücreli NHL'nin bir alt tipi olup oldukça agresif seyirli bir lenfomadır. BL yetişkinlerde nadir görülen bir hastalıktır ve tüm NHL'nin yaklaşık %1'ini oluşturur. BL primer olarak santral sinir sistemi (SSS) ve baş-boyun bölgesinde %10-15 oranında görülmekte olup, çoğunlukla primer odaktan SSS'e, karaciğere ve kemik iliğine yayılım gösterir. BL'da, LAP genellikle lokalize olup tanı anında kemik iliği tutulumu yaklaşık %30 oranındadır. Vakamızda servikal bölgede LAP ve kemik iliği tutulumu vardı. Erişkinlerde kombine kemoterapi rejimlerinin kullanılmasıyla tedaviye yanıt daha iyi olmakta ve genel sağ kalım uzamaktadır. Son yıllardaki verilerde toplam tam yanıt oranı %75'in üzerindedir. Bu verilerin sonucunda yüksek riskli (IPI: 3-5 puan olan) erişkin hastalarda; ileri evre, kemik iliği, karaciğer ve SSS tutulumu, lösemik formu ve LDH'ın üst sınırından beş kat fazla olması daha kötü olup genel sağ kalımı düşürmektedir. Vakamızda yüksek LDH düzeyi, kemik iliği tutulumu mevcut olup evre 4 idi. Son dönemlerde kullanılmaya başlanan R-CODOX-M/IVAC rejimi; yüksek riskli hastalara 4 siklus verilmektedir. Kliniğimizde bu vakamız dahil dört BL tanılı hastamızda R- CODOX-M/IVAC tedavisi ile tam remisyon sağlandı. Sonuç olarak BL kemosensitif bir lenfoma olup son yıllarda R-CODOX-M/IVAC kemoterapi rejimi ile tam şifa oranı yüksektir. LAP veya tutulu organ biyopsisi ile BL tanısı alan hastaya kemik iliği tutulum açısından ve evreleme için kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi yapılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Burkitt Lenfoma, Kemik İliği Aspirasyonu, Biyopsisi, R- CODOX-M/IVAC



Şekil 1. A: Boyundaki kitleden yapılan kesitte çizgili kasları da infiltre eden orta büyüklükte ve monomorfik görünümde lenfositler (Siyah ok) ile arada tingible body makrofajlar (Turuncu ok) izlendi (Yıldızlı gökyüzü manzarası) (Hematoksilen-Eozin x400), B: Kemik iliğine yapılan kesitte monomorfik görünümde ok ile lenfoid hücrelerin infiltrasyonu izlenmektedir. (Hematoksilen-eozin x400), C: Tanı anındaki kemik iliği aspirasyon yaymasında görülen BL'da görülen mavi stoplazmalı, stoplazmasında vakuolleri olan lenfoid hücreler (May gründwald giemsa x100), D: Tedavisi tamamlandıktan sonra yapılan kemik iliği aspirasyon



Şekil 2. A: Boyun BT, sağda oklarla gösterilen mandibular bölgeden başlayıp sağ boyun yarımının tamamını tutan bulky kitlesi, B: Dört kür kemoterapisi tamamlandıktan sonra kitlenin tamamen kaybolduğu boyun BT görüntüsü
Resim 2. A: Boyun BT, sağda oklarla gösterilen mandibular bölgeden başlayıp sağ boyun yarımının tamamını tutan bulky kitlesi, B: Dört kür kemoterapisi tamamlandıktan sonra kitlenin tamamen kaybolduğu boyun BT görüntüsü

Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

P-42 Referans Numarası: 212

SOX7 TÜMÖR BASKILAYICI ADAYI İKİ KEZ NÜKSEDEN MULTİPL MİYELOM OLGUSU TÜMÖRLERİNDE GENETİK OLARAK SESSİZLEŞMİŞTİR

Ahmet Şeyhanlı[1], Tevfik Hatipoğlu[2,3], Burcu Akman[2,3], Xiaozhou Hu[3], Taner Kemal Erdağ[4], Güner Hayri Özsan[1], Can Küçük[2,5]

[1]Hematoloji Bölümü, Tıp Fakültesi, Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir
[2]İzmir Biyotıp ve Genom Merkezi, İzmir
[3]İzmir Uluslararası Biyotıp ve Genom Enstitüsü, Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir
[4]Kulak, Burun ve Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıp Fakültesi, Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir
[5]İzmir Uluslararası Biyotıp ve Genom Enstitüsü; Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Tıp Fakültesi, Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir

Giriş: Multipl miyelom (MM), antikor salgılayan plazma hücrelerinin neoplastik transformasyonu sonucu meydana gelen bir kanser türü olup tüm hematolojik kanserlerin yaklaşık %10'unu oluşturur. Yeni ilaçlar sayesinde multipl miyelom hastalarının sağkalımında önemli ölçüde iyileşme gözlenmesine rağmen bu kanserin kesin tedavisi mevcut değildir. MM olgularının büyük bölümü proteozom inhibitörleri veya immünomodulatör ilaç içeren tedavilere yanıt verse de olguların önemli bölümünde kanser nüks (relaps) etmektedir. Nüks sonrasında tedavilere gelişen direnç nedeniyle prognoz kötüdür. MM nüksü ile ilişkili genetik ve epigenetik düzensizliklerin belirlenmesi, nüks gelişimini ve ilaç direncini önceden tahmin edilecek biyobelirteçlerin keşfi yanı sıra nüksü engelleyebilecek hedefli tedavilerin geliştirilmesi bakımından da önemlidir. MM tümörlerinde SOX7 tümör baskılayıcısı dahil pek çok gen içeren 8p23.1 lokusunda bialelik delesyonlar rapor edilmiştir.

Yöntem: Bu projeye 69 yaşında erkek IgG kappa MM hastası dahil edildi. Hastamızda tanı sonrası 30. ve 42. ayda nüks gelişmiş olup nüks esnasında kemik iliği örnekleri temin edilmiştir. CD138+/CD38+/CD19- fenotipteki tümör hücreleri, Aria III akış sitometre cihazıyla ayrıştırıldı. SOX7 delesyon analizi qPCR aracılığıyla gerçekleştirildi. Delesyon analizlerinde SOX7 kopya sayıları iki farklı referans gene ayrı ayrı normalize edilmiştir. SOX7 promotorundaki metilasyon varlığı metilasyona hassas yüksek çözünürlüklü erime (MS-HRM) yöntemiyle değerlendirilmiştir. SOX7 transkript ifadesi qRT-PCR ile belirlenmiştir. Normal kontrol örnekleri olarak reaktif tonsil dokularından FACS ile ayrıştırılan CD38++ plazma hücreleri (RT PC) ve/veya obstrüktif uyku apnesi tonsil dokularından ayrıştırılan IgD-/CD38+ fenotipli plazma hücreleri (OSA PC) kullanılmıştır.

Sonuçlar: Her iki nüks esnasında da MM tümör hücrelerinde RT PC ve OSA PC hücrelerine kıyasla SOX7 delesyonu gözlemlenmiştir. SOX7 kopya sayısındaki %80-%85 seviyelerindeki azalış bu genin her iki alelinin de silinmiş olabileceğine işaret etmektedir. MM tümör hücrelerinde SOX7 promotorunun MS-HRM ile analiz edilen kısmında metilasyon gözlenmemiştir. Her iki nüks esnasında da SOX7 transkript seviyelerinde normal plazma hücre (OSA PC) örneğine kıyasla önemli ölçüde azalma tespit edilmiştir.

Tartışma: SOX7 geninin bir MM olgusunda iki ardışık nüks esnasında genetik olarak sessizleşmesi SOX7 ifade kaybının nüks ve ilaç direnciyle ilişkili olabileceğine işaret etmektedir. SOX7 delesyonu ve/veya transkript azalması nüks esnasında yaygın gözleniyorsa, tedaviye yanıt vermeyecek olan MM hastalarının belirlenmesinde biyobelirteç olarak kullanılabilir. SOX7'nin nüks MM hasta tümörlerinde tekrar ifade edilmesinin ilaç direncinin ortadan kaldırılmasına ve tümör gelişiminin önlenmesine katkı yapıp yapmadığı işlevsel deneylerle ortaya konulabilir.

Anahtar Kelimeler: Multipl miyelom, nüks, ilaç direnci, SOX7, delesyon, genetik, epigenetik, tümör baskılayıcı

Erişkin Akut Lösemiler

P-43 Referans Numarası: 318

MEME KANSERİ TEDAVİSİ SONRASI GELİŞEN PHİLADELPHİA NEGATİF AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİ OLGUSU

Zeynep Tuğba Güven, Ali Ünal

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi

Giriş: Tedavi ilişkili akut lösemiler tüm akut lösemili olguların %10-20'sini oluşturur. Tedavi ilişkili akut lenfoblastik lösemi (ALL) görülme sıklığı akut miyeloid lösemi (AML) veya akut myelodisplastik sendrom (MDS)'a göre daha nadirdir. Bu yazıda sekiz yıl önce sağ memedeki kitleden invaziv duktal karsinom tanısı alan kemoterapi ve radyoterapi ile tam kür sağlanan olguda gelişen Philadelphia negatif (Ph(-)) ALL olgusu sunulacaktır.

Olgu: Altmış bir yaşında kadın hasta, bacaklarda güçsüzlük ve halsizlik nedeniyle takipli olduğu onkoloji polikliniğine başvurdu. Sekiz yıl önce sol memede kitle nedeni ile başvurduğunda invaziv duktal karsinom (İDK) tanısı konmuş ve evre 3B olarak değerlendirilmiş. Ardından modifiye radikal mastektomi uygulanmış. Kemoterapi olarak antrasiklin-siklofosfamid (AS) ve haftalık paklitaksel verilmiş. 20 seans radyoterapi alan hasta remisyonda takip edilmiş. Son 1 yıldır takiplerine gelmeyen hastada, onkoloji polikliniğine başvurusunda pansitopeni saptanmış. Tarafımıza konsülte edilen hastada periferik yaymada silme blast mevcuttu. Yapılan kemik iliği flow-sitometri incelemesinde B-ALL olarak değerlendirilen hasta Ph kromozomu negatif idi. İndüksiyon tedavisi olarak Hoelzer kemoterapisi başlandı. Birinci kür ardından taburcu edilen hasta, ikinci kür tedavi için yatırıldığında enfeksiyon tablosu mevcut idi. Pnömosepsis olarak değerlendirilen hasta yoğun bakıma devredildi. Takibinin 4. gününde hasta kaybedildi.T

Tartışma ve Sonuç: Meme kanseri tedavisi sonrası sekonder malignite gelişimi klinisyenleri zorlayan bir durumdur. Meme kanseri tedavisi alan hastalar bu açıdan yakın takip edilmelidir. Mümkünse her kontrolde periferik yayma ile değerlendirilmelidir.

Anahtar Kelimeler: meme kanseri, akut lenfoblastik lösemi

Kaynaklar

1. Gupta, S., Antillon, F. A., Bonilla, M., Fu, L., Howard, S. C., Ribeiro, R. C., & Sung, L. (2011). Treatment-related mortality in children with acute lymphoblastic leukemia in Central America. Cancer, 117(20), 4788-4795.
2. Katgı, A., Kahraman, S., Ataca, P., Pişkin, Ö., Özcan, M., Özsan, G., ... & Ündar, B. Ewing Sarkom Tedavisi Sonrası Gelişen Philadelphia Negatif Akut Lenfoblastik Lösemi Olgusu. Marmara Medical Journal, 25(2), 100-102.

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-44 Referans Numarası: 275

RELAPS/REFRAKTER HODGKİN LENFOMA'DA BRENTÜKSİMAB VEDOTİN-ICE KOMBİNASYONU VE KÖK HÜCRE NAKLİ

Selin Yakarışık[1], Yılmaz Ay[1], Vedat Uygun[2]

[1]Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
[2]Medicalpark Antalya Hastanesi

Hodgkin lenfoma (HL), pediatrik kanserler içinde yaklaşık yüzde 7 oranında görülür ve hastalarda tedavi seçeneklerindeki son yıllardaki gelişmeler nedeniyle %95'in üzerinde kür oranına sahiptir (1,2). Hastaların çoğu kemoterapi ile tedavi edilebilir olsa bile %5-10 oranında refrakterlik; %10-30 oranında da relaps bildirilmiştir (3). Biz de relaps refrakter (r/r) hodgkin lenfoma nedeni ile takip ettiğimiz 4 vaka ve tedavi yanıtlarını paylaşmayı amaçladık. Hastalarımızın özellikleri ve tedavileri tablo 1 ve tablo 2'de sunulmuştur.

Relaps/refrakter (r/r) hastalık için kurtarma kemoterapisini takiben otolog kök hücre nakli (OKHN) standart yaklaşımdır. Anti-CD30 antikoru olan Brentuximab vedotin'in (BV) kötü prognostik HL'si olan pediatrik hastalarda etkili olduğu gösterilmiştir ve (r/r) pediatrik hastalarda klinik olarak anlamlı yanıtlarla ilişkilidir (4). Özellikle hastalar için kök hücre transplantasyonu öncesinde kurtarma kemoterapisi olarak tek başına veya diğer kemoterapi ajanları ile birlikte köprü amaçlı kullanılmaktadır (5). Nodüler sklerozan HL'li 1. ve 2. vakamızda 4 kür BV-ICE (ifosfamid, karboplatin, etoposid) ve 1 kür BV tedavisi sonrası OKHN yapılmış olup şu an remisyonda izlenmektedirler. Nodüler sklerozan HL'li 3. vakamıza kemoterapi ardından otolog nakil planlanmakla birlikte hastadan yeterli hücre toplanamaması nedeniyle yapılamamıştır. Hasta toplam 4 kür BV-ICE devamında 4 kür BV tedavileri ardından allojenik KHN için yönlendirilmiştir. Mikst selüler HL nedeniyle izlediğimiz 4. vakamızda iyi prognostik faktörlerin bulunması (B semptomlarının olmaması, radyoterapi ihtiyacının olmaması ve relaps süresinin 12 aydan fazla olması) nedeni ile otolog KHN düşünülmemiştir. Hasta şuan 2 kür BV-ICE tedavisi sonrası remisyon değerlendirme aşamasında stabil olarak izlenmektedir. Hastaya 2 kür daha BV-ICE tedavisi verilmesi planlanmıştır. Sonuç olarak vaka sayısı çok kısıtlı olmakla birlikte literatüre uygun olarak BV'nin ICE ile birlikte kullanımının (r/r) HL'li hastalarda remisyonu sağladığı, güvenli ve etkili olduğu gözlenmiştir. Yan etkiler açısından ön planda miyelosupresyon ve mukozit görülse de destek tedaviler ile yönetilebilir yan etkiler olarak değerlendirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Relaps/refrakter Hodgkin lenfoma, brentüksimab vedotin, kök hücre nakli

Kaynaklar

1. Ward E, DeSantis C, Robbins A, Kohler B, Jemal A. Childhood and adolescent cancer statistics, 2014. CA Cancer J Clin. 2014 Mar-Apr;64(2):83-103. doi: 10.3322/caac.21219. Epub 2014 Jan 31. PMID: 24488779.
2. Kumar A, Casulo C, Yahalom J, et al. Brentuximab vedotin and AVD followed by involved-site radiotherapy in early stage, unfavorable risk Hodgkin lymphoma. Blood 2016; 128: 1458-1464.
3. Voorhees TJ, Beaven AW. Therapeutic Updates for Relapsed and Refractory Classical Hodgkin Lymphoma. Cancers (Basel). 2020 Oct 8;12(10):2887. doi: 10.3390/cancers12102887. PMID: 33050054; PMCID: PMC7601361.
4. Locatelli F, Koerholz-Mauz C, Neville K, et al. Brentuximab vedotin for paediatric relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma and anaplastic largecell lymphoma: a multicentre, open-label, phase1/2 study. Lancet Haematol 2018; 5: e450-e461.
5. Younes A, Gopal AK, Smith SE, et al. Results of a pivotal phase II study of Brentuximab vedotin for patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol 2012; 30: 2183-2189.

Tablo 1:

Ad Soyad	Yaş	Cinsiyet	Patoloji	Tanı Tarihi	Evre	Primer Bölge
1. Olgu (A.B.S.)	13 Yaş 5 Ay	Erkek	Nodüler Sklerozan Hodgkin Lenfoma	23.06.17	4B	Sol Arka Servikal, Sol Supraklavikular, Mediasten, Akciğer Parankim
2. Olgu (H.B.)	13 Yaş 3 Ay	Kız	Nodüler Sklerozan Hodgkin Lenfoma	02.10.18	3A	Mediasten
3. Olgu (Ö.T.)	13 Yaş 7 Ay	Kız	Nodüler Sklerozan Hodgkin Lenfoma	09.05.19	2B	Bilateral Servikal Ön-Arka Ve Bilateral Supra-İnfraklavikular, Sol Aksiller
4. Olgu (R.Ç.)	4 Yaş 6 Ay	Erkek	Mikst Sellüler Hodgkin Lenfoma	12.11.19	2A (>6 cm Lenfadenopati)	Sol Arka Servikal

Tablo 2:

Ad Soyad	Kemoterapi	Tutulu Alan Radyoterapi	Relaps Refrakter Hastalık Tanı Zamanı (Son Tedaviden Sonra Geçen Süre)	BV + ICE	Yan Etkiler	OTOLOG KHN	Allojenik KHN	2. Remisyon Sonrası Geçen Hastalıksız Sağ Kalım Süresi
1. Olgu (A.B.S.)	2 OEPA + 4 COPP	+	4 AY	4 Kür BV+ICE 1 Kür BV	Evre 2 Mukozit	+	-	2 Yıl 11 Ay
2. Olgu (H.B.)	2 OEPA + 2 COPP	+	9 AY	4 Kür BV+ICE 1 Kür BV	Evre 1-2 Mukozit, Hafif-Orta Karaciğer Enzim Yüksekliği	+	-	1 Yıl 5 Ay
3. Olgu (Ö.T.)	2 OEPA + 2 COPP	+ (Klostrofobi Nedeni İle Planlanan Dozun Yarısını Alabilmiş)	(**2 KÜR ABVD Sonrası Progresif Hastalık Ve Tedavi Red) 6 Ay	4 KÜR BV+ICE 4 KÜR BV	Evre 2-3 Mukozit, Hafif Karaciğer Enzim Yüksekliği	- Yeterli Hücre Toplanamadı	Nakil Planı Yapıldı	-
4. Olgu (R.Ç.)	2 OEPA + 2 COPP	-	15 Ay	2 KÜR BV+ICE	Evre 2-3 Mukozit, Hafif-Orta Karaciğer Enzim Yüksekliği	-	-	-

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-45 Referans Numarası: 141

PRİMER REFRAKTER HODGKİN LENFOMA HASTAMIZDA BÜTÜN SEÇENEKLER TÜKENDİ DERKEN; BİR ÇIKIŞ YOLU

Nurhilal Büyükkurt[1], Cem Kis[1], Duygu Nurdan Avcı[1], Emrah Koçer[2], Mutlu Kasar[1], Mahmut Yeral[1], Can Boğa[1], Hakan Özdoğu[1]

[1]Başkent Üniversitesi Adana Dr. Turgut Noyan Uygulama ve Araştırma Merkezi, Erişkin Hematoloji, Adana
[2]Başkent Üniversitesi Adana Dr. Turgut Noyan Uygulama ve Araştırma Merkezi, Patoloji, Adana

Klasik hodgkin lenfoma (HL)hastalarının %70-90'ı standart kemoterapi (KT) ve/veya radyoterapi ile uzun süreli remisyonelde etmekle birlikte %10-30 oranında ilk tedaviye primer dirençli olabilmektedir. Aktive edilmiş T hücrelerine ek olarak, klasik HL lezyonlarındaki benign B lenfositleri, CD40 ligandını (CD40L, CD154) ve CD30 ligandını (CD30L, CD153) ifade edebilir. Bu veriler ışığında, klasik HL lezyonlarında infiltre B lenfositlerinin in vivo olarak Hodgkin Reed Stenberg (H/RS) hücrelerinin hayatta kalmasına katkıda

bulunabileceğini ve bu hastalarda sitokin ve kemokin ekspresyonunun düzenlenmesinde rol oynayabileceğini düşündürmüştür. Dolayısıyla tedavide yardımcı bir hedef yol olabileceği düşünülmekte.

Merkezimizde dış merkezden 4 kür ABVD kemoterapisine dirençli olması nedeniyle yönlendirilen bir hastamızın tüm yeni ajanları da içeren 5 sıra kurtarma tedavisine rağmen progresyon gösteren hastalık serüvenini ve bulduğumuz bir çıkış yoluyla haploidentik nakile uzanan deneyimimizi paylaşmak istedik.

2019 ocak ayında, 21 yaşında dış merkezde klasik tip Hodgkin lenfoma evre 4 B tanısı alan (tanı anında akciğer ve plevra tutulumu, PET/BT'de bulky mediastinal lenfadenopati dışında akciğerde nodüler tutulumlar, CD 30+) 4 kür ABVD sonrası refrakter hastalık sonucuyla merkezimize yönlendirilmişti. Merkezimizde kurtarma tedavisi olarak; 2 kür ICE sonrası progresif hastalık, 3 kür brentiksumab+bendamustin sonrası yine progresif hastalık durumunda iken PET/CT ile takibi yapılan hastanın hastalığının patolojik olarak revizyonu amaçlı tekrar sol aksiler lenf nodu çıkarılarak değerlendirildiğinde; yine klasik hodgkin lenfoma ile uyumlu olduğu saptandı. Ardından tedavisi 1 kür IGEV, 2 kür IGEV+Brentiksumab ve 2 kür brentiksumab şeklinde devam eden hastanın yine progresif hastalık durumuyla karşılaşılması sonucu nivolumab tedavisine geçildi. Nivolumab tedavisi altında iken 4. kür sonrası PET/CT de progresyon saptanarak mediastenden yeni otaya çıkan lenf nodundan yeniden yapılan örneklemede nodüler sklerozan sinsityal varyant klasik HL olduğu, CD 30 un kuvvetli pozitif, CD 20 nin de yaygın soluk membranöz pozitif olduğu görüldü. Hastanın tüm aldığı tedaviler ve hastalık durumu göz önüne alınarak otolog naklin uygun olmayacağı allojenik nakile hazırlanması gerektiği ancak hastalık yükünün azaltılması için kanserin kendi mikro çevresinden kaynaklanan direncin kırılması gerektiği düşünülerek literatür taraması yapıldığında bir pilot çalışma desteği de bulunarak ritüksimab klasik dozunda haftada bir 6 haftalık ve yanına immun modülasyon etkisinden yaralanmak için lenalidomid de eklenerek tedavisine başlandı. Bu süreçte donör taraması da yapılan hastanın tam uyumlu kardeş ve akraba dışı donörü bulunmayıp haploidentik nakil için başvuruda bulunuldu. Altı haftalık ritüksimab tedavisi ile birlikte 2 aylık lenalidomid tedavisi tamamlanan ve PET/CT sinde ileri derecede kemosensitif; hastalık yükü minimale inen hastaya kardeşinden haploidentik nakil yapıldı. Hastanın nakile girerken ECOG 0 idi ve son tedavisi sırasında olumsuz bir süreç yaşanmadı. Nakil sonrası tam da hikayemiz mutlu son ile bitecek derken maalesef engraftman gecikmesi ve ciddi sepsis ile hastamızı kaybettik.

Her ne kadar bizim hastamızda kötü sonla bitse de ritüksimab+ lenalidomid kombinasyonunun relaps-refrakter hastalarda planlanan nakil öncesi hastalık yükünün azaltılmasında köprü tedavisi olabileceğini yaşayarak öğrendiğimizden paylaşmak istedik.

Anahtar Kelimeler: Refrakter KlasikHodgkin Lenfoma, Ritüksimab

Kaynak

1. Younes A, Romaguera J, Hagemeister F et. al. A Pilot Study of Rituximab in Patients with Recurrent, Classic Hodgkin Disease. Cancer 2003;98:310–4.

Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar

P-46 Referans Numarası: 190

ŞİLOTORAKS İLE SUNULAN FOLLİKÜLER LENFOMA: OLGU SUNUMU

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

Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi,hematoloji Kliniği

Giriş: Şilotoraks, duktus torasikusta meydana gelen bir hasar sonucu şilöz içeriğin plevral boşluğa sızmasıdır. Şiloz efüzyon sıklıkla tek taraflıyken, nadiren iki taraflı izlenebilir. Etiyolojide travma dışı ve travmatik nedenler yer almaktadır. Hastalarda en sık bulgu nefes darlığı olmakla birlikte, göğüste baskı hissi, halsizlik, kilo kaybı eşlik edebilir. Travma dışı nedenler arasında sarkoidoz, amiloidoz, superior vena cava trombozu ve doğumsal anomaliler sıralanırken, en sık sebebi ise non hodgkin lenfomalar olarak belirtilmiştir. Burada şilotoraks kliniği ile başvuran foliküler lenfoma hastamızı sunmaktayız.

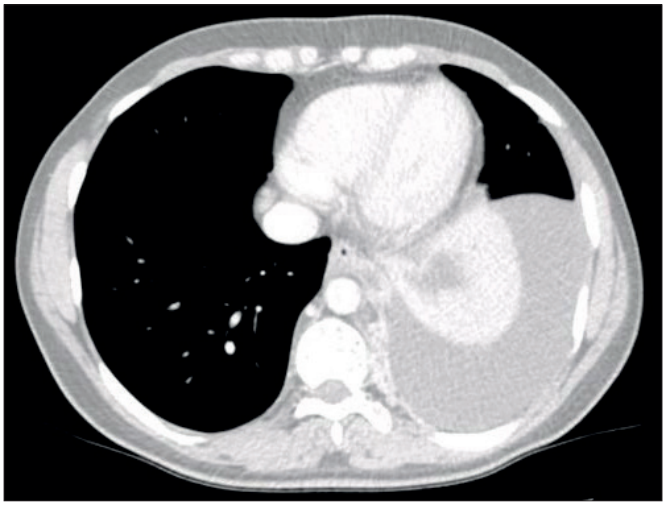
Vaka: 31 yaşında erkek hasta, kasık ve koltuk altında birkaç yıldır varlığını bildiği şişliklerin araştırılması için hematoloji polikliniğimize başvurdu. Özgeçmişinde ek hastalık ve ilaç öyküsü olmayan hastanın 4 yıl önce kasıktaki şişlik nedeni ile ince iğne biyopsi yapılarak araştırıldığı ve kanser lehine bulgu saptanmadığı öğrenildi. Fizik muayenede kasık ve koltuk altında ele gelen lenfadenopatiler (LAP) izlenirken, solunum sesleri sol tarafta belirgin azalmıştı. Bilgisayarlı Tomografi görüntülemelerinde Prevasküler, paratrakeal, subkarinal büyüğünün kısa aksı 10 mm'ye ulaşan LAP'lar ve solda en derin yerinde 5 cm kalınlıkta plevral efüzyon ve komşuluğunda kompresyon atelektazileri dikkati çekmekteydi (Şekil-1). Kasıktan alınan eksizyonel LAP biyopsisi Foliküler lenfoma gelen hastaya masif efüzyon nedeni ile tanısal ve boşaltıcı torasentez yapıldı. Drene edilen süt benzeri görümündeki efüzyon eksuda vasfında (protein: 4.1 g/dL, glukoz: 84 mg/dL, laktat dehidrojenaz: 619 U/L, adenozin deaminaz: 37 U/L) değerlendirildi. Sitolojik incelemede malignite bulgusuna rastlanmadı. Modifiye GELF kriterlerine göre değerlendirilen ve tedavi endikasyonu belirlenen hastaya R-CHOP tedavi protokolu başlandı (1). Hastaya 6 kür uygulanan R-CHOP tedavisi sonrasında başlangıçta belirlenen LAP'larda belirgin gerileme izlenirken, şiloz efüzyonun sebat ettiği izlendi. Seri uygulanan boşaltıcı torasentezin sitolojik incelemesinde lenfoma tanısına yönelik bulgu saptanmaması üzerine hasta takibe alındı.

Tartışma: Lenfoma hastalarında şilotoraks, sıklıkla tümör basısına bağlı duktusun gerilip yırtılmasına veya tümör tarafından invaze edilmesine bağlı gelişir (2). Vakamızda tanı sırasında saptanan prevasküler, paratrakeal, subkarinal çok sayıda LAP basısı sonucunda şilotoraks geliştiğini düşünmekteyiz. Şilotoraksın tedavisinde önemli basamak nedene yönelik tedavidir. Lenfoma tedavisi ile vakamızda şilöz efüzyon kliniğinin gerileyebileceği düşünerek, gerekli durumlarda torasentez yapmak üzere hastamızı takip etmeyi planladık. Literatürde bazı lenfoma vakalarında altta yatan hastalığın tedavisi iyi sonuçlar verse de şilotoraksın tekrar edebildiği, bu nedenle ilave önlemler alınması gerekliliği yer almaktadır (3). Öncelikle mayinin boşaltılması önerilmektedir. Fakat geniş hacimli şilöz drenaj sağlandığında ciddi protein ve vitamin kaybına bağlı metabolik ve nütrisyonel defekt gelişebileceği akılda tutulmalıdır. Bu nedenle bu hastalarda beslenmenin ve sıvı elektrolit dengesinin düzenlenmesi önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Şilotoraks, folliküler lenfoma, indolent lenfoma

Kaynaklar

1. Salles, G.A., Clinical Features, Prognosis and Treatment of Follicular Lymphoma.ASH Education Program Book, 2007. 2007(1): p. 216-225
2. Şahin E, Çelik B, Nadir A, et al. Tansiyon şilotoraks ile başvuran non-Hodgkin lenfoma olgusu. Türk Göğüs Kalp Damar 2011;19:660-3.
3. O'Callaghan AM, Mead GM. Chylothorax in lymphoma:mechanism and management. Ann Oncol 1995;6:603-7.



Şekil 1. BT görüntüleme solda plevral efüzyon ve komşuluğunda kompresyon atelektazisi varlığı

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-47 Referans Numarası: 206

IGM MONOKLONAL GAMMOPATİ VE MARJİNAL ZON LENFOMA ZEMİNİNDE GELİŞEN IGM İLİŞKİLİ HAFİF ZİNCİR AMİLOİDOZ OLGUSU

Ceyda Ören[1], Işık Kaygusuz Atagündüz[2], Özen Dedeoğlu[2], Tarık Ercan[2], Fergün Yılmaz[2], Tayfur Toptaş[2], Tülin Fıratlı Tuğlular[2]

[1]Tc Sağlık Bakanlığı Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı
[2]Tc Sağlık Bakanlığı Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Bilim Dalı

Amaç: İmmunglobulin M ile ilişkili hafif zincir amiloidozu (IgM AL amiloidoz), sistemik AL amiloidozu olan tüm hastaların %5-7'sini oluşturan ve klinisyenler için özel zorluklar oluşturan farklı bir klinik antitedir. IgM AL amiloidozu olan hastalarda kardiyak ve çoklu organ tutulumu daha nadir olmasına karşın, sağkalım sonuçları IgM olmayan amiloidoz hastalarına göre daha iyi değildir. Literatürde IgM amiloidoz vakalarının çoğunluğunun lenfoplazmasitik neoplaziler ile ilişkili olduğu bildirilmiş olup marjinal zon lenfoma (MZL) ile birlikteliği çok az sayıda vakada tanımlanmıştır. Bu olgu sunumunda IgM monoklonal gammopati ve marjinal zon lenfoma tanılarından 13 yıl sonra IgM AL amiloidoz gelişen bir hastanın verileri sunulmuştur.

Olgu: Altmış altı yaşında kadın hasta 2007 yılında el ve ayaklarda uyuşma şikayeti ile başvurmuş. Tetkiklerinde hafif anemi ve monoklonal M proteini dışında bir patoloji saptanmamış. Serum immunfiksasyon elektroforezinde (IFE) IgM kappa bandı izlenmesi üzerine yapılan ileri tetkiklerde kemik iliği biyopsisi ile MZL tanısı konmuş. Tanı anındaki IgM düzeyi 6.8 g/L (0.33 - 2.93) olup kemik iliği ve cilt altı biyopsilerinde amiloid saptanmamış. Bu aşamada MZL ve eşlik eden önemi belirsiz IgM monoklonal gammopati tanısıyla dört kür rituksimab tedavisi verilmiş. Takibinde 2014 yılından itibaren görüntülemelerinde vücudun değişik bölgelerinde iki santimetreyi aşmayan ve biyopsi için uygun olmayan lenfadenopatiler gelişmiş. Serum IgM düzeyi 4 g/L civarında seyretmiş. Klinik ve laboratuar parametreleri normal olan hasta tedavisiz takip edilmiş. Tanısının 13.yılında Haziran 2020'de takipleri sırasında, boyun tomografisinde milimetrik lenf nodları görülmesi üzerine yapılan boyun ultrasonografisinde, tiroidektomize olduğu bilinen hastada nüks tiroid nodülleri izlendi. Nodüllerden alınan biyopside tiroid dokusu izlenmedi sadece amiloid birikimleri saptandı. Demir eksikliği anemisi saptanması ve son 1 yılda 15 kg kilo kaybı olduğunun öğrenilmesi üzerine yapılan üst ve alt gastrointestinal sistem endoskopilerinde alınan biyopsi örneklerinde mide dokusunda ve kolon polibinde amiloid birikimi saptandı. Giderek artan bilateral periferik ödemleri olan, kreatinin değerinde 1.45 mg/dL'e yükselme izlenen hastanın spot idrar proteini 9 gr saptandı. Kemik iliği biyopsisinde damar duvarlarında kongo red pozitif AL amiloid birikimi ve serum IFE'de IgM kappa bandı izlendi. Serum IgM düzeyi 3.67 g/L, kappa/lambda oranı 26 (0.26 - 1.65), artmış olarak saptandı. Positron emisyon tomografi/bilgisayarlı tomografi'de paraaortakaval alanda 2x1.5 cm çapında anlamlı FDG tutulumu olmayan lenfadenopatiler izlendi. Ekokardiyografide ejeksiyon fraksiyonu korunmuştu ancak biatrial dilatasyon, hipertrofik obstrüktif kardiyomiyopati, diyastolik disfonksiyon ve ventriküler septumda granüler görünüm izlendi. Kalp yetmezliği bulguları, hepatomegalisi, bilateral ciddi ödemi ve alkalen fosfataz, gama-GT, NT-proBNP yüksekliği olan hastada hepatik, renal ve kardiyak tutulum gösteren IgM tipi AL amiloidoz gelişiminin daha önceden tanı konulan altta yatan marginal zon lenfoma ile ilişkili olabileceği düşünüldü. Rituximab ve Bendamustin tedavisi başlandı. Tedavinin ikinci kürü sırasında yaygın büllöz cilt döküntüleri gelişmesi üzerine tedavisi yarıda kesildi. Rituximab sonlandırılarak Obinituzumab Bendamustin tedavisi başlandı. Obinituzumab ilişkili herhangi bir yan etki gelişmedi. İki kür tedavi sonrası hastanın takip ve tedavisi polikliniğimizde devam etmektedir.

Sonuç: Vakamızda olduğu gibi marjinal zon lenfoma tanısıyla takip edilen ve önemi belirsiz IgM monoklonal gammopati eşlik eden hastalarda uzun dönemde IgM ilişkili amiloidoz gelişebileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Literatürde altta yatan hastalığın teşhisinden IgM amiloidoz gelişimine kadar geçen medyan süre 65 ay (8-157) olarak bildirilmiştir. Bu hastalar kardiyomiyopati, artropati, nöropati, hepatomegali veya proteinüri gelişimi açısından ömür boyu izlenmelidir.

Anahtar Kelimeler: IgM AL amiloidoz, Marjinal zon lenfoma

■ İnfeksiyon ve Destek Tedaviler

P-48 Referans Numarası: 254

PEDİATRİK COVID-19: TAM RESEPTÖRLERİ, PS, GAS6, HMGB1 DÜZEYLERİNİN KLİNİK, LABORATUVAR BULGULARI VE PROGNOZLA İLİŞKİSİ

Nihan Şık[1], Murat Duman[1], Tuncay Küme[2], Durgül Yılmaz[1], Hale Ören[3]

[1]Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Acil Bilim Dalı
[2]Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı
[3]Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Bilim Dalı

Giriş ve Amaç: Vitamin-K bağımlı faktörlerden olan protein S (PS), growth-arrest-specific gene 6 (GAS6) ve bu moleküllerin tirozin kinaz reseptörleri olan TYRO3, AXL ve MERTK (TAM reseptör ailesi) ile high-mobility group box-1 (HMGB1)'in enfeksiyöz ve otoimmün hastalıklar, kanser ve tromboz etiyopatogenezindeki mekanizmalarda rol oynadığı bildirilmektedir. Bu moleküllerin coronavirus disease 2019 (COVID-19) patogenezindeki rolü henüz belirlenememiştir ancak artmış inflamatuvar yanıt ve tromboz ile karakterize olan bu hastalıkta da rolü olabileceği düşünülmüştür. Çocuklarda, erişkinlere göre COVID-19 hastalığının daha hafif klinikle seyrettiği gözlenmiş olsa da hastalığın immünopatogenezi ile ilgili yeterli veri yoktur. Bu çalışmada, serum HMGB1, PS, GAS6 ve TAM reseptör düzeylerinin, pediatrik COVID-19 hastalığı patogenezindeki rolünün belirlenmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışmaya, 1 Ocak-1 Temmuz 2021 tarihleri arasında, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Acil serviste, yaşları 1 ay-18 yaş arasında değişen ve severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) polymerase chain reaction (PCR) (+) saptanan 57 hasta, multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) tanısı alan 6 hasta ve sağlıklı 17 kontrol olgusu dahil edildi. Hastaların demografik özellikleri, fizik muayene bulguları, laboratuvar verileri, solunum desteği ihtiyacı, hastane yatışı ve süreleri ile prognozları hasta dosyalarından kaydedildi. Klinik ağırlık sınıflamasına göre SARS-CoV-2 PCR (+) hastalar 5 gruba ayrıldı. Serum HMGB1, PS, GAS6 ve TAM reseptör düzeyleri ELISA yöntemi ile çalışıldı.

Bulgular: Olguların 40'ı (%50) kız olup hasta ve sağlıklı kontroller cinsiyet oranları açısından benzerdi (p: 0.524). Hastaların yaş ortancası 12.0 [çeyrekler arası aralık (ÇAA): 6.2-15.5) yıl, kontrol grubunun ise 12.6 (ÇAA: 9.9-15.3) yıl saptanmış olup gruplar arasında yaş farkı yoktu (p: 0.172). Hasta grupta sağlıklı gruba göre GAS6 düzeyi [ortanca 139.0 (ÇAA: 30.0-123.9), 858.0 (ÇAA: 237.0-1888.0) pg/mL, sırasıyla, p: 0.035] ve MERTK düzeyleri [ortanca 0.67 (ÇAA: 0.22-7.2), 8.8 (ÇAA: 0.6-24.1) pg/mL, sırasıyla, p: 0.013] anlamlı olarak düşük saptandı. [SS1] Hasta grupta ise, SARS-CoV-2 PCR (+) hastaların MIS-C tanılı hastalara göre AXL [ortanca 48.2 (ÇAA: 23.4-91.7), 16.3 (ÇAA: 12.8-101.4) pg/mL, sırasıyla, p: 0.049] ve TYRO3 [ortanca 8.2 (ÇAA: 4.3-12.3), 1.3 (ÇAA: 0.8-13.4) ng/mL, sırasıyla, p: 0.044] düzeyleri düşüktü. SARS-CoV-2 PCR pozitif hastalar arasında, klinik ağırlığı asemptomatik/hafif olarak değerlendirilen 55 hasta, orta/ciddi/kritik olan iki hasta mevcut olup iki olgunun da kronik hastalığı mevcuttu. Klinik ağırlığı orta/ciddi/kritik olan grupta, asemptomatik/hafif gruba göre PROS [ortanca 0.7 (ÇAA: 0.7- -), 12.2 (ÇAA: 2.5-21.5) ng/mL, sırasıyla, p: 0.026] ve TYRO3 [ortanca 8.3 (ÇAA: 4.4-12.3), 2.0 (ÇAA: 0.9- -) ng/mL, sırasıyla, p: 0.039] düzeyleri anlamlı olarak düşük bulundu. SARS[SS2] -CoV-2 PCR (+) ve MIS-C tanılı 63 hastadan 9'u hastaneye yatırılmış olup, hastaneye yatırılan olgularda TYRO3 düzeyleri düşük saptandı [ortanca 1.4 (ÇAA: 0.9-7.4), 8.1 (ÇAA: 4.4-12.3) ng/mL, sırasıyla, p: 0.012]. Aktive parsiyel tromboplastin zamanı ile HMGB1, PS, GAS6 ve AXL düzeyleri arasında anlamlı negatif korelasyon bulundu (p<0.05). [SS3]

Sonuç: Bu çalışma, pediatrik COVID-19 hastalığıyla ilgili serum HMGB1, PS, GAS6 ve TAM reseptör düzeylerinin değerlendirildiği ilk çalışmadır. Sağlıklı kontroller, MIS-C tanılı hastalar ve SARS-CoV-2 PCR pozitif hastalar ile klinik ağırlık grupları arasında serum belirteçleri açısından anlamlı farklar bulunmuştur. Bu belirteçlerin tanıdaki yerini belirlemek, klinik ağırlığı öngörmek ve tedavi hedeflerinde alabilecekleri rolü değerlendirmek için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, GAS6, HMGB1, Protein S, SARS-CoV-2, TAM reseptör

Kaynaklar

1. Street ME. HMGB1: A possible crucial therapeutic target for COVID-19? Horm Res Paediatr 2020;93:73-75.

2. Lemke G, Silverman GJ. Blood clots and TAM receptor signaling in COVID-19 pathogenesis. Nat Rev Immunol 2020;20:395-396.
3. Wang S, Qiu Z, Hou Y, et al. AXL is a candidate receptor for SARS-CoV-2 that promotes infection of pulmonary and bronchial epithelial cells. Cell Res 2021;31:126-140.
4. Middleton EA, He XY, Denorme F, et al. Neutrophil extracellular traps contribute to immunothrombosis in COVID-19 acute respiratory distress syndrome. Blood 2020;136:1169-1179.
5. Portier I, Campbell RA, Denorme F. Mechanisms of immunothrombosis in COVID-19. Curr Opin Hematol 2021. doi: 10.1097/MOH.0000000000000666. Epub ahead of print.

Erişkin Akut Lösemiler

P-49 Referans Numarası: 269

FİBRİNOJEN DÜŞÜKLÜĞÜ İLE PREZENTE OLAN ERKEN MOLEKÜLER RELAPS AKUT PROMYELOSİTİK LÖSEMİ

Ceyda Özçelik Şengöz, Merve Kestane, Emre Aksu, Osman Akıdan, Nergiz Erkut, Özlen Bektaş, Mehmet Sönmez

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı-trabzon

Akut promyelositik lösemi (APL) çoğunlukla t(15;17) (PML/RARA) füzyon geni oluşumuyla gelişmekte ve akut myeloid lösemilerin %5-20'sini oluşturmaktadır. APL'li hastalarda tanı ve tedavi sürecinde dissemine intravasküler koagülopati ve primer hiperfibrinolize bağlı kanama ve trombozlar izlenmekte olup, vakaların %10-12'sinde hayatı tehdit eden kanamalar gelişebilmektedir. Bu vaka takdiminde, remisyon indüksiyonu, konsolidasyon ve idame tedavisini tamamlamış ve moleküler remisyonda izlenen hastanın takiplerinde saptanan fibrinojen düzeyindeki düşüklük sonrası yapılan tetkiklerine morfolojik relaps olmaksızın moleküler relaps saptanan APL olgusu sunuldu.

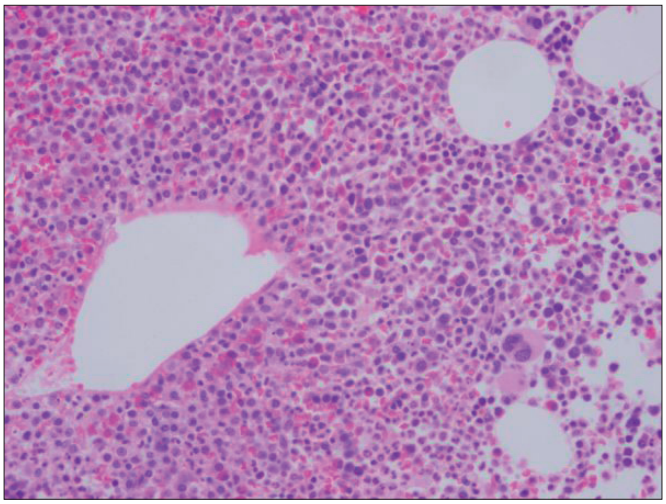
45 yaşında kadın hasta, Şubat 2016 yılında düşük riskli APL tanısıyla remisyon indüksiyonu, konsolidasyon ve idame tedavisi sonrası moleküler remisyonda izleniyor. Ekim 2020 yılında bacak ve kollarda morarma şikayetleri sonrası yapılan tetkiklerinde fibrinojen düzeyi 119 mg/dl olarak saptanıyor. Hemoglobin: 12gr/dl, Lökosit: 6170/mm3, Trombosit: 321 000/mm3, a PTT: 25.28sn, PT:12.2sn, INR: 1,02 idi. Diğer biyokimyasal parametreleri normal sınırlar içindeydi. PCR ile moleküler değerlendirmede PML/RARA t(15;17): 0,0003 olarak saptandı. Kemik iliği biyopsisinde blast ve promyelosit artışı izlenmedi (Şekil 1). Moleküler PML/RARA transkript takiplerinde artış izlenmesi üzerine hastaya arsenik trioksit+ATRA remisyon indüksiyon ve konsolidasyon tedavisi verildi. Moleküler ve sitogenetik yanıt sağlanan hastaya otolog kök hücre nakli planladı.

APL tanı ve tedavi sürecinde sıklıkla koagülopati gelişebilmektedir. Tedavi ile remisyon sağlanan hastalarda ise koagulasyon bozuklukları tamamen düzelmektedir. Bu vakada olduğu gibi koagulan proteinlerin tüketime bağlı olarak azalması, APL tanılı hastalarda akut löseminin klinik bulguları olmaksızın relaps açısından uyarıcı olabilmektedir. Dolayısıyla erken tanı, hastalarda kanama ve kanamaya bağlı komplikasyonlar gelişmeksizin tedaviyi mümkün kılabilmektedir.

Anahtar Kelimeler: akut promyelositik lösemi, koagülopati, erken relaps

Kaynaklar

1. Adès L, Sanz MA, Chevret S, Montesinos P, Chevallier P, Raffoux E, Vellenga E, Guerci A, Pigneux A, Huguet F, Rayon C, Stoppa AM, de la Serna J, Cahn JY, Meyer-Monard S, Pabst T, Thomas X, de Botton S, Parody R, Bergua J, Lamy T, Vekhoff A, Negri S, Ifrah N, Dombret H, Ferrant A, Bron D, Degos L, Fenaux P. Treatment of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia (APL): a comparison of FrenchBelgian-Swiss and PETHEMA results. Blood. 2008;111(3):1078-1084
2. Raffoux E, Rousselot P, Poupon J, Daniel MT, Cassinat B, Delarue R, Taksin AL, Réa D, Buzyn A, Tibi A, Lebbé G, Cimerman P, Chomienne C, Fermand JP, de Thé H, Degos L, Hermine O, Dombret H. Combined treatment with arsenic trioxide and all-trans-retinoic acid in patients with relapsed acute promyelocytic leukemia. J Clin Oncol. 2003; 15; 21: 2326-2334.
3. Liu Y, Wang Z, Jiang M, Dai L, Zhang W, Wu D, Ruan C. The expression of annexin ii and its role in the fibrinolytic activity in acute promyelocytic leukemia. Leuk Res 2011;35:879- 884.
4. Di Bona E, Avvisati G, Castaman G, Luce Vegna M, De Sanctis V, Rodeghiero F, Mandelli F. Early haemorrhagic morbidity and mortality during remission induction with or without all-trans retinoic acid in acute promyelocytic leukaemia. Br J Haematol 2000;108:689-695.



Şekil 1. Kemik iliği biyopsi

Erişkin Akut Lösemiler

P-50 Referans Numarası: 273

İNDÜKSİYON KEMOTERAPİSİ SONRASINDA OTOİMMUN HEMOLİTİK ANEMİ GELİŞEN DE-NOVO AKUT MYELOİD LÖSEMİ OLGUSU

Mine Karadeniz[1], Mete Tuğcan Üçdal[2], Ümit Yavuz Malkan[1], Yahya Büyükaşık[1]

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

Giriş: Otoimmun sitopeniler (OİS) ve otoimmun hemolitik anemi (OİHA) etyolojisi arasında hematolojik maligniteler önemli bir grubu oluşturmaktadır. Genellikle lenfoid malignitelerde sık görülen OİHA'yi myeloid neoplazmlarda tespit etmek oldukça zordur. Biz de bu yazımızda AML tanısı alan ve indüksiyon tedavisi sonrasında OİHA gelişen hastamızla ilgili tecrübemizi paylaşmayı amaçladık.

OLGU SUNUMU: Dahili hastalığı olmayan 33 yaşında kadın hasta, 15 gündür giderek artan halsizlik, baş dönmesi şikayetlerine baygınlık eklenmesi üzerine acil servise başvurdu. Hastanın yapılan laboratuvar tetkiklerinde anemi (Hemoglobin: 9,3gr/dl), lökositoz (lökosit: 52,9x103/mikroL), monositoz (monosit: 14,6x103/mikroL), trombositopeni (trombosit: 27x103/mikroL)saptandı. Hematoloji bölümüne danışılan hastanın incelenen periferik yaymasında (py) blastik hücreler görülmesi üzerine hasta kliniğimize yatırıldı. Bu süreçte hastaya lökositozu nedeniyle sitoredüktif tedavi olarak 3gr/gün hidroksiüre başlandı. Kemik iliği aspirasyon ve biyopsi (KİAB) patolojisi değerlendirmesi;yaygın myeloperoksidaz (MPO) pozitifliği gösteren blastik hücre infiltrasyonu olan hipersellüler kemik iliği, akım sitometri sonucu;CD13 +, CD33 +, MPO+ olarak sonuçlanması üzerine hastaya AML tanısı konularak 60 mg/m2/gün dozunda daunorubisin 3 gün ve 100 mg/m2/gün dozunda sitozin arabinozid 7 gün olarak tedavi başlandı. Kemoterapi sonlanmasından 3 gün sonra ikterik görünümü, karaciğer fonksiyon testlerinde ve bilirubin değerlerinde yükseklik saptanması üzerine hastanın yapılan hepatobilier görüntülemesi doğaldı. İndirekt bilirubin artışı da olması nedeniyle bakılan py de hemoliz bulgusu izlenmedi, hemoglobin düzeyinde ani düşüş izlenen, hemoliz belirteçlerinden, laktat dehidrogenaz (LDH): 320 U/L, retikulosit %0.19, haptoglobulin< 5,83 mg/dl, direkt coombs: ++ pozitif, indirekt coombs: negatif, total bilirubin: 16,3 mg/dl, direkt bilirubin: 8,5mg/dl, indirekt bilirubin: 7,8 mg/dl olan hastaya OİHA tanısıyla metilprednizolon (MPZ)1mg/kg/gün dozunda başlandı (Şekil 1). Steroid tedavisinin 2. gününde direkt coombs testi negatifleşen, indirekt bilirubin değerleri gerileyen hastanın planı, remisyon değerlendirmesi açısından KİAB örneklemesi, hemoliz parametlerinin takibi ile steroid dozunun azaltılması şeklinde yapıldı.

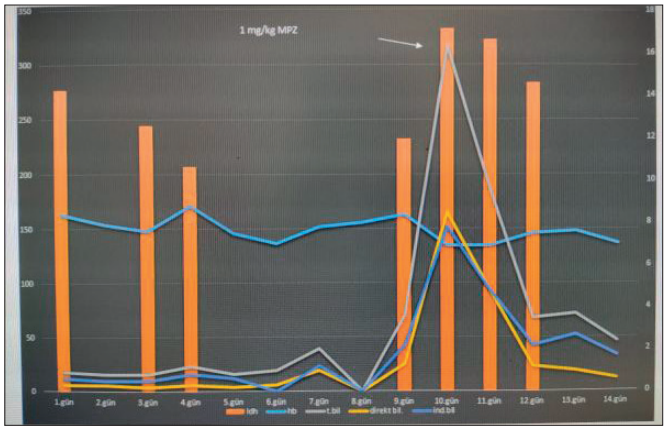
TARTIŞMA: Akut myeloid lösemideki OİHA gelişimi ile patolojik süreçler, vaka sayısındaki azlık sebebiyle yeterince çalışılamamıştır (1). Patogenez hakkında önerilen hipotezlerden bir tanesi;malign eritroblast hücresindeki antijenlere karşı gelişen antikor varlığının OİHA'ye yol açtığı şeklindedir.

Ancak vakalara bakıldığında otoantikorların normal eritrositlere de saldırdığı gösterilmiştir (2). Günümüzde asıl kabul gören hipotez ise OİHA patolojisinde regulatuar yardımcı T hücrelerin sayısal veya fonksiyonel anormalliği sonucu, eritrositlerin antijenlerine karşı self toleransın azalması yatmaktadır (3). Bu konuya yönelik öne sürülen hipotezlerden bir diğeri de otoimmun süreci, malign blastik hücrelerde antijenlerin eritrositlerin taşıdığı antijenleri moleküler olarak taklit etmesi sonucu blastların antijenine karşı gelişen poliklonal lenfoid aktivasyondan eritrositlerin etkilenmesi olarak açıklamaktadır (4). Bizim hastamızdaki önemli bir detay ise OİHA gelişiminin AML indüksiyon tedavisinden sonraya denk gelmesidir. Bu detay, blastik hücrelerin hızla yıkımı sırasında, muhtemelen immün sistemin bu yıkıma verdiği reaksiyon ve sonrasında gelişen lenfoid aktivasyonun eritrositlere yönelmesiyle izah edilebilir. Literatürde bu konuyla ilgili bilgiler oldukça kısıtlıdır. Sonuç olarak; OİHA sadece lenfoid malignitelerde değil nadir de olsa myeloid kökenli malignitelerde de görülebilmektedir. Özellikle indüksiyon tedavisi sonrasında gelişen yıkım, tümör yıkımı sonrası gelişen immunolojik reaksiyonun eritrositlere yönelmesiyle açıklanabilir. Ancak bu konuda tercihen ileriye dönük randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır. AML'de ani gelişen anemi, sarılık, karaciğer fonksiyon testi bozukluğu durumunda OİHA'nin akılda bulunması gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Akut myeloid lösemi, Direkt coombs testi, Otoimmun hemolitik anemi

Kaynaklar

1. Essa N, El-Ashwah S, Denewer M, Essami Y, Mabed M. Autoimmune hemolytic anemia in a patient with acute myelomonocytic leukemia. J Blood DisordTransfus 2016; 7: 336. DOI: 10.4177/2155-9864.1000336.
2. Tamura H, Ogata K, Yokose N, An E, Kamikubo K, Dan K, Kajii E, Nomura T. Autoimmune hemolytic anemia in patients with de novo acute myelocytic leukemia. Ann Hematol 1996; 72(1): 45-7.
3. Barros MM, Blajchman MA, Bordin JO. Warm autoimmune hemolytic anemia: recent progress in understanding the immunobiology and the treatment. Transfus Med Rev 2010; 24(3): 195-210.
4. BarcelliniW. New insights in the pathogenesis of autoimmune hemolytic anemia. Transfus Med Hemother 2015; 42(5): 287-93.



Şekil 1. Hastanın hemoglobin (hb), laktat dehidrogenaz (ldh), total bilirubin (t.bil), indirekt bilirubin (ind. bil) ve direkt bilirubin (direkt.bil) değerlerinin günlere göre değişimi; MPZ: metilprednizolon.

Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi

P-51 Referans Numarası: 274

ELTROMBOPAG TEDAVİSİ ALAN KRONİK İMMUN TROMBOSİTOPENİK PURPURA TANILI HASTALARIN DEĞERLENDİRİLMESİ: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Sedanur Oğuzman[1], Hava Üsküdar Teke[2], Neslihan Andıç[2], Eren Gündüz[2]

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

Amaç: ITP, antiplatelet antikorların trombosit yıkımını hızlandırdığı otoimmün bir hastalıktır. ITP de birinci basamak tedavi olarak kortikosteroidleri, ikinci basamak tedaviden biri olarak da splenektomi önerilmektedir. Splenektomi yapılamayan veya yanıt vermeyen hastalar için IVIg, IV anti-D, rituksimab, danazol, azatioprin, vinka alkaloidleri ve siklofosfamid ve eltromobag gibi farklı seçenekler mevcuttur. Baş ağrısı ve nazofarenjit, ITP'de eltrombopag kullanımıyla en sık bildirilen yan etkiler olmasına rağmen artan karaciğer enzimleri, katarakt gelişimi ve tromboz gibi daha ciddi yan etkilerde meydana gelebilir.

Metod: 2010- 2021 tarihleri arasında ESOGÜTF Hematoloji Polikliniğine başvuran kronik ITP tanılı eltrombopag kullanan toplam 79 hastanın demografik özelliklerini, eltrombopag tedavi yanıtını ve yan etki profilini değerlendirerek literatüre katkıda bulunmayı amaçladık.

Bulgular: 79 hastanın 45'i (%57) kadın idi. Hastalık tanı yaşı ortalama 49±19,1 yıl olarak, eltrombopag başlama yaşı ortalama 53±17,2 yıl idi. Eltrombopag başlanan hastaların takip süresi 15 gün ile 10 yıl arasında değişmekte olup ortalama takip süresi 18 ay olarak belirlendi. Hastaların 16'sı (%20) takipleri sırasında ex olmuştu. Eltrombopag kullanım süresi 8 gün ile 3285 gün arasında değişken olup ortalama 90 gün olarak saptandı. Eltrombopag verilen ITP tanılı hastaların etyolojisi incelendiğinde 58 hastanın idiyopatik, 21 hastanın sekonder ITP olduğu görüldü. Sekonder ITP'li hastaların ise 13'ü hematolojik maligniteye sekonder, 4'ünün otoimmun hastalıklara sekonder, 2'sinin solid kansere sekonder ve 2'sinin ilaç/aşı'ya sekonder olduğu görüldü. Eltrombopag kullanımı öncesi hastaların 26'sı (%33) splenektomili idi. Hastaların hepsi daha önceden steroid tedavisi almıştı. Daha önceden hastaların 69'u (%87) IVIG, 23'ü (%29) danazol, 7'si (%24) rituksimab ve 2'si (%2,5).azatioprin kullanmıştı. Eltrombopag tedavisi başlanan hastaların tedavi öncesi bazal trombosit sayısı değerlendirildiğinde ortalama değeri 17,000/mm3 olarak hesaplandı. Hastaların 32'sinin (%40) tedavi başlangıç trombosit değeri <15.000 /mm3, 47'sinin (%60) ≥15.000/mm3 olduğu gözlendi. Yanıt olarak herhangi bir anda trombosit ≥30.000/mm3 düzeyleri alındığında 60 (%75) hastanın, trombosit ≥50.000/mm3 düzeyleri alındığında 54 (%68) hastanın bu tedaviye yanıtlı olduğu gözlendi.Eltrombopag kullanımı sonrası hastalarımızın 46'sında (%58) komplet remisyon, 14'ünde (%17) parsiyel remisyon sağlanırken 19'unda (%24) yanıt alınamamıştır. Hastaların 16'sı (%20) uzamış cevaba sahipti ve takiplerinde ek ilaç gereksinimi gelişmedi. Uzamış cevabı olan hastaların çoğunun takipleri hala sürmekte olup; ortalama uzamış cevap süresi 16 ay olarak bulundu. Hastaların 8'inin (%10) takiplerinde direnç gelişti. Direnç gelişene kadar geçen ortalama süre 104 gün (23-1150 gün) olarak bulundu. Eltrombopag tedavisi sonrası trombosit değerleri takip edildiğinde maksimum trombosit değeri ortalama 127,000/mm3 (3,000-913,000/mm3), maksimum trombosit değerine ulaşılan ortalama süre 30 gün (1-495 gün) şeklindeydi. Hastaların tedavi sonrasında 30,000/mm3 aştığı ilk gün ortalaması 8.gün iken 50,000/mm3 aştığı ilk gün ortalaması 11.gün şeklindeydi. 13'ünde (%16) karaciğer fonksiyon testlerinde yükseklik, 7 hastada minör kanama, 2 hastada majör kanama, 3 hastada tromboembolik olay geliştiği görüldü. Tromboembolik olayların ikisi derin ven trombuzu, biri sinüs ven trombozu şeklindeydi.

Sonuç: Çalışmamızdaki remisyon ve uzamış yanıt oranları literatür ile benzer bulunmuştur. Sonuç olarak; eltrombopag kronik ITP'li hastalarda trombosit değerlerini arttırmada ve kanama semptomlarını azaltmada etkin bir seçenektir. Bugüne kadar kısa ve uzun vadede iyi tolere edilmiş olup uzun dönem etkinlik ve güvenlik çalışmaları halen devam etmektedir.

Anahtar Kelimeler: Eltrombopag, immun trombositopeni

Kaynaklar

1. Cines DB, Blanchette VS. Immune thrombocytopenic purpura. New England Journal of Medicine. 2002;346(13):995-1008.
2. Cines DB, Bussel JB. How I treat idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP). Blood. 2005;106(7):2244-51.
3. George JN, Woolf SH, Raskob GE, Wasser JS, Aledort LM, Ballem PJ, et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura: a practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology [see comments]. 1996.
4. Kalota A, Brennan K, Erickson-Miller CL, Danet G, Carroll M, Gewirtz AM. Effects of SB559457, a novel small molecule thrombopoietin receptor (TpoR) agonist, on human hematopoietic cell growth and differentiation. American Society of Hematology; 2004
5. Cheng G, Saleh MN, Marcher C, Vasey S, Mayer B, Aivado M, et al. Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia (RAISE): a 6-month, randomised, phase 3 study. The Lancet. 2011;377(9763):393-402.

Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları

P-52 Referans Numarası: 327

AĞIR HEMOFİLİ A TANILI HASTADA GELİŞEN COVİD-19 ENFEKSİYONU

Fazıl Çağrı Hunutlu[1], Vildan Özkocaman[2], Fahir Özkalemkaş[2]

[1]Bursa Karacabey Devlet Hastanesi
[2]Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı

Giriş: COVİD-19 enfeksiyonu 2019 yılının sonlarında Çin'de başlayarak kısa zamanda tüm dünyaya yayılıp milyonlarca insanı etkileyen bir pandemiye dönüşmüş durumdadır. COVİD-19 hastalığına yönelik etkin ve global tedavi protokollerinin yokluğu yanında kronik hastalığı olan kişilerdeki COVİD-19 enfeksiyon yönetimi konusunda da yeterli bilgi ve deneyim bulunmamaktadır1. Özellikle Hemofili hastalarındaki COVİD-19 enfeksiyonu yönetimi hakkında çok az sayıda bilgi ve deneyim bulunmaktadır.

Vaka sunumu: 52 yaş erkek hasta 8 yaşında tekrarlayan kanama epizotları nedeniyle ağır Hemofili-A tanısı almış. Takiplerinde çoklu eklem kanamaları nedenli diz protez operasyon öyküsü olan hasta 10 yıldır düzenli olarak haftada 2 gün 1500IU Faktör 8 profilaksisi almaktadır. Kasım 2020'de öksürük, ateş yüksekliği nedenli poliklinik başvurusunda COVİD-19 PCR sonucu pozitif saptanan hastanın eş zamanlı toraks bilgisayarlı tomografisinde bilateral orta şiddette COVİD-19 pnömonisi tespit edilmesi üzerine yatışı yapıldı. Labaratuvar tetkiklerinde C-Reaktif Protein 66 mg/L, Lenfosit sayısı 0,5*109, D-Dimer:730 mg/L, Ferritin 950 mg/L olarak saptandı. Favipravir, Seftriakson, Oksijen desteği başlanan hastanın almakta olduğu Faktör 8 profilaksisine devam edildi. Yatışının 4. gününde oksijen ihtiyacında artış olan ve akut faz reaktanları yükselen hastanın tedavisine profilaktik dozla Enoxaparin ve 6 mg Deksametazon eklendi. Takiplerinde klinik ve labaratuvar yanıt alınan hasta oksijen ihtiyacı kalmaması, genel durumu toparlaması üzerine yatışının 14. Gününde taburcu edildi. Yatışı süresince profilaktik dozda faktör replasmanına devam edilen, yatışının 4. gününden itibaren profilaktik dozla Enoxaparin alan hastada herhangi bir kanama ya da trombotik komplikasyon gelişmedi. Taburculuk sonrası kontrollerinde aktif yakınması olmayan hastanın 3. ay toraks radyolojisinde her iki akciğer bazellerinde minimal fibrotik çekintiler dışında patolojik bulgu saptanmadı.

Tartışma: COVİD-19 enfeksiyonu ile ilgili hali hazırda etkin ve efektif bir tedavi modalitesi bulunmamaktadır. Hastalığın yol açtığı solunum yetmezliği dışında bir diğer önemli klinik problem olan sitokin fırtınası ve yaygın endotel hasarı sonucu gelişen trombotik komplikasyonlar hastaların yönetimindeki önemli sorunlardan biridir2. Özellikle orta-ağır şiddette pnömonisi olan vakalarda düşük molekül ağırlıklı heparin ile tromboz profilaksisi uygulanması ülkemizde rutin bir uygulama haline gelmiştir3.

Özellikle koagülasyon bozukluğu olan hastalarda COVİD-19 ilişkili tromboz profilaksisi uygulaması konusunda standart bir öneri bulunmamaktadır. Hemofili hastalarıyla ilgili bu dönemde sınırlı sayıda vaka ve tedavi önerisi bulunmaktadır. Yapılan bazı çalışmalarda faktör replasmanına devam edilerek faktör düzeyinin en azından %50 bandında tutulması ve eş zamanlı hastanın klinik durumuna göre düşük molekül ağırlıklı heparin uygulanması önerilmektedir. Düşük molekül ağırlıklı heparin dozuna hastanın klinik durumu, aşikar tromboz olup olmaması ve labaratuvar parametrelerine göre karar verilmesi önerilmektedir4,5,6.

Hemofili hastalarındaki COVİD-19 ilişkili tromboprofilaksi yönetimi konusunda yüksek vaka sayılarını içeren çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Hemofili, COVİD-19, Koagülopati

Kaynaklar

1. National Health Commission of the People's Republic of China. March 24: daily briefing on novel coronavirus cases in China. 2020
2. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. J Thromb Haemost 2020
3. T.C Sağlık Bakanlığı COVİD-19 Tedavi Rehberi Koagülopati Yönetimi
4. COVID-19 (coronavirus disease 2019) pandemic caused by SARS-CoV-2: practical recommendations for people with hemophilia. 2020. 3-4-2020.
5. Cui D, Zhang A, Liu A, Hu Q. Clinical findings in a patient with haemophilia A affected by COVID-19. Haemophilia 2020.
6. Hermans C, Lambert C, Sogorb A, Wittebole X, Belkhir L, Yombi J In-hospital management of persons with haemophilia and COVID-19: practical guidance

Pediatrik Akut Lösemiler

P-54 Referans Numarası: 241

ALL TANILI PEDİATRİK HASTADA AKUT İNME TABLOSU İLE PREZENTE OLAN METOTREKSAT BAĞIMLI AKUT LÖKOENSEFALOPATİ

Hande Arslan, Elif Güler Kazancı, Betül Orhaner, Arzu Ekici, Bilgen Işık

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Giriş: Akut lenfoblastik lösemi, (ALL) çocukluğun en yaygın malignitelerinden biridir ve tedavisinde kan-beyin bariyerini geçebilen ve lösemik hücreleri yok etmek için intravenöz ve intratekal yolla uygulanabilen yüksek doz Metotreksat (MTX) kullanılmaktadır(1). Metotreksat, dihidrofolat redüktazı (DHFR) ve tetrahidrofolat oluşumunu inhibe eden bir antimetabolittir. Lökoensefalopatinin(LE), miyelin gibi makromoleküllerin sentezinin bozulmasına sekonder olduğu düşünülmektedir (2). Ayrıca,DHFR inhibisyonu miyelin kılıfının korunmasında rol oynayan S-adenosilmetiyonini (SAM) azaltır, ve bu nedenle intratekal MTX'e bağlı SAM eksikliği demiyelinizasyona neden olabilir (3-4). Yüksek doz MTX santral sinir sistemi ve hematolojik sistemdeki nüksleri önler. ALL için standart tedavi protokolü multimodalite tedavisini içermesine rağmen,MTX genellikle nörotoksisite ile ilişkilidir ve periventriküler derin beyaz cevher bölgesini etkiler (1). Lökoensefalopati (LE); fokal zayıflık, nöbetler,baş ağrıları ve konfüzyon gibi bulguları içerebilen nörotoksik bir yan etkidir. Vasküler inmeden farklı olarak, metotreksat bağımlı lökoensefalopatide semptomlar geçicidir ve spontan gerileyebilir. Uygun tanı ve tedavi için MTX bağımlı lökoensefalopatiyi felçten ayırt edebilmek önemlidir (5).

Olgu: Akut Lenfoblastik Lösemi(ALL) tanılı 12 yaş erkek hasta kliniğimizde yatarak takip ve tedavi edilmekteydi. Tedavisinde intratekal Metotreksat, Tioguanin ve Sitozin Arabinozid bulunmaktaydı. Tedavisi devam etmekteyken hastada yaklaşıkn 5 dakika süren sağ elde karıncalanma, sol kolda güç kaybı ve konuşmada peltekleşme gelişti. 5 dakika içinde bulguları spontan olarak sekelsiz gerileyen hastanın tekrarlanan fizik muayenesi normal ile uyumluydu, genel durumu iyi ve vital bulguları stabildi. Çocuk Nörolojisine konsulte edilen hastadan kranial ve difüzyon manyetik rezonans (MR) görüntüleme alındı. Difüzyon MR sonucu normal ile uyumlu olan hastanın kranial MR görüntülemesinde bilateral serebral hemisferler parietal loblar seviyesinde atriuma komşu alanda hiperintens alanlar izlenmiştir. Alınan diğer tetkiklerde patolojiyi açıklayacak herhangi bir değer saptanmadı. Hastaya tedavi olarak Aminofilin ve Kalsiyum Folinat başlandı. Şikayet ve bulguları tekrarlamayan hastanın tedavisi 6. gününde kesildi ve 1 ay sonra kontrol görüntüleme yapılması planlandı.

Tartışma: ALL tedavisi sırasında intratekal metotreksat uygulanan hastalarda akut gelişen ve stroke benzeri semptomlarla prezente olan klinik tablolarda akut inmenin yanı sıra metotreksata bağlı akut lökoensefalopati ayırıcı tanısının da akılda tutulması gerektiği vurgulanmak istenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Lösemi, Metotreksat, İnme, Lökoensefalopati

Kaynaklar

1. Salkade PR,Lim TA.Methotrexate-induced acute toxic leukoencephalopathy.J Cancer Res Ther.2012;8(2):292-296.doi:10.4103/0973-1482.98993
2. Abromowitch M,Ochs J,Pui CH,et al.High-dose methotrexate improves clinical outcome in children with acute lymphoblastic leukemia:St.Jude Total Therapy Study X Med Pediatr Oncol.1988;16(5):297-303. doi:10.1002/mpo.2950160502
3. Clark AW,Cohen SR,Nissenblatt MJ,Wilson SK.Paraplegia following intrathecal chemotherapy: neuropathologic findings and elevation of myelin basic protein.Cancer.1982;50(1):42-47. doi:10.1002/1097-0142(19820701)50:1<42::aid-cncr2820500109>3.0.co;2-m
4. Surtees R,Clelland J,Hann I.Demyelination and single-carbon transfer pathway metabolites during the treatment of acute lymphoblastic leukemia:CSF studies.J Clin Oncol.1998;16(4):1505-1511.doi:10.1200/JCO.1998.16.4.1505
5. Cruz-Carreras MT,Chaftari P,Shamsnia A,Guha-Thakurta N,Gonzalez C.Methotrexate-induced leukoencephalopathy presenting as stroke in the emergency department. Clin Case Rep.2017;5(10):1644-1648.Published 2017 Aug 29.doi:10.1002/ccr3.1110

Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi

P-55 Referans Numarası: 248

RETİNAL ARTER OKLÜZYONU İLE ERİŞKİN YAŞTA TANI ALAN UPSHAW-SCHULMAN SENDROMU

Ece Vural, Ünal Ataş, Fadime Nurcan Alhan, Utku Iltar, Orhan Kemal Yücel, Ozan Salim, Levent Ündar

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

Giriş: Upshaw-Schulman sendromu (USS), konjenital trombotik trombositopenik purpura (TTP) olarak da anılan, ADAMTS13 aktivitesinin düşüklüğü ile karakterize oldukça nadir ve herediter bir hastalıktır. Bu yazıda erişkin yaşta retinal arter oklüzyonu ve serebrovasküler olay ile tesadüfen yönlendirilen hastanın ileri incelemeler sonucunda USS tanısı alması tartışılacaktır.

Olgu: Kliniğimize sağ retinal arter oklüzyonu ve trombositopeni nedeniyle yönlendirilen 21 yaşında erkek hastada 1 ay önce sağ gözde görme kaybı, sağ kol ve sağ yüz yarımında uyuşma yakınması ile sağ frontal lobda subakut enfarkt saptandığı öğrenilidi. Hastanın çocukluk yaşta immüntrombositopenik purpura ve proteinüri ile prezente olduğu dönemde atipik hemolitik üremik sendromdan şüphelenildiği ancak kanıtlanamadığı görüldü. Hastanın geçmiş dosyalarından trombositopeniye yönelik tetkiklerin yapıldığı endikasyonu net bilinmese de hastaya intravenöz immünoglubulin ve farklı bir zamanda taze donmuş plazma (TDP) verildiği öğrenildi. Tarafımıza ilk başvurusunda hemoglobin düzeyi 17,3 g/dl, hematokriti %49,1, trombosit sayısı 62,000/mm3, laktat dehidrogenaz (LDH) düzeyi 475 U/L(120-246), retikülosit, bilirubinler ve haptoglobin normal olarak saptandı. Polistemik, arteryel tıkanıklık hadisesi olan ve trombositopeni de eşlik eden hastanın periferik yayması yeniden değerlendirildiğinde eritrositlerde yaygın fragmantasyon olduğu gözlendi. Kronik miyoproliferatif neoplaziler açısından değerlendirilen hastanın dalak boyutu ve eritropoetin düzeyi de normaldi ve gönderilen moleküler genetik tetkiklerinde herhangi bir patoloji saptanmadı. Polistemisi sigara içiciliğine bağlandı. Ön tanılara yönelik paroksismal noktürnal hemoglobinüri klonu negatif olarak görüldü. Fragmente eritrosit varlığı ve arter tıkanıklığı birlikteliği mikroanjiyopatik hemolitik süreçleri de akla getirdiğinden ADAMTS13 düzeyi tetkik edilidi; aktivitesi 0,02 IU/Ml (0,40-1,30) antijeni <0,012 IU/ml inhibitörü: 6,17 U/ml (negatif) olarak saptandı. Hastadadan mevcut öykü ve tüm bu bulgularla USS ön tanısı düşünülerek ayrıntılı genetik testinde NM_139025.4 (ADAMTS13): c414dupA (p.Glu1382ArgfsTer6) varyantı patojenik bulunmuş olup, in-siliko analizlerde ACMG-2015 klasifikasyonuna göre otozomal resesif özellik taşıdığı saptandı. Detaylı sorgulamada hastanın babasının da serebrovasküler bir olay nedeniyle kaybedildiği öğrenilse de ayrıntılı bilgilerine ulaşılamadı. Takiplerinde trombosit sayısı spontan olarak 100,000/mm3'ün üzerine çıkan hastanın kontrol periferik yaymasında fragmantasyona rastlanılmamış olup, hasta sık aralıklarla hemogram, LDH ve periferik yayma tetkiklerinin yapılması ve gerektikçe ADAMTS13'ün yerine konulması amaçlı profilaktik TDP verilme planı ile izleme alınmıştır.

Tartışma: USS konjenital bir hastalık olduğundan hastalar genellikle hayatlarının ilk dönemlerinde tanı alırlar. Çocukluk çağında daha ılımlı bir klinik ve yalnızca trombositopeni ile karakterize olabileceğinden gözden kaçabilmektedir. Japonya'da 43 USS hastasının tanımlandığı çalışmada 79 yaşına kadar tanımlanan vakalar mevcuttur. Genetik özelliklerin klinik fenotipin ağırlığını belirlediği öne sürülmüştür. Bu hastalardan 55 ve 63 yaşlarında tanı alan iki hasta vakamızda olduğu gibi erkek cinsiyete sahipti ve ilk defa aşikar TTP geliştirerek tanı almışlardır. Sahip oldukları mutasyonlar p.R193W/p.R193W ve p.C1024R/p.C1024R'dır (Fujİmura Y. et al., 2011). Vakamızda c414dupA (p.Glu1382ArgfsTer6) varyantı bunlardan farklı bir mutasyon olarak karşımıza çıkmıştır. Japon hastalardaki varyantın Amerika Birleşik Devletleri ve batı ülkelerinde olmadığı vurgulanarak etnik spesifite kavramına vurgu yapılmıştır. Sonuç olarak arter ya da ven trombozuna eşlik eden trombositopeni vakalarında geç yaşta tanı alabilen USS antitesi akıldan çıkarılmamalıdır.

Anahtar Kelimeler: Upshaw-Schulman Sendromu, Trombotik Mikroanjiyopati, Retinal Arter Oklüzyonu

Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

P-56 Referans Numarası: 373

ERİŞKİN BAŞLANGIÇLI LANGERHANS HÜCRELİ HİSTİOSİTOZ OLGULARININ RETROSPEKTİF İNCELENMESİ: 18 OLGU, TEK MERKEZ

Selin Küçükyurt[1], Kübra Akkaya[2], Dilek Keskin[3], Tuğrul Elverdi[1], Ayşe Salihoğlu[1], Ahmet Emre Eşkazan[1], Şeniz Öngören[1], Zafer Başlar[1], Nükhet Tüzüner[4], Yıldız Aydın[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
[3]İstanbul Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği
[4]İstanbul Üniversitesi-cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı

Giriş: Langerhans hücreli histiyositoz (LHH), CD1a + /CD207 + olarak farklılaşan miyeloid öncüllerinin klonal çoğalmasından kaynaklanır. Yetişkinlerde LHH son derece nadirdir. Kemik, cilt, akciğer, karaciğer, dalak, kemik iliği, santral sinir sistemi etkilenen organlardandır. Klinik prezentasyonun çeşitliliği tanının atlanmasına ve gecikmesine neden olabilir. LHH lezyonların yeri, etkilenen bölge sayısı ve riskli organ tutulumu (hematopoietik sistem, karaciğer veya dalak) olup olmamasına göre sınıflandırılır.

Metod: Çalışmaya Nisan 2006-Haziran 2021 tarihleri arasında CTF'de tanı alan ≥18 yaş hastalar dahil edildi. Klinik veriler geriye dönük olarak manuel ve elektronik tıbbi kayıtlardan elde edildi.

Bulgular: Çalışmaya ortanca yaşı 26 (18 – 57) ve çoğunluğu erkek (%61.1) olan 18 erişkin başlangıçlı LHH hastası dahil edildi (Tablo 1). Olguların %77.8'i (n:14) kemik biyopsisi ile tanı aldı. BRAF V600E mutasyonu 5 olguda (%27.8) bakıldı, 3'ünde (%60) pozitif saptandı. Olguların sadece %33.3'ünde (n: 6) çoklu organ tutulumu mevcuttu. Kemik iliği biyopsisi olguların %83.3'ünde (n:15) yapıldı. Kemik iliği tutulumu veya eşlik eden myeloproliferatif neoplazi izlenmedi. İki hastada eşlik eden solid organ tümörü saptandı (mide, meme). Ortanca takip süremiz 24 (2 – 183) aydır. Olguların tümü şu an hayattadır.

Tartışma: Erişkin LHH genellikle dördüncü dekattan sonra ortaya çıkar ve hastaların yaklaşık üçte ikisinde tanı anında çoklu sistem tutulumu vardır. Kohortumuzda tanı yaşı daha gençti ve tek organ tutulumu daha sıktı. Ön planda lokal tedaviler uygulandı. Tedaviye yanıt oranı %90 üstünde idi.

Anahtar Kelimeler: langerhans hücreli histiositoz, BRAF, myeloid neoplazi

Tablo 1: Hastaların demografik ve klinik özellikleri

Parametre	Toplam (n: 18)
Cinsiyet, n (%)	
Erkek	11 (61.1)
Kadın	7 (38.9)
Tanı sırasında yaş, yıl	
Ortanca (Aralık)	26 (18-57)
Organ tutulumu	
Tek bölge tutulumu	12 (66.7)
Çoklu organ tutulumu	6 (33.3)
Lezyon yeri	
Kemik	15 (83.3)
Cilt	1 (5.5)
Akciğer	3 (16.7)
Hematopoietik sistem	0 (0)
Karaciğer	2 (11.1)
Dalak	1 (5.5)
Santral sinir sistemi	4 (22.2)
Diabetes insipitus	3(75)
Riskli organ tutulumu (Karaciğer, dalak, hematopoietik system)	2 (11.1)
İlk sıra tedavi	
Cerrahi	14 (77.8)
Radyoterapi	2 (11.1)
Sistemik tedavi	2 (11.1)
İlk sıra tedavi yanıtı	
Tam yanıt	13 (72.2)
Kısmi yanıt	4 (22.2)
Yanıtsız	1 (5.6)

Tartışma ve Sonuç: Nadir görülen kas-iskelet sistemi tutulumu ile karakterize DBBHL hastalarının klinik sunumları da oldukça silik olabilir. Bu hastalar çoğunlukla asemptomatik seyreder. Bununla beraber, olgumuzda da olduğu gibi lokalize ağrı, hassasiyet ile presente olan vakalar olduğu gibi, patolojik kırıklar gibi daha dramatik presentasyonlar da bildirilmiştir.

Romatoid artrit gibi kronik inflamatuar hastalıklarda veya immusupresyonun eşlik ettiği olguların normal popülasyona göre lenfoma gelişimi açısıdan daha yüksek riskli olduğu bilinmektedir. Olgumuzda da kronik inflamatuar hastalıklardan biri olan ve hastalığın bağışıklık sisteminde de bozulmaya neden olabilen diyabet varlığı risk faktörü olarak kabul edilebilir. Özellikle yaşlı hasta grubunda sık karşılaşılan gonartroz operasyonlarında, operasyon sırasında göze çarpan patolojiler mutlaka değerlendirilmeli ve vakamızda olduğu gibi B semptomu veya lenfadenopati gibi lenfomayı düşündürebilecek özellikleri olmayan hastaların, bu şekilde tanı alabileceği de göz önünde bulundurulmalıdır. Ayrıca atipik prezentasyonlu DBBHL vakalarının tanısı ve farkındalığı için dikkatli multisistemik değerlendirme ve klinikler arası güçlü bir işbirliği olması gerekliliği erken tanı ve tedavi açısından büyük önem taşımaktadır.

Anahtar Kelimeler: diz tutulumu, lenfoma

Kaynaklar

1. Morgan, G., et al. "Changing trends in the incidence of non-Hodgkin's lymphoma in Europe." Annals of oncology 8 (1997): S49-S54.
2. Møller, Michael B., Niels T. Pedersen, and Bjarne E. Christensen. "Diffuse large B-cell lymphoma: clinical implications of extranodal versus nodal presentation–a population-based study of 1575 cases." British journal of haematology 124.2 (2004): 151-159.
3. Freeman, Coy, John W. Berg, and Sidney J. Cutler. "Occurrence and prognosis of extranodal lymphomas." Cancer 29.1 (1972): 252-260.
4. Weisman, M. H. "Arthritis associated with hematologic disorders, storage diseases, disorders of lipid metabolism, and dysproteinemias." Arthritis and Allied Conditions 12 (1989): 1457-1482.

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-57 Referans Numarası: 292

DİZ TUTULUMU İLE PRESENTE OLAN EVRE IE DİFFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMA OLGUSU

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

Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Amaç: Diffüz büyük B-hücreli lenfomalar (DBBHL); tüm Hodgkin dışı lenfomaların yaklaşık yarısını oluşturan, yaşla beraber insidansında artış gözlenen, sıklıkla lenfadenopati ile prezente olan, agresif seyirli B hücre orijinli lenfomadır. Nodal tutulum haricinde DBBHL vakalarının yaklaşık %40 kadarı ekstranodal tutulum ile prezente olur ve en sık gastrointestinal sistem tutulumu izlenir. DBBHL'da kemik tutulumu oldukça nadirdir ve tüm ekstranodal NHL'lerin yaklaşık %3-5'ini oluşturur. Biz bu yazımızda, diz protezi için operasyona alınan ve intraoperatif saptanan kemik lezyonundan alınan biyopsi sonucu DBBHL ile uyumlu gelen olgumuzu sunmak istedik.

Olgu: Bilinen hipertansiyon ve diyabet tanıları ile takipli olan 70 yaşında kadın hasta sağ diz ağrısı olması nedeni ile ortopedi polikliniğine başvurmuş. Direk grafiler ile değerlendirilen hastaya gonartroz tanısı ile diz protezi planlanmış. Operasyon sırasında diz ekleminde ileri dejenerasyon dışında şüpheli görünen, sınırları net olmayan non-tümöral lezyon izlenmesi üzerine kemik biyopsisi alınmış ve diz protezi yerleştirilmiş.

Operasyon sonrası iskemik serebrovasküler olay (SVO) gelişen hastada sağ hemiparezi sekeli gelişmiş. Hastaya antiagregan tedavi başlanarak (klopidogrel 75 mg tb 1x1) nöroloji bölümünce takibe alınmış.

Bu arada kemik biyopsi patoloji sonucu B hücreli lenfoma olarak raporlanan hasta tarafımıza refere edildi. Tarafımızca takibe alınan hastanın patolojisi: "mum-1: %70-80, c-myc: %100, Ki67 proliferasyon indeksi: %90, bcl-2:pozitif, myc-bcl2 ekspresyonu gösteren double hit/double ekspresör yüksek dereceli B hücreli lenfoma" olarak raporlandı. Kemik iliği biyopsisinde, lenfoma tutulumu saptanmadı. Sistemik tarama için PET-BT planlandı ve her iki dizde protez çevresi ile komşu kas yapılarda ve cilt altı yağlı dokuda heterojenite, yer yer sıvı dansitesinde artmış metabolik aktivite tutulumu (suv max:6.00) olan alanlar izlendi. Bu kapsamda hasta evre 1E yüksek dereceli B hücreli lenfoma kabul edildi. Halen double hit/double ekspresör lenfoma ayırımı için moleküler inceleme yapılmakta olup, kemoterapi planı yapılmıştır.

■ Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi

P-58 Referans Numarası: 65

ÇOCUKLUK ÇAĞINDA İTP-TANI VE TEDAVİ YAKLAŞIMIMIZ-ÇOK MERKEZLİ ÇALIŞMA

Ayşegül Ünüvar[1,2], Melike Sezgin Evim[2,3], Serap Karaman[1,2], İbrahim Eker[4], Funda Tayfun Küpesiz[5], Namık Özbek[6], Mehmet Ertem[7], Sultan Aydın[8], Zuhal Keskin[9], Yusuf Ziya Aral[10], Zülfükar Gördü[11], Murat Elli[12], Ayşe Özkan Karagenç[13], Burcu Belen Apak[14], Hülya Uzel[15], Murat Söker[15], Tuba Karapınar[16], Yeşim Oymak[16], Nihal Karadaş[17], Alper Özcan[18], Ersin Töret[19], Ülker Koçak[20], Sinan Akbayram[21], Şule Ünal Cangül[22], Aylin Canbolat Ayhan[23], Tiraje Celkan[24], Deniz Tuğcu[1], Bülent Zülfikar[25], Rejin Kebudi[25], Şadan Hacısalihoğlu[26], Erol Erduran[27], Sema Aylan Gelen[28], Nazan Sarper[28], Fatih Erbey[29], Hüseyin Gülen[30], Barış Yılmaz[31], Ömer Doğru[31], Ahmet Koç[31], Selma Ünal[32], Hüseyin Tokgöz[33], Canan Albayrak[34], Arzu Akçay[35], Emin Kürekçi[36], Yılmaz Ay[37], Fatih Orhan[38], Davut Albayrak[39], Neslihan Karakurt[40], Betül Orhaner[41], Emine Türkkan[42], Yıldız Yıldırmak[43], Hadi Geylani[44], Begüm Koç[45], Ahmet Fayik Öner[46], Çetin Timur[47], Hale Ören[2,48]

[1]İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi Bilim Dalı,[2]Tphd-Hemostaz, Tromboz ve Hemofili Alt Komitesi,[3]Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı,[4]Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı,[5]Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi Bilim Dalı,[6]Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Hematoloji Kliniği,[7]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi Bilim Dalı,[8]Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Kliniği,[9]Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi Bilim Dalı,[10]Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı,[11]Aydın Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi, Çocuk Hematoloji Kliniği,[12]Bağcılar Medipol Mega Üniversite Hastanesi, Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi Bilim Dalı,[13]Başakşehir Çam ve Sakura Hastanesi, Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Kliniği,[14]Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı,[15]Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi Bilim Dalı,[16]Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Hematoloji Kliniği,[17]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı,[18]Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi Bilim Dalı,[19]Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi Bilim Dalı,[20]Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı,[21]Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı,[22]Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı,[23]İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Çocuk Hematoloji-onkoloji Kliniği,[24]İstanbul Üniversitesi-cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi Bilim Dalı,[25]İstanbul Üniversitesi, Onkoloji Enstitüsü, Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi Bilim Dalı,[26]kanuni Sultan Süleyman Eah, Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Kli,[27]karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji Bilim,[28]kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji Bilim,[29]koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi Bilim,[30]manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji Bilim,[31]marmara Üniversitesi İstanbul Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi Bilim,[32]mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji Bilim,[33]necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi Bilim,[34]on Dokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji Bilim,[35]özel Acıbadem Altunizade Hastanesi, Çocuk Hematoloji-onkoloji Böl,[36]özel Lösante Çocuk ve Yetişkin Hastanesi, Çocuk Hematoloji Böl,[37]pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji Bilim,[38]sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi Bilim,[39]samsun Medicalpark Hastanesi, Çocuk Hematoloji Böl,[40]sancaktepe Eah, Çocuk Hematoloji Böl,[41]sbü Bursa Yüksek İhtisas Eah, Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi Bilim,[42]sbü Okmeydanı Eah, Çocuk Hematoloji Kli,[43]sbü Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Hematoloji Kli,[44]sbü Van Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Hematoloji Kli,[45]ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Kli,[46]van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi Bilim,[47]yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji-onkoloji Böl,[48]dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji Bilim

Türk Pediatrik Hematoloji Derneği (TPHD)-Hemostaz, Tromboz ve Hemofili Alt Komitesi tarafından ülkemizde çocukluk çağı İTP tanı ve tedavisindeki yaklaşımları belirleme ve sonuçlarını paylaşıp, ulusal, çok merkezli prospektif çalışmalara zemin oluşturabilme adına bir anket formu hazırlandı. Yirmi sorudan oluşan, çoktan seçmeli, ancak verilen şıklar dışında farklı bir yaklaşım olduğunda kısa açıklama da istenen bu form, TPHD tarafından derneğe kayıtlı tüm uzmanlara e-mail yoluyla gönderildi. Toplam 47 merkezden, çocukluk çağı İTP konusunda deneyimli 55 uzman hekimden (2 merkezden üçer hekim, 4 merkezden ikişer hekim, 41 merkezden birer hekim) geri bildirim alındı. Bu özette yer kısıtlılığı nedeniyle birkaç anket sorusunun cevapları verilmektedir. "İlk başvuruda tüm hastalarınızdan retikülosit, direkt Coombs testi, viral seroloji, immunglobulinler, PT, aPTT tetkiklerini ister misiniz?" sorumuza; 32 hekim her zaman istediğini, 14 hekim bu testlerden bazısını istediğini, 5'i bazen bu testleri yaptırdığını, ikisi ise hiç bir zaman istemediğini belirtti.Aktif mukoza kanaması olmayan, akut İTP'li hastalarda tedavi kararı alırken hangi trombosit sayısını tercih ettikleri sorusuna cevap olarak; 8 hekim aktif mukoza kanaması olmadıkça tedavi vermediğini, izleme aldığını belirtirken 23'ü bu durumda tedavi verme sınırı olarak trombosit sayısının 10.000/mm3'ün, 22'si 20.000/mm3'ün, birer hekim 5.000/mm3ve 30.000/mm3'ün altını tercih ettiğini bildirdi. Kronik İTP tanısı ile izlenen ve aktif mukoza kanaması olmayan hastada ise 22 hekim aktif mukoza kanaması olmadıkça tedavi vermediğini, izleme aldığını, 24'ü tedavi verme sınırı olarak 10.000/mm3'ün, ikisi 20.000/mm3'ün, üçü 30.000/mm3'ün altını tercih ettiğini belirtti. Akut İTP'de ilk tedavi seçeneği olarak 35'i İVİG, 20'si (bazı hekimler mevcut SUT'u vurgulayarak) steroid tedavisi vermeyi tercih edeceğini bildirdi. Akut İTP'de steroid tercih edildiğinde 23 hekim 30 mg/kg/gün (max. 1gr), 3 günlük IV yüksek doz steroid tedavisini, 3'ü 30 mg/kg/gün, 3 günlük oral yüksek doz steroid tedavisini, 7'si 7 günlük yüksek doz oral steroid tedavisini, 13'ü konvansiyonel dozda (2 mg/kg/gün) steroid tedavisini, 9'u farklı doz, süre ve uygulamaları kullanıyordu. İlk tanıda steroid tedavisi kararı alındığında 40 hekim mutlaka kemik iliği aspirasyonu yaparken, 15'i malignite düşündüren ek bulgular olmadıkça yapmadığını belirtti. İVİG dozu olarak 31 hekim 0.8 gr/kg/tek doz (takiben trombosit sayısı 20.000/mm3'ün altında ise tedavi devamı), 17'si 1 gr/kg/doz, 2 gün, beşi 0.4-0.5 gr/kg/doz ve ikisi 1 gr/kg/doz verip trombosit cevabına göre devam etmeyi tercih ediyordu. Kırk hekim vakalarına rituksimab tedavisini kullandığını belirtirken, bu tedaviyi MMF, siklosporin ve diğer immunsupresif tedaviler izliyordu. On altı hekim anti-D tedavisini, 4'ü ise eltrombopag tedavisini hastalarına hiç kullanmamıştı. Eltrombopag kullanan hekimlerin 25'i bazı hastalarında yan etki gelişimi (en sık geçici gastrointestinal sistem yan etkileri ve demir eksikliği anemisi, 3 hastada kemik iliği fibrozu gibi) bildirirken, 26 hekim hastalarında hiçbir yan etki saptamamıştı. Sonuç olarak, ülkemizde çocukluk çağı İTP tanı ve tedavi yaklaşımları merkezler arasında farklılıklar göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: İTP, çocukluk çağı, tedavi

■ Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar

P-59 Referans Numarası: 166

KRONİK LENFOSİTİK LÖSEMİ VE AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ BİRLİKTELİĞİ

Filiz Yavasoglu

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı

Giriş: Kronik lenfositik lösemi (KLL) tüm hematolojik malignitelerin yaklaşık %20'sini oluşturmaktadır. Otoimmun hastalıklardan özellikle otoimmün sitopenilerin KLL'ye eşlik ettiği bilinmektedir. Ancak paraneoplastik pemfigus, glomerulonefrit, C1 esteraz eksikliği gibi non-hematolojik hastalıkların eşlik etmesi daha nadirdir.

Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA) serozit ve ateş atakları ile seyreden, herediter, otoinflamatuar bir hastalıktır. Hastada amiloidoz komplikasyonu gelişim riski olduğundan tanısı ve tedavisi önemlidir. Hastalıkta MEFV genindeki mutasyon patogenezde önemli rol oynamaktadır. MEFV geninin inflamasyon, apopitoz ve onkogenezde görevli olduğu bilinmektedir. Biz de KLL tanısı sonrası plörit atağı ile tanı alan AAA tanılı hastamızı sunmayı amaçladık.

Olgu: 67 yaş kadın hastanın yapılan tetkikler esnasında lökositozu saptanması nedeniyle tarafımıza yönlendirilmiş. WBC:21*10^3/uL, nötrofil: 5,7*10^3/uL,lenfosit: 14.6 *10^3/uL,, hb:11,7 gr/dL, plt:220*10^3/uL olan hastanın periferifk yayma incelemesinde olgun lenfosit artışı izlendi. Flow sitometrik inceleme ile hastaya kronik lenfositik lösemi tanısı konuldu. Evre I KLL tanısı alan ve kemoterapisiz izlemde olan hasta öksürük ve nefes darlığı şikayeti ile dış merkezde hospitalize edilmiş. Pnomoni ön tanısı ile antibiyotik tedavisi almış. Antibiyotik tedavisi sonrası göğüs ağrısı olan ve sol ayak bileğinde artrit gelişen hasta AAA olarak değerlendirilmiş. Gen mutasyonu sonucu M680I ve V726A heterozigot mutant olarak saptanan ve kardeşinde de AAA tanısı olduğu öğrenilen hastaya kolşisin tedavisi başlanmış. Plörit atağı tekrar olmayan ancak dönem dönem artrit atakları olan hasta KLL açısından kemoterapisiz izlenmektedir.

Tartışma: KLL'ye otoimmun anemi, otoimmun trombositopenilerin eşlik ettiği bilinmektedir. Non- hematolojik otoimmun hastalıklar da nadir de olsa KLL'ye eşlik edebilmektedir.

1908 yılında tanımlanan AAA'in, genetik temeli 1992 yılında MEFV geninin tanımlanmasıyla anlaşılmıştır. ALL hastalarında MEFV gen mutasyon sıklığının sağlıklı popülasyona göre daha sık saptandığını gösteren çalışmalar mevcuttur (1). Myeloid neoplazmlı hastalarda MEFV gen mutasyonu

sıklığını gösteren çalışmalar mevcuttur (2,3). yine AAA'lı bir hastada gelişen KMML olgusu mevcuttur (4). Ancak KLL+AAA birlikteliği nadir görülen bir durumdur. KLL gelişiminde de MEFV geninin etkili olabileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Kronik lenfositik lösemi, Ailevi Akdeniz Ateşi, MEFV geni

Kaynaklar

1. Sayan O, Kilicaslan E, Celik S, Tangi F, Erikci AA, Ipcioglu O, Sanisoglu YS, Nalbant S, Oktenli C. High Frequency of Inherited Variants in the MEFV Gene in Acute Lymphocytic Leukemia. Indian J Hematol Blood Transfus. 2011 Sep;27(3):164-8. doi: 10.1007/s12288-011-0095-x. Epub 2011 Jul 21. PMID: 22942567; PMCID: PMC3155719.
2. Oktenli C, Sayan O, Celik S, Erikci AA, Tunca Y, Terekeci HM, Umur EE, Sanisoglu YS, Torun D, Tangi F, Sahan B, Nalbant S. High frequency of MEFV gene mutations in patients with myeloid neoplasm. Int J Hematol. 2010 Jun;91(5):758-61. doi: 10.1007/s12185-010-0577-x. Epub 2010 May 1. PMID: 20437121.
3. Celik S, Oktenli C, Kilicaslan E, Tangi F, Sayan O, Ozari HO, Ipcioglu O, Sanisoglu YS, Terekeci MH, Erikci AA. Frequency of inherited variants in the MEFV gene in myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia. Int J Hematol. 2012 Mar;95(3):285-90. doi: 10.1007/s12185-012-1022-0. Epub 2012 Feb 18. PMID: 22351163.
4. Awad F, Georgin-Lavialle S, Brignier A, Derrieux C, Aouba A, Stankovic-Stojanovic K, Grateau G, Amselem S, Hermine O, Karabina SA. Chronic myelomonocytic leukemia as a cause of fatal uncontrolled inflammation in familial Mediterranean fever. Orphanet J Rare Dis. 2015 Jun 16;10:76. doi: 10.1186/s13023-015-0295-9. PMID: 26076658; PMCID: PMC4485869.

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-60 Referans Numarası: 335

HODGKİN LENFOMA TANILI HASTALARDA EKSTRANODAL TUTULUM VE YENİ TEDAVİLER

Gül Yavuz Ermiş[1], Hülya Yılmaz[1], Saliha Özütemiz[2], Nüket Selvi[2], Cemaleddin Öztürk[1], Ekin Kırcalı[1], Derya Koyun[1], Bülent Karakaya[1], Güldane Cengiz Seval[1], Sinem Civriz Bozdağ[1], Selami Koçak Toprak[1], Pervin Topçuoğlu[1], Muhit Özcan[1], Önder Arslan[1], Osman İlhan[1], Taner Demirer[1], Meral Beksaç[1], Günhan Gürman[1], Meltem Kurt Yüksel[1]

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

Giriş: Hodgkin lenfoma (HL) lenfomaların yaklaşık %10-15'ini oluşturan, 5 yıllık sağkalımı %86'ya kadar ulaşan yüksek oranda kür olabilen bir hastalıktır. Tanı anında sıklıkla lenf nodu tutulumu mevcuttur.(1,2) Ekstranodal (EN) tutulum hodgkin dışı lenfomalara (NHL) göre daha azdır,%2-16 arasındadır. (1,3) En sık EN tutulum alanları karaciğer, akciğer, kemik, kemik iliğidir(4,5). Lenf nodu olmaksızın tek başına EN tutulum evre 1 olarak değerlendirilir. (6) EN tutulumu histopatolojik olarak göstermek zordur, MRG ve PET-BT ile gösterilebilir. Progresyon sırasında EN tutulum daha sık iken tanı anında izole ekstranodal tutulum çok daha nadirdir.(6) Progresyon sırasında %10-20 vakada kemik tutulumu eşlik etmektedir.(2)

Materyal ve Metod: Kliniğimizde Ocak 1991 ve Aralık 2019 tarihleri arasında ekstranodal tutulumla seyreden HL tanısı alan 15 hastanın verileri retrospektif olarak değerlendirildi. EN tutulum PET-BT'de patolojik tutulum olması ile saptandı. Sadece bir hastada EN tutulum karaciğer biyopsisi ile saptandı. Hastaların demografik özellikleri Resim-1'de yer almaktadır.

Sonuç: Tedavi yanıtları Resim 2 ve 3'de yer almaktadır. B semptomu olan 7 hastanın üçünde kemik, ikisinde yumuşak doku, birinde karaciğer, birinde böbrek tutulumu mevcut idi. 5 hastada birden fazla alanda EN tutulum vardı. Hastaların %85'i 4 ve daha fazla basamak tedavi almıştır. Tanı anında EN tutulum olan hastalarda 1.basamak tedavi sonrası tam yanıt süresi median 20 ay iken,tanı anında EN tutulum olmayan hastalarda birinci basamak tedavi sonrası tam yanıt süresi median 25 ay idi. Tanı anında EN tutulumu olan 6 hastanın dördünün nüksünde farklı EN organ ya da dokuda tutulum mevcutken, bir hastada nüks saptanmamış, bir hasta da ise mevcut EN alanının tutulumu devam etmiştir. Karaciğer ve böbrek tutulumu nivolumab tedavisi sonrası tam yanıtlı, kemik tulumu olan hastaların yaklaşık %50'si BV tam yanıtlı iken %50'si yanıtsızdı.

Tartışma ve Sonuç: HL'da EN tutulum sıklığı, prognoz, tedavi seçenekleri ve yanıtları ile yapılan çalışmalar yetersizdir.

Tanı ve takip sırasında EN tutulumu olan 15 HL hastası ile retrospektrif bir çalışma yaptık. Diğer çalışmalara benzer şekilde EN tutulum kötü prognozludur ve nüks sırasında en çok kemik, yumuşak doku ve karaciğer de saptanmıştır(4). Relaps ve refrakter olgularda nivolumab ve BV tedavilerinin sırası ve etkinliğini gösteren çalışmalar yetersizdir.

Anahtar Kelimeler: hodgkin lenfoma, ekstranodal tutulum, nivolumab, brentuximab vedotine

Kaynaklar

1. Gaudio F, Pedote P, Asabella AN, Perrone T, Laddaga FE, Sindaco P, Cimmino A, D'Abbicco D, Pezzolla A, Rubini G, Specchia G. Extralymphatic Disease Is an Independent Prognostic Factor in Hodgkin Lymphoma. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2018 Jun;18(6):e261-e266. doi: 10.1016/j.clml.2018.04.001. Epub 2018 Apr 14.
2. audio F, Pedote P, Niccoli Asabella A, Ingravallo G, Sindaco P, Alberotanza V, Perrone T, Laddaga FE, Rubini G, Stabile Ianora AA, Specchia G. Bone Involvement in Hodgkin's Lymphoma: Clinical Features and Outcome
3. Sanyal S, Prasad K, Upreti L, Garga UC. Spectrum of Radiological Manifestations in Lymphoproliferative Malignancies with Unusual Extra Nodal Soft Tissue Involvement. J Clin Diagn Res. 2016 Jul;10(7):TR01-5. doi: 10.7860/JCDR/2016/17729.8076. Epub 2016 Jul 1.
4. Li ZM, Zhu YJ, Xia Y, Huang JJ, Jiang WQ. Clinical characteristics of the patients with Hodgkin's lymphoma involving extranodal sites. Chin J Cancer. 2012 Jul;31(7):342-7. doi: 10.5732/cjc.012.10008. Epub 2012 Jun 6.
5. Li Y, Qin Y, Zheng L, Liu H. Extranodal presentation of Hodgkin's lymphoma of the sternum: A case report and review of the literature. Oncol Lett. 2018 Feb;15(2):2079-2084. doi: 10.3892/ol.2017.7546. Epub 2017 Dec 7 Acta Haematol. 2018;140(3):178-182. doi: 10.1159/000490489. Epub 2018 Oct 9.
6. Luo W, Zhang F, Sun J, He H. Unusual primary osseous Hodgkin's lymphoma: A case report. Oncol Lett. 2015 Feb;9(2):677-680. doi: 10.3892/ol.2014.2724. Epub 2014 Nov 20.

Tablo 1: Hastaların Özellikleri

Özellikler	Hasta sayısı (%)	
Cinsiyet		
Erkek	8 (%55)	
Kadın	7 (%45)	
Yaş		
Ortanca	33	
Aralık	20-69	
Histolojik tip		
Noduler sklerozan	12 (%80)	
Mikst sellüler	2 (%13)	
Lenfosit zengin	1 (%7)	
En tutulum alanları	Tanı anında	Takip süresince
Karaciğer	-	2 (%13)
Akciğer	3 (%20)	2 (%13)
Kemik	3 (%20)	5 (%33)
Diğer	2 (% 13)	7 (%46)
Birden fazla alan	1 (%7)	3 (%20)
B semptomu varlığı	6(%40)	
LDH yüksekliği	3 (%20)	
Evre		
Erken evre		
İyi riskli	3 (%20)	
Kötü riskli	3 (%20)	
İleri evre	8 (%55)	
IPS-7		
0-2	3 (%20)	
≥3	5 (%33)	
Aldığı Tedavi* ve basamak sayısı	1(%7) 2 basamak 1(%7) 3 basamak 7(%46) 4 basamak 4(%26) 5 basamak 2(%13) 6 basamak	

*1. ABVD,R-CVP,COPP, 2.DHAP, GDP +/- brentuximab vedotin (BV),3.OKHN,4.BV yada nivolumab 5. BV ve nivolumab,6. 2 den fazla BV ve nivolumab

Tablo 2: Tanı anında EN tutulumu olan hastaların luganoya göre tedavi yanıtları

	evre	1.bas tedavi yanıtı	Nüks yeri	2.bas tedavi yanıtı		NÜKS YERİ	OKHN yanıtı		Nivolumab Yanıtı		BV yanıtı	
				nodal	EN		nodal	EN	nodal	EN	nodal	EN
1.	2B	TY	LN	P		BÖBREK	TY	TY	TY	TY		
2.	2A	R	Meme, LN, Yum.doku	SH	SH		PY	PY	SH	SH		
3.	2B	SH	Kemik	P	P		TY	TY	TY	TY		
4.	4A	PY	Kemik, LN	TY	TY		TY	TY				
5.	2B	P	Meme, LN	TY	TY		TY	TY	TY	TY		

Tablo 3. Takip sırasında EN tutulumu olan hastaların luganoya göre tedavi yanıtları

	evre	1.bas tedavi yanıtı	Nüks yeri	2.bas tedavi yanıtı		NÜKS YERİ	OKHN yanıtı		Nivolumab Yanıtı		BV yanıtı	
				nodal	EN		nodal	EN	nodal	EN	nodal	EN
1.	2B	TY	LN	P		BÖBREK	TY	TY	TY	TY		
2.	2A	R	Meme, LN, Yum.doku	SH	SH		PY	PY	SH	SH		
3.	2B	SH	Kemik	P	P		TY	TY	TY	TY		
4.	4A	PY	Kemik, LN	TY	TY		TY	TY				
5.	2B	P	Meme, LN	TY	TY		TY	TY	TY	TY		
6.	3BS	TY	LN, Yum. doku	TY	TY		TY	TY			TY	TY
7.	1	TY	KC, AC, Kemik, LN	SH	SH		P	SH	PY	TY	PY	TY
8.		TY	LN, Yum. doku	TY	TY		P	SH	SH	SH	SH	SH
9.	3B	PY	LN, Yum. doku	P	P		P	P	P	P	P	P

TY: tam yanıt , PY: parsiyel yanıt, SH: stabil hastalık ,P: progresyon, R: refrakter

Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar

P-61 Referans Numarası: 336

İN SİTU FOLLİKÜLER NEOPLAZİ TANILI 2 OLGU SUNUMU

Nur Soyer[1], Derya Demir[2], Mine Hekimgil[2]

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

Giriş: İn situ folliküler neoplazi, Dünya Sağlık Örgütünün 2017'deki sınıflamasında provizyonel antite olarak tanımlanmıştır. Folliküler lenfomanın immunfenotipik ve genetik özelliklerine sahip olmakla birlikte sistemik lenfoma tutulumuna ait bulgu yoktur. Premalign klonal bir hematopoetik proliferasyondur. Lenf nodülünün normal yapısı korunmuştur ve immunhistokimyasal olarak CD10 ve BCL2 ile yoğun boyanma gösteren fokal folliküler bulunur. Genellikle rastlantısal olarak tanı konur ve sıklığı %2-3 kadardır. Bu olgu sunumunda son 2 yıl içinde tanı konarak takibe alınan iki in situ folliküler neoplazi olgusunu paylaşmak istedik.

Olgu 1: 33 yaşında kadın hasta, Şubat 2019 yılında boyunda, aksillada ve inguinal bölgede ele gelen lenfadenomegali şikayeti ile dış merkeze başvurmuş. Antibiyoterapi verilmiş fakat izleminde küçülme olmamış. Yapılan ultrasonografik görüntülemelerde inguinal ve aksiller bölgelerde en büyüğü 38*6.5 mm olan ovoid, yağlı hilusu korunmuş, reaktif görünümlü lenf nodları saptanmış. Boyun ultrasonografisinde ön ve arka servikalde en büyüğü 29*9 mm olan ovoid yağlı hilusu seçilen reaktif lenf nodları görülmüş. Bunun üzerine alınan sağ inguinal lenf bezi eksizyonel biyopsisinde lenf nodülünün folliküler ve sinüzoidal çatısı korunmuş olup, yaygın parakortikal hiperplazi saptanmış. Giemza boyası ile yaygın parakortikal hiperplazi, immunhistokimyasal incelemede germinal merkez hücrelerinde CD10, BCL-2 ve BCL-6 pozitifliği ve Ki 67 ile germinal merkezlerde yüksek proliferasyon indeksi saptanmış. Hasta bu bulgularla in situ folliküler neoplazi tanısı almıştır. Yapılan tüm vücut bilgisayarlı tomografisinde toraks ve batında patolojik boyutlu lenfadenopati saptanmamıştır. Konstitüsyonel semptomları olmayan, tam kan sayımı, laktat dehidrogenaz düzeyleri normal olan hasta izleme alınmıştır. Hasta 3- 6 ayda bir yapılan ultrasonografik takiplerle ile benzer büyüklükte lenfadenopatilerle 2 yıldır izlenmektedir.

Olgu 2: 50 yaşında erkek hasta karın ağrısı şikayeti ile Mart 2020'de dış merkeze başvurmuş. Yapılan batın bilgisayarlı tomografisinde en büyüğü 35*17 mm multipl lenfadenopati saptanmış. Yapılan boyun aksiller ve inguinal ultrasonografik tetkiklerinde de en büyüğü 30*10 mm oval ve yağlı hilusu izlenen multipl lenfadenomegaliler saptanmış. Aksiller bölgedeki lenf nodunun eksizyonel biyopsisinde lenf nodülünün folliküler ve sinüzoidal çatısı korunmuş olup, folliküler ve parakortikal hiperplazi saptanmıştır. İmmunhistokimyasal incelemede germinal merkez hücrelerinde CD10, BCL-2 ve BCL-6 pozitifliği ve Ki 67 ile germinal merkezlerde yüksek proliferasyon indeksi saptanmıştır. Hasta bu bulgularla in situ folliküler neoplazi tanısı almıştır. Laboratuvar tetkiklerinde tam kan sayımı ve laktat dehidrogenaz düzeyleri normal olan hasta tedavisiz takibe alınmıştır. Hasta 3- 6 ayda bir yapılan ultrasonografik takiplerle ile benzer büyüklükte lenfadenopatilerle 1,5 yıldır izlenmektedir.

Tartışma: İn situ folliküler neoplazi prelenfomatöz klonal bir durumdur. Hastaların %25-40'ında izleyen dönemde lenfoma gelişebileceği gibi eş zamanlı bir lenfoma da bulunabilir. Eğer sistemik tutuluma ait bulgu yoksa hastaların ilerleyen dönemde folliküler lenfoma geliştirme sıklığı %5 civarındadır. İn situ folliküler neoplazi tanısı alan hastalarda hastalık evrelemesi yapılmalı ve hastalar sistemik tutulum açısından değerlendirilmelidir. Sistemik tutulum göstermeyen olgular lenfoma gelişimi açısından takip edilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Neoplazi, in situ, folliküler

Kaynaklar

1. KChoi SM, Betz BL, Perry AM. Follicular Lymphoma Diagnostic Caveats and Updates. Arch Pathol Lab Med. 2018;142:1330–1340.
2. Oishi N, Montes-Moreno S, Feldman AL. Seminars in Diagnostic Pathology 2018;35: 76–83.

Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi

P-62 Referans Numarası: 284

CİDDİ MAKROTROMBOSİTOPENİ İLE PREZENTE MYH9 İLİŞKİLİ HASTALIKTA BAŞARILI BÖBREK NAKLİ: OLGU SUNUMU

Hakan Kalyon[1], Mustafa Cem Bülbül[2], Şahin Avcı[3], Berna Yelken[4], Başak Akyollu[4], Burak Koçak[4], Olga Meltem Akay[1], Aydın Türkmen[4]

[1]Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Anabilim Dalı
[2]Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı
[3]Koç Üniversitesi Hastanesi Genetik Hastalıklar Değerlendirme Merkezi
[4]Koç Üniversitesi Hastanesi Organ Nakli Merkezi

Giriş: MYH9 ilişkili hastalıklar, otozomal dominant kalıtım gösteren, 22.kromozomdaki kas dışı myozin ağır zincir IIA (NMMHC-IIA) proteinini kodlayan MYH9 genindeki mutasyonlar nedeniyle oluşan sendromların tamamını kapsayan hastalık grubudur(1, 2). Epstein sendromu, Fechtner sendromu, May Hegglin anomali sendromu ve Sebastian sendromu bu hastalık grubu içerisinde yer almaktadır(3). NMMHC-IIA proteini trombosit, granülosit, podosit, mezengial hücre, tübül epitel hücresi ve kohlear hücrelerinde bulunur ve hücre bölünmesi ve hücre hareketinden sorumludur(1). Mutasyona uğradığında bu hücrelerin fonksiyonlarındaki kayıplara bağlı semptomlar ortaya çıkabilir. Renal yetmezlik, işitme kaybı ve katarakt alt tiplerin bazılarında görülebilmekle beraber makrotrombositopeni MYH9 ilişkili hastalıklar grubunun hemen tamamında görülür(4).Biz burada ITP ve kronik böbrek hastalığı tanıları ile hastanemize başvuran ve makrotrombositopeniye yönelik yapılan tetkiklerde MYH9 ilişkili hastalık saptanan bir olguda başarılı böbrek nakli deneyimini sunmaktayız.

Olgu: 24 yaşında erkek. Dört yaşında immun trombositopenik purpura(ITP) tanısı alan hasta 2 yıldır kronik böbrek yetmezliği (KBY) nedeniyle hemodiyaliz tedavisi görmekte iken böbrek nakli nedeniyle başvurdu. ITP nedeniyle uygulanan steroid, IVIG, rituksimab ve eltrombopag tedavilerine yanıtsız olan hastanın trombosit değeri 5 - 20x103/uL idi. Periferik yaymada makrotrombositopeni ve şistosit izlendi. Koagülasyon testleri normal idi. Kemik iliği biyopsisi megakaryositik seride orta derece hiperplazi gösteren normosellüler kemik iliği ile uyumlu idi. Makrotrombositopeni nedeniyle akım sitometrik olarak ölçülen CD42 (Gp1b) düzeyi normal olan hastada Bernard Soulier sendromu; VWF Ag düzeyi normal tespit edilerek VWH Tip 2B dışlandı. PFA 200 (Kollajen/epinefrin ve Kollajen/ADP) ile trombosit agregasyonu normal idi. ANA paneli, ds-DNA, c-ANCA, p-ANCA, anti-PR3, anti-MPO, beta 2 glikoprotein 1 IgM, IgG, anti kardiyolipin IgM, IgG antikorları negatif saptandı ve vaskülit düşünülmedi. Mikroanjiyopatik hemolitik anemi (TTP/AHÜS) ayırıcı tanısına yönelik çalışılan ADAMTS-13 antijen ve aktivite düzeyi normal saptandı. Hasta ayrıca MYH-9 ilişkili hastalıklar açısından değerlendirildi. İşitme kaybı ve katarakt bulgusu saptanmadı. Olası genetik etiyopatogenezin aydınlatılmasına yönelik tüm ekzom ve CNV analizi istendi. Bu sonuçlar ile hastada ön planda atipik HÜS olabileceği düşünülerek eculizumab tedavisi (4 doz) uygulandı ancak trombosit değerlerinde yükselme izlenmedi. Trombosit transfüzyonu ile nakil kararı alınan hastada, ameliyat günü aferez trombosit ile trombosit değeri (76 x 103/uL) yükseltilerek komplikasyonsuz şekilde böbrek transplantasyonu yapıldı. Nakil sonrası da trombosit değeri > 50 x103/uL olacak şekilde transfüzyon desteği verilen hastada ROTEM ile de trombosit transfüzyon etkinliği izlendi. Serum kreatinin değeri 11.3mg/dl`ye kadar yükselen hasta nakil sonrası kreatinin değeri 1.6 mg/dl olarak taburcu edildi. Hastanın nakil sonrası takibi sırasında sonuçlanan tüm ekzom ve CNV analizinde,MYH9 geninde daha önce bildirilmiş, patojenik, heterozigot c.287C>T (p.Ser96Leu) değişimi saptandı(5). Değişimin heterozigot oluşumda olması MYH9 ilişkili fenotipin

otozomal dominant kalıtımı modeliyle uyumlu bulundu. Bu sonuç ile MYH9 ilişkili hastalık tanısı konulan hasta halen sorunsuz olarak takip edilmektedir.

Tartışma: Sonuç olarak böbrek yetmezliği, işitme kaybı, görmede defekt ve/veya trombositopenisi olan genç hastalarMYH9 ilişkili hastalıklar açısından değerlendirilmeli ve etiyopatogenezin aydınlatılmasına yönelik genetik inceleme yapılmalıdır. MYH9 ilişkili hastalıkta kronik böbrek yetmezliği gelişmesi durumunda böbrek nakli önemli bir tedavi seçeneğidir. Multidisipliner yaklaşım ve hedef trombosit değerinin (>50 x103/uL) transfüzyonu ile sağlanması bu hastalarda böbrek nakli başarısını artıracaktır.

Anahtar Kelimeler: MYH9 ilişkili hastalık, böbrek nakli

Kaynaklar

1. Tabibzadeh N, Fleury D, Labatut D, Bridoux F, Lionet A, Jourde-Chiche N, Vrtovsnik F, Schlegel N, Vanhille P. MYH9-related disorders display heterogeneous kidney involvement and outcome. Clinical kidney journal 2019; 12: 494-502.
2. Pecci A, Gresele P, Klersy C, Savoia A, Noris P, Fierro T, Bozzi V, Mezzasoma AM, Melazzini F, Balduini CL. Eltrombopag for the treatment of the inherited thrombocytopenia deriving from MYH9 mutations. Blood 2010; 116: 5832-5837.
3. Yap DY, Tse KC, Chan TM, Lie AK. Epstein syndrome presenting as renal failure in young patients. Renal failure 2009; 31: 582-585.
4. Sevignani G, Pavanelli GM, Milano SS, Ferronato BR, Pachaly MA, Ii Cheong H, Carvalho M, Barreto FC. Macrothrombocytopenia, renal dysfunction and nephrotic syndrome in a young male patient: a case report of MYH9-related disease. Jornal brasileiro de nefrologia: 'orgao oficial de Sociedades Brasileira e Latino-Americana de Nefrologia 2018; 40: 198-200.
5. Arrondel C, Vodovar N, Knebelmann B, Grünfeld JP, Gubler MC, Antignac C, Heidet L. Expression of the nonmuscle myosin heavy chain IIA in the human kidney and screening for MYH9 mutations in Epstein and Fechtner syndromes.Journal of the American Society of Nephrology 2002; 13(1):65-74.

Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

P-63 Referans Numarası: 365

YENİ TANI MULTİPL MYELOMDA SERUM ÜRİK ASİT VE YÜKSEK YOĞUNLUKLU LİPOPROTEİN (HDL) DÜZEYİNİN HASTALIK EVRESİ İLE İLİŞKİSİ

Emrah Kılıçaslan, Işıl Erdoğan Özünal

İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Erişkin Hematoloji Kliniği

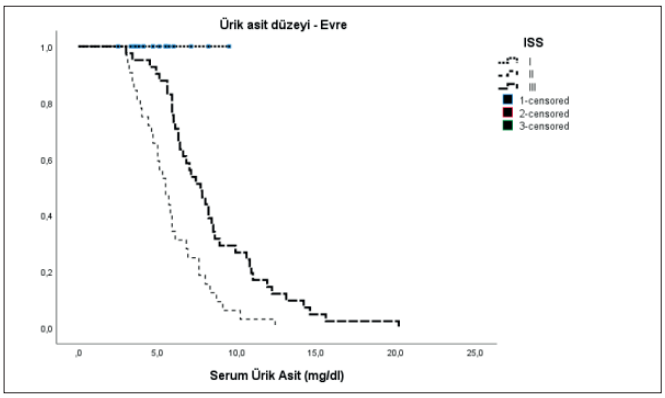
Giriş ve Amaç: Multipl myelom ileri yaşla beraber görülme sıklığı artan ve halen küratif olmayan bir malinitedir. Prognozu öngörmede evreleme için kullanılan Uluslararası Evreleme Sistemi (ISS) ve bu evrelemenin revize edilmiş hali olan R-ISS sistemleri temel olarak serum beta-2 mikroglobulin (beta-2MG), serum laktat dehidrogenaz (LDH), serum albümin düzeylerine ve floresan insitu hibridizasyon (FISH) yöntemi ile tespit edilen genetik anomalilere göre hastaları sınıflandırmaktadır. Çalışmamızdaki amaç bu evreleme sistemlerinde kullanılmayan ve tümör yükünün bir göstergesi olan serum ürik asit düzeyinin tanıda yüksek olmasının ve akut ve kronik inflamasyon yokluğunda anti-inflamatuar özelliğe sahip olup immün yetersizlik durumunda azaldığı gösterilmiş olan serum yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) düzeyinin tanıda düşük olmasının myelomun evresi ile ilişkisini araştırmaktır.

Materyal - Metod: Kliniğimizde Haziran 2012-Haziran 2021 arasında multipl myelom tanısı konmuş, tanıda serum ürik asit düzeyi değerlendirilmiş, ürik asit düzeyini etkileyebilecek ilaç (örn. tiazid grubu diüretik, allopürinol, probenesid vb.) ve alkol kullanmayan, obez olmayan 93 hasta çalışmaya dahil edildi. Myelom tanısı International Myeloma Working Group (IMWG) kriterlerine göre doğrulandı. Hastaların laboratuvar verileri ve demografik özellikleri hasta dosyalarından geriye dönük olarak incelendi.

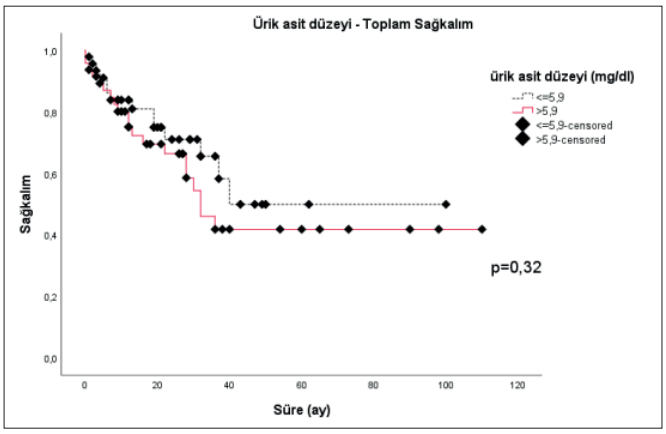
Bulgular: Hastaların 53'ü erkekti (%57). Ortanca takip süresi 19 aydı (aralık 0-110 ay). Yaş aralığı 38-85 yıldı (ortanca: 66 yıl). Kırk hasta 65 yaşın altındayken 53 hasta (%57) 65 yaş ve üzerindeydi. Hastaların demografik özellikleri ve tanıdaki laboratuvar değerleri Tablo 1'de özetlenmiştir. Hasta grubumuzda ürik asit düzeyine göre evre için karşılaştırma yapılabilmesi amacıyla ROC analizi yapıldı ve sağkalıma göre %57 sensitivite ve spesifitede cut-off değeri 5,9 mg/dl olarak belirlendi. Bu değere göre yapılan değerlendirmede ürik asit düzeyinin yüksek olmasının ileri evre hastalık (ISS II ve III) ile anlamlı ilişki gösterdiği belirlendi (p=0,007, şekil 1). Tanıda 58 hastanın HDL düzeyi bakılmıştı. HDL için cut-off değeri 31,5 mg/dl olarak belirlendi (%58 sensitivite, %59 spesifite). HDL düzeyinin düşük olması ile ISS evresi arasında anlamlı ilişki bulunamadı (p=0,07). Ürik asit yüksekliği ile ilk sıra tedavi rejimine yanıtlı olma ve kemik hastalığı arasında anlamlı ilişki bulunamadı (sırasıyla p=0,09 ve p=0,2). Ürik asit düzeyi ve toplam sağkalım arasında anlamlı ilişki bulunamadı (p=0,32, şekil 2).

Sonuç: Serum ürik asit seviyesi multipl myelom hastalarında tümör yükünü gösteren ve ileri evre hastalık ile ilişkili olan bir parametredir. Hasta grubumuzda tanıda HDL düzeyi bakılmış hasta sayısı nispeten az olduğu için tanıdaki HDL düzeyinin düşük olması ile hastalık evresi arasında ilişki bulunamamıştır. Ancak literatürde patofizyolojik olarak immün yetersizlik varlığında HDL'nin azaldığını gösteren çalışmalar olduğu için bu konuda daha çok hasta içeren çalışmaların yapılması konuya netlik kazandıracaktır.

Anahtar Kelimeler: Multipl myelom, evre, ürik asit, HDL



Şekil 1. Serum ürik asit düzeyi - evre ilişkisi



Şekil 2. Serum ürik asit düzeyi - sağkalım ilişkisi

Tablo 1: Hastaların demografik özellikleri ve laboratuvar parametreleri

Parametre		*Sayı (%) ---- Ortanca/Aralık*
Cinsiyet	Kadın	40
	Erkek	53 (%57)
Yaş		38-85 yıl (ortanca: 66)
ECOG	0	22 (%24)
	1	14
	2	18
	3	17
	4	7
	Bilinmiyor	15
Sentezlenen ağır zincir	IgG	44 (%47)
	IgA	26
	IgD	3
	Non-sekretuar	1
Sentezlenen hafif zincir	Kappa	47 (%51)
	Lambda	45
ISS	I	18
	II	32
	III	41 (%44)
R-ISS	I	4
	II	19 (%20)
	III	13
Hemoglobin (gr/dl)		9,8 (4,6-15,3)
Kreatinin (mg/dl)		1,2 (0,6-16,4)
Serum kalsiyum (mg/dl)		9,4 (7,6-17,2)
Laktat dehidrogenaz (IU/L)	(referans aralığı: 0-220)	195 (93-1248)
Ürik asit (mg/dl)		6 (2,5-20,2)
Beta-2 mikroglobulin (g/L)		5179 (1326-31800)
Albumin (g/dl)		3,5 (1,8-4,8)
Total protein (g/dl)		8,2 (5,2-15,9)
HDL		31,5 (11-75)
Sedimentasyon (mm/sa)	(referans değer <20)	54 (2-140)
Kemik lezyonu	Var	63 (%68)
	Yok	30
İlk sıra tedavi	Proteozom inhibitörü (PI)	68 (%73)
	IMID	4
	PI + IMID	5
	Diğer	11
	Tedavi alamayan hastalar	5
İlk sıra tedaviye yanıt	Kısmi yanıt	33 (%35,5)
	Çok iyi kısmi yanıt	19 (%20,4)
	Tam yanıt	7 (%7,5)
	Progresyon	9 (%9,7)
	Değerlendirilemedi	4 (%4,3)
Kök hücre nakli	Otolog	
	Yapıldı	25
	Yapılmadı	67 (%72)
	Allojeneik	1
Toplam sağkalım	(ortanca/aralık)	19 ay (0-110)
Durum	Ölmüş	34
	Hayatta	59 (%63)

P-64 Referans Numarası: 54

YENİ TANI DBBHL'DE BİYOBENZER RİTUKSİMAB (REDDİTUX) İÇEREN R-CHOP REJİMİ SONUÇLARI: TEK MERKEZ GERÇEK YAŞAM DENEYİMİ

Murat Özbalak[1], Metban Güzel Mastanzade[1], Özden Özlük[1], Tarık Onur Tiryaki[1], Simge Erdem[1], Ezgi Pınar Özbalak[1], Tuğrul Elverdi[2], İpek Yönal Hindilerden[1], Mustafa Nuri Yenerel[1], Teoman Soysal[2], Meliha Nalçacı[1], Burhan Ferhanoğlu[3, 4], Sevgi Kalayoğlu Beşışık[1]

[1]İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı
[2]İstanbul Cerrahpaşa Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı
[3]Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı
[4]Vkv Amerikan Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı

Giriş: Biyobenzer rituksimab (Redditux) ülkemizde Mart 2018'den beri referans molekülün (MabThera) ruhsatlandırıldığı tüm endikasyonlarda kullanılmak üzere onay almıştır. Hematolojik malinitelerde molekülün etkiliğine dair gerçek yaşam verileri ve geniş çalışmalar mevcut değildir.

Amaç: Yeni tanı DBBHL olgularında Redditux'un etkinliğini ve güvenirliğini değerlendirmeyi amaçladık.

Metod: Kurumumuzda Şubat 2019'dan beri Redditux kullanım kararı alınmıştır. Şubat ile Eylül 2019 arasında İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı'nda tanı almış 51 ardışık DBBHL hastamızın sonuçlarını geriye dönük değerlendirdik. Yanıt oranlarını, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi'nde MabThera-CHOP tedavisi almış tarihsel control grubu ile karşılaştırdık. Çalışmamız, İÜ İstanbul Tıp Fakültesi Etki Kurulu tarafınca onaylandı (2019/1454).

Sonuçlar: MSS tutulumu olmamak kaydıyla toplam 51 hastaya Redditux-CHOP tedavisi verildi. Median takip süresi 24 aydı (8-31 ay). Median 6 siklus biyobenzer uygulandı (4-8 siklus). MSS-IPI skoru (Schmitz et al. J Clin Oncol 2016) yüksek olan 4 hastaya dört defa intratekal metotreksat uygulandı ve 13 hasta bulky hastalık nedeniyle radyoterapi aldı. Hastaların özellikleri, Redditux ve tarihsel MabThera gruplarının yanıt oranları Tablo 1'de özetlendi.

Redditux-CHOP tedavisine refrakter 6 hasta dışında, yanıtlı 7 hastada (6 CR, 1 PR) ve SD'li 1 hastada progresif hastalık gözlendi. CR elde edilmiş 6 olguda nükse kadar geçen median süre 11.5 aydı. Progresyon gözlenen 8 hastanın 5'inde MSS nüksü gerçekleşti. Bu olguların başlangıç MSS-IPI skorları 2 hasta için düşük, 2 hasta için orta ve 1 hasta için yüksekti. Tanı anında kemik tutulumu olan 11 hastanın 3'ünde MSS nüksü gözlendi (p=0.028). MSS nüksü gelişen 2 hastaya, performansları nedeniyle sadece intratekal kemoterapi verilebildi. Sekiz hastaya kurtarma tedavisi uygulanabildi [R-ICE (n=3); R-benda (n=3); R-DHAP (n=1); MATRix (n=1)] ve 2 hastada yanıt gözlendi. Bu olgulardan birine oto-KHN uygulandı, diğeri ise allo-KHN hazırlama rejimi verilme aşamasında bakteriyel sepsise bağlı kaybedildi.

Takibimizde 10 hasta vefat etti. Yedi olgu progresif hastalık (2sinde MSS tutulumu), 1 olgu bakteriyel sepsis, 1 olgu post-COVID herpes zoster enfeksiyonu ve 1 olgu bilinmeyen nedenle olmak üzere, toplam 10 olgu vefat etti.

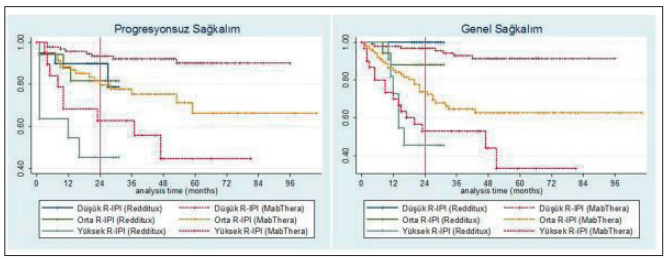
Redditux grubunda 24-aylık PFS ve OS oranları sırasıyla %75.8 (%95 CI: 0.61-0.85) ve %80.3 (95%CI: 0.67-0.89) olarak belirlendi. Tarihsel MabThera grubunda ise 24-aylık PFS ve OS oranları sırasıyla %85.2 (%95 CI: 0.79-0.90) ve %81.4 (95%CI: 0.75-0.86) idi.

Sonuç: Yüksek R-IPI sahip hastalar için 24-aylık PFS ve OS oranları sırasıyla %54.2 (%95 CI: 0.29-0.74) ve %55.6 (95%CI: 0.31-0.75) olarak belirlendi. MabThera grubunda ise bu oranar sırasıyla %68.7 (%95 CI: 0.53-0.80) ve %59.4 (95%CI: 0.47-0.70) idi. Yüksek R-IPI skorlu hastalarda PFS oranları Redditux grubunda daha kötü gibi gözükse de, istatistiki anlamlı fark gözlenmedi (p=0.18; Şekil 1).

Olguların %51'inde (n=26) yan etki gözlendi. En sık yan etki, müdahale gerektiren grad 2 yan etki %20 oranında gözlendi. Grad 3&4 lökopeni (n=2), nötropeni (n=20; 2 olguda febril), anemi (n=6), trombositopeni (n=3) rapor edildi. Ayrıca grad 2 pnömoni (n=3) ve üriner enfeksiyon (n=2) gözlenen enfeksiyöz yan etkilerdi. İnfüzyon reaksiyonları %20 oranında

gözlendi. Bu oran orijinal molekül için %30 civarında bildirilmiştir (Patel et al. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2019). MSS nüks oranı grece yüksekti (%9.8). Redditux'un etkinliğini ve güvenirliğini değerlendirmek için prospektif randomize çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Diffüz büyük B hücreli lenfoma, biyobenzer, Redditux, Mabthera



Şekil 1.

Tablo 1: Hasta özellikleri ve tedavi yanıtları

	Redditux® grubu (n=51)	MabThera® grubu (n=219)
Median takip, ay (aralık)	24 (8-31)	38 (1-106)
Median yaş, yıl (aralık)	60 (17-79)	55 (19-83)
Cinsiyet (%)		
Erkek	29 (57)	113 (52)
Kadın	22 (43)	106 (48)
Altgrup (%)		
GCB	25 (49)	73 (33)
ABC	13 (25)	71 (32)
TCRBCL	3 (6)	0
NA	10 (20)	75 (35)
İleri evre (%)	28 (55)	114 (52)
Yüksek LDH (%)	23 (48)	110 (50.5)
Ekstranodal tutulum>1 (%)	14 (27.5)	63 (28.8)
Yaş>60 (%)	26 (51)	84 (38.4)
ECOG>1 (%)	15 (29.4)	30 (13.7)
Bulky>10cm (%)	8 (16)	NA
Primer ekstranodal (%)	12 (23.5)	56 (25.6)
Kemik tutulumu (%)	11 (21.6)	NA
Kemik iliği tutulumu (%)	9 (17.7)	36 (16.6)
Karaciğer tutulumu (%)	4 (7.8)	20 (9.2)
Evre (%)		
I	10 (19.6)	61 (27.9)
II	13 (25.5)	44 (20)
III	11 (21.6)	59 (27)
IV	17 (33.3)	55 (25.1)
R-IPI skoru (%)	**Available in 48 cases**	
Düşük (0)	8 (16.7)	46 (21)
Orta (1-2)	22 (45.8)	100 (45.7)
Yüksek (3-5)	18 (37.5)	73 (33.3)
Tedavi yanıtı (tüm kohort) (%)		
CR	37 (72.6)	178 (81.7)
PR	7 (13.7)	5 (2.3)
SD	1 (2)	1 (0.5)
PD	6 (11.7)	34 (15.5)
Yüksek R-IPI skoru olan hastaların tedavi yanıtı (%)	**n=18**	**n=73**
CR	8 (44.4)	46 (63)
PR	5 (27.8)	4 (5.5)
SD	1 (5.6)	0
PD	4 (22.2)	23 (31.5)

Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

P-65 Referans Numarası: 55

MULTİPL MYELOM TANILI HASTALARDA YAŞ GRUPLARINA GÖRE KLİNİK ÖZELLİKLER VE TEDAVİ SONUÇLARI

İstemi Serin[1], Murat Yakın[2], Osman Yokuş[1]

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

Amaç: Multipl Myelom genel olarak ileri yaş hastalığı olarak kabul edilmekte olup son zamanlarda gençlerde de görülme sıklığı artmıştır. Çalışmamızdaki amaç; 65 yaşın altında ve üzerinde olan hastaların tanı aldıkları zamandaki klinik özelliklerinin ve tedavi sonuçlarının karşılaştırılmasıdır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza Multipl Myelom tanısıyla takip ve tedavi edilen, 60'ı 65 yaş ve altında, 34'ü 65 yaş üzerinde olmak üzere 94 hasta dahil edildi. Hastaların klinik bulguları ve tedavilere verdikleri yanıt retrospektif olarak incelendi.

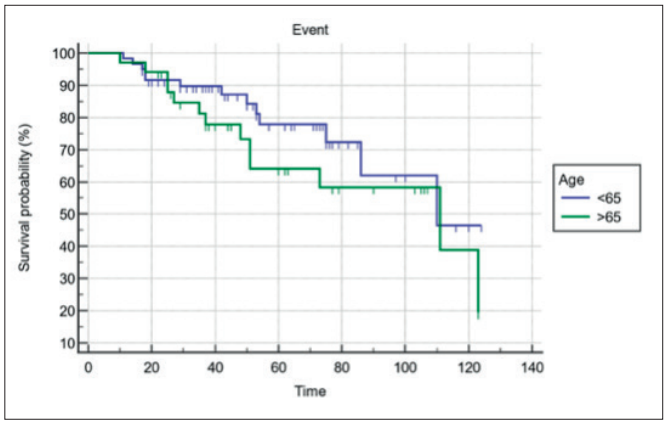
Bulgular: İki hasta grubu arasında kalsiyum düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmadı. Hastaların kreatinin düzeylerine bakıldığında iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu. Tanı anındaki hemoglobin düzeyleri incelendiğinde; 65 yaş ve altındaki hastaların, 65 yaş üstü hastalara göre istatistiksel açıdan anlamlı ölçüde daha yüksek hemoglobin seviyesine sahip olduğu görüldü. Hastaların β-2 mikroglobulin seviyeleri arasında anlamlı fark izlenmedi. Tanı aldıkları zamanda yapılan görüntüleme yöntemlerinde litik kemik lezyonu varlığı açısından iki grup arasında anlamlı fark tespit edilmedi. Multipl Myelom tanısı konulduğunda hastaların R-ISS evreleri karşılaştırıldığında, iki hasta grubunun evreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi. Hastaların birinci sıra tedavilere verdikleri yanıtlar arasında anlamlı fark izlenmedi. Toplam sağ kalıma bakıldığında; 65 yaş ve altında olan hastaların ortalama sağ kalımı daha yüksek olmakla birlikte, iki grup arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Sonuç: Hastaların tanı anında hemoglobin değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark mevcut iken; kalsiyum, kreatinin, β-2 mikroglobulin düzeyleri, R-ISS evreleri, birinci sıra tedavi yanıtları ve toplam sağ kalımları arasında anlamlı fark izlenmedi. Farklı yaş gruplarında klinik özellikler ve tedavi sonuçlarının araştırıldığı; daha geniş kapsamlı ve daha çok hasta verisine erişilebilen çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Multiple Myelom, yaş, klinik özellikler, prognoz

Kaynaklar

1. Bladé, J., R.A. Kyle, and P.R. Greipp, Presenting features and prognosis in 72 patients with multiple myeloma who were younger than 40 years. British journal of haematology, 1996. 93(2): p. 345-351.
2. Corso, A., et al., Multiple myeloma in younger patients: the role of age as prognostic factor. Annals of hematology, 1998. 76(2): p. 67-72.
3. Rajkumar, S.V., et al., International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. The lancet oncology, 2014. 15(12): p. e538-e548.
4. Palumbo, A. and K. Anderson, New England Journal of Medicine. NEJM, 2011. 364(11)): p. 1046-1060.
5. Landgren, O., Monoclonal gammopathy of undetermined significance and smoldering multiple myeloma: biological insights and early treatment strategies. Hematology 2013, the American Society of Hematology Education Program Book, 2013. 2013(1): p. 478-487.
6. Landgren, O., et al., Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) consistently precedes multiple myeloma: a prospective study. Blood, 2009. 113(22): p. 5412-5417.



Şekil 1. Sağkalım

Tablo 1: Başvuru anındaki özelliklerin yaş grupları ile ilişkisi

Özellikler	Toplam (n=94)	≤65 (n=60)	>65 (n=34)	p
Kalsiyum (mg/dl)	9,922±1,384	10,11±1,56	9,594±0,941	0,08
Kreatinin (mg/dl)	1,183±0,883	1,16±0,95	1,224±0,76	0,74
Hemoglobin (g/dl)	10,996±1,991	11,293±2,04	10,471±1,812	**0,05**
β-2 mikroglobulin (mg/L)	5,517±4,298	5,154±4,337	6,163±4,219	0,29

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-66 Referans Numarası: 168

NADİR BİR DURUM OLARAK DİFFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMA VE MİYELODİSBLASTİK SENDROM BİRLİKTELİĞİ

Kemal Aygün, Zeynep Kürüm, Serkan Ünal, Sinan Mersin, Merve Gökçen Polat, Emel Merve Yenihayat, Hayrunnisa Albayrak, Haşim Atakan Erol, Ayfer Gedük, Özgür Mehtap, Pınar Tarkun, Abdullah Hacıhanefioğlu

Kocaeli Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi

Giriş: Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma (DBBHL), Non-Hodgkin lenfomaların %58'ini oluşturmaktadır [1]. Tanı anında hastaların çoğu ileri evredir ve %40 ekstranodal tutulum görülür. Miyelodisplastik sendromlar (MDS), klonal hematopoez, bir veya daha fazla sitopeni ve anormal hücresel olgunlaşması ile karakterize edilen bir grup hematolojik maligniteyi içerir [2].

Bu çalışmada nadir bir birliktelik olan DBBHL ve MDS'nin prezentasyonunun sonuçları irdelenmiştir. MDS ve lenfoproliferatif bozuklukların birlikte ortaya çıkışını açıklamak için üç hipotez öne sürülmektedir;

- Yaşlılarda nispeten yaygın iki hastalığın rastgele birlikte olması
- MDS immün sürveyansın azalması nedeniyle hastaları lenfoid malignitelere yatkın hale getirebilmesi
- Lenfoid proliferasyon ve MDS, interlökin-6 ve vasküler endotelyal büyüme faktörü gibi belirli sitokinlerin up regülasyonunu sağlayan ortak bir progenitörden kaynaklanabilir olmasıdır [3].

Yapılan literatür araştırmaları, ikili malignitesi olan hastaların prognozlarının kötü ve beklenen yaşam sürelerinin birkaç ay ile sınırlı olduğunu düşündürmektedir [3].

Olgu: 59 yaşında erkek hasta, bilinen HT ve KAH öyküleri mevcut. 4-5 ay önce olan karın ağrısı şikayeti ile dış merkez acil servise başvurmuş. Yapılan batın BT inceleme "sol üst kadranda mezenterik yağlı dokular içerisinde 99x89 mm boyutlarında düzensiz konturlu, heterojen iç yapıda kitle lezyon ve komşuluğundaki jejunal ans duvarlarında belirgin derecede diffüz kalınlaşma" tespit edilmiş ve hastaya genel cerrahi tarafından kitle rezeksiyonu yapılmıştır. Patolojisi: DİFFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMA ile uyumlu şeklinde raporlanmış (CD3 -, CD20 +, CD5 -, CD10 +, CD23 -, Bcl-2 -, Bcl-6 +, Siklin d1 -, CD117-, pansitokeratin -, c-MYC -, Ki-67 %85-90).

Hastanın tetkiklerinde anemi tespit edilmesi üzerine periferik yayması incelendiğinde makrositer eritrositler, hiposegmente nötrofiller izlendi. Hastaya Kİ inf? MDS? ön tanıları ile yapılan kemik iliği aspirasyonunda (KİA): %18 civarıda sitoplazmaları vakuollu, nukleolusları olan immatür hücreler(blastlar) ve eritroid seride displazi ve hiperplazi, megaloblastik değişiklikler izlendi.

Tanı anı KİA flowunda: CD33 +, HLA-DR +, CD20 -, CD117 +, Anti-TdT - saptandı.

Kİ biyopsi patoloji sonucu: "kemik iliği parankiminde %10-15 oranında blastik artış ve megakaryositler seride displazi mevcuttur. Blastik aktiviteli MDS düşünülür şeklinde" raporlandı.

Pet/ct: Dalak komşuluğunda hiler bölgede prepankreatit alanda ve pankreas anterior komşuluğunda barsak serozal yüzeyinde sol paraaortik alanda, mezenterik alanda, büyüğü sağda bilateral iliak alanda, sol inguinal bölgede primer hastalığın tutulumu ile ilişkili olduğu düşünülen yoğun artmış (suv max: 46,60) FDG tutulumu gösteren nodül/lenf nodu izlenmiştir (operasyon sonrası).

Hasta R-ISS skoruna göre yüksek riskli MDS olarak değerlendirildi. Hastaya 3+7 protokolü başlandı. Yanıt değerlendirmek için yapılan kemik liği aspirasyonunda blast oranı %19 saptandığı için yanıtsız kabul edilip IDA-FLAG tedavisi başlandı. Hasta hala hematoloji servisimizde takip edilmektedir.

Sonuç: Çok sık olmasa da iki hematolojik malignitenin birliktelik gösterebileceği, sitopeni saptanan lenfoma tanılı hastalarda, sitopeni nedeni olarak lenfomanın kemik iliği tutulumu olabileceği gibi başka bir hematolojik maligniteye de bağlı olabileceği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: dbbhl, mds

Kaynaklar

1. Wang,W., Li, P., 2019. Coexistence of colon adenocarcinoma, diffuse large B-cell lymphoma, and myelodysplastic syndrome. Medicine Open-2019
2. Aster, J.C., Stone, R.M., 2021. Clinical manifestations and diagnosis of myelodysplastic syndromes (MDS), UpTo Date
3. Dozzo, M., Zaja, F., Volpetti, S. et al., 2014. Two cases of concomitant diffuse large B-cell lymphoma and myelodysplastic syndrome. Am. J. Hematol., 89:1011–3

■ Transfüzyon Tıbbı / Aferez / Hücre İşlenmesi

P-67 Referans Numarası: 12

ORAK HÜCRE HASTALIĞI OLAN GEBEDE GELİŞEN GEÇİKMİŞ TİPTE HEMOLİTİK VE AĞRILI KRİZ GÖLGESİNDE SAĞLIKLI DOĞUM

Duygu Nurdan Avcı, Nurhilal Büyükkurt, Aslı Korur, Cem Kis, Mutlu Kasar, Mahmut Yeral, İlknur Kozanoğlu, Can Boğa, Hakan Özdoğu

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Dr.turgut Noyan Uygulama ve Arştırma Merrkezi

Giriş: Orak hücre hastalığında gebelik durumu, hem fetüs hem de anne için kalıcı hasar ve ölüm riskini artır. Gebelik ilişkili vazo okluzivolaylar,hemolitik atak ve enfeskiyonlar ölümcül olabilir. Merkezimizde orak hücre anemili gebeler kinik gereksinimlerine göre proflaktik eritrosit değişimi ve destek tedavileri ile takip edilmektedir. 3.trimesterde proflaktikeritrosit değişimi sonrasında gecikmiş hemolitik kriz ve ağrılı kriz gelişen bir gebe hastadamızdaki yaşadığımız tedavi zorluklarını sizlerle paylaşmak istedik.

Olgu: 32 yaşında ikinci gebeliği esnasında 3.trimesterde merkezimize takip amaçlı başvuran hastaya ön hazırlıkları yapıldıktan sonra proflaktiksubgrup uyumlu eritroist değişim yapılmıştı. İşlemden 2 hafta sonra 27.gebelik haftasında ağrılı kriz, ikter, dispne ile merkezimize başvurdu. Yapılan tetkiklerinde direk ve indirekcoombs pozitif, hemogram 4 gr (işlem öncesi 10 gr), total bil 12 …,ldh 1000 saptandı. Algoloji ile görüşülerek morfin infuzyonu, hidrasyon, yatak istirahi, O2 desteğiile yoğun bakıma alındı. Hastaya basit transfüzyon için cross uygun kan ürünü hazırlatılamadı. Gecikmiş tip hemolitik kriz için 400mg/kg ıvımmunglobilin g (ivig) 5 gün süre ile

uygulandı. ivig temin edilene kadar 2 gün süresince TDP ile plasmaferez işlemi yapıldı. Perinatoloji uzmanı ile fetüs iyilik hali günlük değerlendirildi. Erken doğum riskine karşın ikigun depo steroid fetüs için uygulandı. Yoğun bakım takiplerinde dispnesi artan ve ateş kontrolü sağlanamayan hasta toraksct ile değerlendirildi,loberpnömitesbit edildi. Tekosit ve linezolid tedavisi başlandı. İvig tedavisi sonrası hastanın hemolizi kontrol altına alındı. Cross uyumsuzluğu en az pozitiflik veren eritrosit süspansiyonu bir ünite uygulandı. Enfeksıyonu ve ağrılı krizi kontrol altına alınanhasta serviste takibe alınıp, 2.ayda 2. doz 400 mg/ivig tedavisi uygulanıp sonraki transfüzyon gereksinimlerinde geçikmiş tip hemolitik transfüzyon reaksiyonlarını önlemek amacıyla rituksımab 375mg/m2 haftada bir tedavisine başlanma kararı alındı. 2 seans sonrasında hemogram 6 gr yükselen hasta perinatoloji, anestezi ve yenidoğan ekibi ile değerlendrilereksezaryan ile doğum eylemine alınmasına karar verildi. İşlem esnasında kan transfüzyonu riskleri tüm ekiple paylaşıldı, hasta ve fetus için postop yoğun bakım şartları ve perop ısıtma sistemleri hazırlatıldı. Sorunsuz bir şekilde sezaryan ile doğum eylemi gerçekleşen hastanın postop kan ürünü ihtiyacı olmadı. Doğum sonrası kalan 2 doz rituksimab tedavisi uygulanan hastanın hemogramı 7,8 gr kadar yükseldi. Tedavi bitiminden 1 hafta sonrasında covid 19 enfeksiyonu gelişen hastanın tedavisi pandemi ekibi tarafından ayaktan yürütüldü. Şuan anne ve bebek sağlıklı şekilde takip edilmektedir.

Tartışma: Orak hücre hastalığı, gebelik ve gecikmiş hemolitik kriz yönetimi oldukça zordur. Her bir klinik kendi içinde yüksek mortalite ve kalıcı hasar riski içermektedir. Bu hastaların takibinde multidisipliner yaklaşım ve deneyimli merkezler rol almalıdır. Komlikasyonların anne ve bebek için ölümcül olabileceği klinik deneyimimizi ve süreçte yaşadığımız güçlükleri sizinle paylaşmak istedik.

Anahtar Kelimeler: orak hücre hastalığı, agrılı kriz,hemolitik kriz

Transfüzyon Tıbbı / Aferez / Hücre İşlenmesi

P-68 Referans Numarası: 183

ORAK HÜCRELİ ANEMİ TANILI HASTADA AĞIR GEÇ HEMOLİTİK REAKSİYON

Ezgi Durna[1], Gülay Çetin[2], Ceren Çevik[1], Volkan Karakuş[2], Erdal Kurtoğlu[2]

[1]Sbü Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği
[2]Sbü Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği

Giriş: Orak hücre anemisi (OHA) vazo-oklüzyon bozukluk ve hemoliz ile gidebilen bir hastalıktır.Akut göğüs sendromu (AGS),tedaviye yanıtsız ağrılı kriz tedavisi, akut santral sinir sistemi olayları, priapizm olgularında eritrosit exchange transfüzyonu tedavi edici yöntem olarak uygulanabilir(1)Eritrosit exchange esnasında hastaya verilen kan ve kan ürünlerine karşı hemolitik reaksiyonlar gelişebilir. Akut hemolitik kriz 1:38,000 ile 1:70,000, geç hemolitik kriz 1:5000 ile 1:11,000 oranında görülebilir. Inceleyeceğimiz bu vakada; ağrılı kriz ile gelen hastaya yapılan eritrosit exhange işlemi sonrası görülen, geç ağır hemolitik krize yaklaşımı değerlendireceğiz.

Vaka: 39 yaş kadın hasta 20 yıldır bilinen orak hücreli anemi ile takipli 20 yıl önce tedavi amaçlı kan transfüzyonu bir kere yapılmış. Son 1 aydır şikayetlerinde artma olması nedeniyle hastaya 4 ünite eritrosit süspansiyonu verilmiş. Tedaviden 5 gün sonra ağrıda şiddetlenme olması üzerine ağrılı kriz ile hasta acil servise başvurmuş, hastaya uygulanan iv hidrasyon ve analjezi desteğine rağmen tedaviye yanıt alınamaması üzerine hastaya eritrosit exchange planlanması yapılması üzerine hasta hematoloji servisine yatırıldı. Hastaya 5 ünite eritrosit süspansiyonu verilip 4 ünite eritrosit süspansiyonu geri alınarak eritrosit exchange planlanması oluşturuldu. Hastadan işlem öncesinde kan grubu ve subgrup istendi. B Rh+olan hastanın CCee/Kell Negative/Rh Positive saptandı. Hastanın servise yatışındaki ve ertitrosit exchange işlemi sonrasında 24. ve 48. saatlerdeki laboratuar bulguları Tablo-1'e eklenmiştir

Klinik ve laboratuar olarak kan replasmanı sonrası 48 saat sonra gerçekleşen bu tablo geç ağır hemolitik reaksiyon olarak değerlendirildi. Hastadan coombs testi gönderildi indirekt coombs poztifliği +4 saptandı otoantikor gönderildi anti c antikoru saptandı.

Hastaya 1 gr prednol yapılarak 10 ünite tdp eşliğinde hasta acil plazmafereze alındı, plazmaferez işlemi esnasında 2 ünite eritrosit süspansiyonu verildi.günlük klinik ve laboratuvar değerlendirmeleriyle 2gr prednol eşliğinde 12 saat arayla hasta tdp eşliğinde plazmafereze alındı bu işlem 7 gün boyunca devam ettirildi. Takiplerinde belirgin hemogram düşüşü olmayan, ldhte gerileme olan ve klinik olarak stabilizasyonun sağlandığı saptanan hastaya oral prednol tedavisi başlanarak yakın takibine devam edildi.

Sonuç: Orak hücreli anemi ağrılı kriz ile takip edilen ve eritrosit exchange tedavisi uygulanacak olan hastalarda, hastalara verilen kan ürünlerine karşı otoantikor gelişebileceği unutulmamalı. replase edilecek olan eritrositlerin hepsinde cross, subgrup ve otoantikor uygunluğu kontrol edilmeli ve hasta için en uygun olan kan ürünü gereklilik halinde premedikasyon ile hastaya verilmelidir. hastalarda erken ya da geç hemolitik reaksiyon gelişebileceği unutulmamalı hastalar bu süreç içerisinde yakın takip edilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Orak hücreli anemi, hemolitik reaksiyon

Kaynak

1. Guidelines for the management of the acute painful crisis in sickle cell disease. British Journal of Haematology; 120:744–752, 2003.

Tablo 1: Laboratuvar bulguları

	HGB g/dL	MCV um^3	WBC 10m^3/mm3	PLT 10m^3/mm3	LDH U/L	Total Bilirubin mg/dL	İndirekt Bilirubin mg/dL
Servise Yatış	7,8	105,2	16,1	451,0	695	1,9	1,58
Eritrosit Exchange Sonrası 24, Saat	10,4	87,3	20,7	116,0	3646	-	-
Eritrosit Exchange Sonrası 48, Saat	7,1	93,5	21,1	98,0	Hemolizli	Hemolizli	Hemolizli

İnfeksiyon ve Destek Tedaviler

P-69 Referans Numarası: 326

İMMUNSUPRESİF TEDAVİ ALTINDAKİ HEMATOLOJİK KANSERLİ HASTALARDA HEPATİT BELİRTEÇLERİNİN TEDAVİ ÖNCESİ VE SONRASI DEĞİŞİMİ

Halil Kelebek[1], Mine Miskioğlu[2], İsmet Aydoğdu[2], Beyhan Özyurt[3], Tahir Buran[4]

[1]Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı
[2]Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalılları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı
[3]Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı
[4]Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalılları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı

Amaç: Günümüzde kanserli hastalarda immunsupresif tedavinin hepatit reaktivasyonuna neden olabileceği bilinmektedir. Tedavide kullanılan kemoterapi ilaçlarının çeşitliliği ve immunsupresyonun derecesi hepatit belirteçlerinde değişikliklere sebep olabilmektedir. Bu değişiklik hastalığın prognozunu kötü yönde etkileyebilmektedir. Bu çalışmada 2018-2020 yılları arasında MCBÜ Hematoloji Bilim Dalında yeni tanı almış hematolojik maligniteli hastalarda immunsupresif tedavi öncesi ve sonrası hepatit belirteçlerindeki değişim incelendi.

Gereç ve Yöntem: 2018-2020 yılları arasında MCBÜ Hematoloji Kliniği'nde yeni tanı ve immunsupresif tedavi alan hematolojik maligniteli hastaların yaş, cinsiyet, tanı, tedavi protokolleri, tedavi öncesi ve sonrası hepatit belirteçleri yanında AST, ALT, ALP, GGT'leri incelendi. Tedavi protokolleri steroid ve rituksimab kullanımına göre sınıflandırıldı. Değerlendirmeye MCBÜ Hematoloji Bilim Dalında,18 yaş ve üzeri olup hematolojik malignite tanısı almış hastalar dahil edildi. Veriler hastane probel sisteminden retrospektif olarak incelendi ve SPSS 21.0 programıyla değerlendirildi.

Bulgular: Tedavi önce ve sonrası hepatit belirteçlerine ulaşılan 119 hastanın 33'ü (%27.7) NHL, 27'si (%22.7) AML, 26'sı (%21.8) MM, 14'ü (%11.8) KMPH, 9'u (%7.6) HL, 6'sı (%5.0) ALL, 2'si (%1.7) MDS, 1'i (%0.9) KLL, 1'i (%0.9) Castleman tanılıydı. Steroid ve rituksimab içermeyen kemoterapi (KT) 50 (%42.0), rituksimab içermeyen steroid içeren KT 38 (%31.9), steroid ve rituksimab içeren KT 25 (%21.0), steroid içermeyen rituksimab içeren KT 6 hastada (%5.0) saptandı. Olguların tedavi öncesi HBsAg pozitifliği %3.2, Anti HBc Ig G pozitifliği %26.4, Anti-HBs pozitifliği %36.7 olarak saptandı.

HBVr sıklığı %0.8 (1/119) olarak belirlendi. Hepatit belirteçlerindeki değişime bakıldığında tedavi öncesi HBsAg (-) saptanan 113 hastanın 1'inde (%0.9) tedavi sonrası HBsAg (+) saptandı. Bu hastanın NHL tanılı olduğu, steroid ve rituksimab içeren KT altındayken serokonversiyonun gerçekleştiği saptandı. Tedavi öncesi Anti-HBs (+) saptanan 41 hastanın 6'sında (%14.6) tedavi sonrası Anti-HBs (-) olup bu hastaların 4 tanesinin HBV için profilaksi almadığı saptandı. Tedavi öncesi Anti-HBc IgG (-) saptanan 82 hastanın 5'inde (%6.1) Anti-HBc IgG (+) saptandı. Hepatit belirteçlerindeki değişim Tablo 1'de gösterilmiştir. Tedavi öncesi ve sırasında aşılanan 66 hastanın 18'unda (%27.3) Anti-HBs pozitifleşmiş, yani aşı yanıtı oluşmuştur. Aşı yanıtı oluşan 18 hastanın takiplerinde 3'nün (%16.7) Anti-HBs'si yeniden negatifleşmiştir. 119 hastanın HBV açısından herhangi bir parametresinin değişiklik oranı %31.9 (38/119) saptandı.

Sonuç: HBV enfeksiyonu için profilaktik tedavi alan hastaların %96.2'sinde reaktivasyon gelişmedi. Tedavi öncesi hepatit verileri ülkemiz verileri ile benzer saptandı. Aşı ile bağışıklama oranı düşük bulundu. Tedavi altındaki hastalarda antikor kaybı olabileceği, dolayısıyla aşılanmış dahi olsalar hepatit belirteçlerinin tedavinin herhangi bir döneminde değişebileceği öngörülerek takibe devam edilmesinin, gerek yeniden aşılama için, gerekse profilaksi ihtiyacı açısından önemli olabilir. Birçok metaanalizde de önerildiği gibi, HbsAg(+) veya HbsAg(-) Anti-HBc IgG(+) olup yüksek riskli immunsupresif tedavi alacak hastalara profilaktik tedavi başlanmasının reaktivasyon sıklığını önemli oranda azaltabileceği, rituksimab içeren kemoterapi planlanan hastaların HBV açısından HBsAg, Anti-HBs ve Anti-HBc IgG açısından taranmasının, rituksimab ve steroid tedavisinin beraber olduğu kemoterapilerin hepatit belirteçlerindeki serokonversiyona ve reaktivasyona ne sıklıkla sebep olacağının daha çok olgu içeren ve daha geniş çaplı çalışmalarla aydınlatılabileceği görüşüne varıldı.

Anahtar Kelimeler: Hematolojik Malignite, İmmunsupresif Tedavi, Hepatit Reaktivasyonu

Kaynaklar

1. Tozun N, Ozdogan O, Cakaloglu Y, et al. Seroprevalence of Hepatitis B and C Virus Infections and Risk Factors in Turkey: a Fieldwork TURHEP Study. Clinical Microbiology and Infection. 2015; 21(11): 1020-1026
2. Akhan S, Aynıoğlu A, Çağatay A ve ark. Kronik hepatit B virüsü infeksiyonunun yönetimi: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği Viral Hepatit Çalışma Grubu Uzlaşı Raporu. Klimik Derg 2014;27:2-18.
3. Ahmet Emin Ö, Ali G, Arif Burak K. Rituksimab içeren kemoimmunoterapi alan hematolojik maligniteli hastalarda hepatit B tarama verileri ve profilaksi sonuçları. 45. Ulusal Hematoloji Kongresi. Antalya. 2019:161.

Tablo 1: Hepatit Belirteçlerinin Aylara Göre Değişimi

	1-3.ay	*4-7. ay*	*8-12. ay*
1.HBsAg (-) → (+) (n=113)	0	1	0
2.HBsAg (+) → (-) (n=5)	1	0	0
3.Anti-HBs (-) → (+) (n:73)	11	4	4
4.Anti-HBs (+) → (-) (n=41)	2	3	1
5.Anti-HBc IgG (-) → (+) (n:82)	2	2	1
6.Anti-HBc IgG (+) → (-) (n:28)	4	1	1
Toplam	20	11	7

Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

P-70 Referans Numarası: 362

MULTİPL MYELOMDA MUTLAK LENFOSİT SAYISI PROGNOSTİK BİR FAKTÖR OLABİLİR Mİ?

Işıl Erdoğan Özünal, Emrah Kılıçaslan

İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Erişkin Hematoloji Kliniği

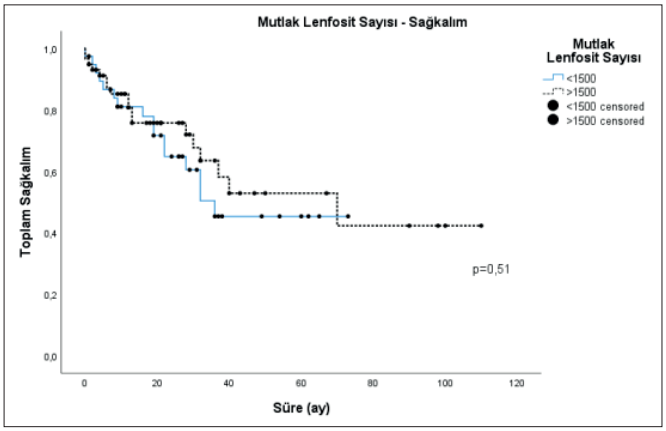
Giriş: Multipl myelomda tanıdaki nötrofil/lenfosit oranı, trombosit/lenfosit oranı gibi değişkenlerin evre ve sağkalım ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir. Mutlak lenfosit sayısının akut lösemilerde bağımsız bir faktör olarak prognoz ve sağkalımı predikte ettiğine yönelik çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmada kliniğimizde tanı konup takip edilmiş olan multipl myelom hastalarında tanıdaki mutlak lenfosit sayısının hastalık evresine, progresyonsuz sağkalıma, toplam sağkalıma ve ilk sıra tedaviye yanıta etkisini araştırmak amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod: Çalışmaya Ocak 2012-Haziran 2021 arasında multipl myelom tanısı almış ve tanıda kan sayımı yapılmış, mutlak lenfosit sayısı bilinen 95 hasta dahil edildi. Hastaların demografik özellikleri ve laboratuvar tetkikleri hastane otomasyon sisteminden ve hasta dosyalarından retrospektif olarak tarandı. Toplam sağkalım; tanı tarihinden herhangi bir sebepten ölüme kadar geçen süre veya hastanın son görülme tarihine kadar geçen süre olarak tanımlandı. Progresyonsuz sağkalım; ilk tedaviden hastalık progresyonuna (biyokimyasal veya klinik nüks) veya hastanın ölümüne kadar geçen süre olarak tanımlandı. İstatistiksel analiz için SPSS-22 (Statistical Package for the Social Sciences) paket programı kullanıldı. Normallik dağılımları Kolmogorov Smirnov testi ile yapıldı. Pearson Ki-kare veya Fisher's exact testi kullanılarak mutlak lenfosit sayısı ile klinik özellikler arasında fark olup olmadığı araştırıldı. Sağkalım analizi için Kaplan-Meier metodu kullanıldı. İstatistiksel değerlendirmede %95 güvenilirlik için, tip I hata 0,05 olarak belirlendi.

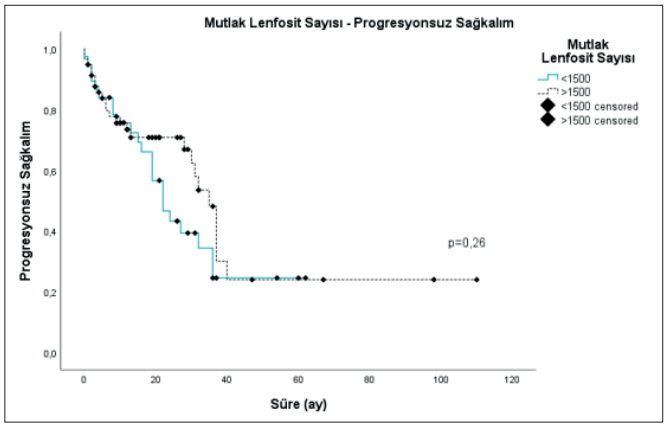
Bulgular: Hastaların 55'i erkekti (%58). Yaş dağılımı 38 ile 85 yıl arasındaydı. Medyan yaş 66'ydı. Medyan takip süresi 20 aydı. En sık görülen alt tip 26 hastadaki IgG kappa tipi myelomdu (%27,4). Ondokuz hasta hafif zincir myelom, 1 hasta non-sekretuar myelom tanısı almıştı. Sentezlenen ağır ve hafif zincir ile hastaların demografik özellikleri ve tanıdaki laboratuvar parametreleri Tablo 1'de özetlenmiştir. International Staging System (ISS) evreleme sistemine göre 19 hasta evre I, 34 hasta evre II, 40 hasta evre III'tü (Tablo 1). Tanıdaki mutlak lenfosit sayısı 270-4500 ($x10^3/mm^3$) arasındaydı (ortanca değer: 1800). Mutlak lenfosit sayısına göre hastalar gruplanıp karşılaştırıldığında lenfosit sayısı 1500'ün altında olan grupta hastalığın daha ileri evre olduğu görüldü (p=0,04). İlk sıra tedaviye yanıt tüm kohortun 69'unda (%72) değerlendirilebildi. Toplam yanıt oranı %88'di. Hastaların ilk sıra tedavi yanıtları ile mutlak lenfosit sayısı arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunamadı (p=0,15). Lenfosit sayısı ile toplam sağkalım ve progresyonsuz sağkalım arasında anlamlı fark bulunamadı (Şekil 1 ve 2).

Sonuç: Multipl myelomda prognozu öngörmek hem tedavi seçimi hem de hastalığın takibi için önemli yer tutmaktadır. Angulo ve ark.ın 171 hasta ile yaptığı çalışmada (Angulo D.G., Yuen C., Cancer, 2008) akut lösemili çocuk ve genç erişkinlerde indüksiyondaki mutlak lenfosit sayısının mikrolitrede 350'nin altında olması progresyonsuz sağkalım ve toplam sağkalım ile ilişkili bulunmuştur. Bizim çalışmamızda mutlak lenfosit sayısının düşük olması ileri evreyi gösterirken sağkalım üzerine etkisiz bulunmuştur. Ancak bunun nedeni takip süresinin yeterince uzun olmaması veya hasta sayısının nispeten az olması olabilir. İnflamasyonun kanser progresyonuna neden olduğu gerçeği doğrultusunda multipl myelom hastalarında gerek hastalığın yarattığı immünsupresyonun gerekse lenfosit sayısının prognoza etkisine yönelik daha uzun takip süreli, daha çok hastayı içeren çalışmaların yapılması konuya netlik kazandıracaktır.

Anahtar Kelimeler: Multipl myelom, prognoz, mutlak lenfosit sayısı



Şekil 1. Mutlak lenfosit sayısı – toplam sağkalım ilişkisi



Şekil 2. Mutlak lenfosit sayısı – progresyonsuz sağkalım ilişkisi

Tablo 1: Hastaların tanıdaki demografik özellikleri ve laboratuvar parametreleri

Parametre	*Ortanca/Aralık*	*Sayı (%)*
Cinsiyet	Kadın	40
	Erkek	55 (%58)
Yaş	38-85 yıl (ortanca: 66)	
ECOG	0	23 (%24)
	1	15
	2	17
	3	18
	4	7
	Bilinmiyor	15
Sentezlenen ağır zincir	IgG	46 (%48)
	IgA	26
	IgD	3
	Non-sekretuar	1
Sentezlenen hafif zincir	Kappa	47 (%50)
	Lambda	47
ISS	I	19
	II	34
	III	40 (%42)
r-ISS	I	4
	II	19 (%20)
	III	12
Hemoglobin (gr/dl)		9,8 (4,6-15,3)
Lökosit (x10^3/mm^3)		6600 (1090-13000)
Lenfosit (x10^3/mm^3)		1800 (270-4500)
Kreatinin (mg/dl)		1,2 (0,6-16,4)
Serum kalsiyum (mg/dl)		9,4 (7,6-17,2)
Laktat dehidrogenaz (IU/L)	(referans aralığı: 0-220)	191 (93-1248)
Ürik asit (mg/dl)		5,9 (2,5-20,2)
Beta-2 mikroglobulin (g/L)		4870 (1326-31800)
Albumin (g/dl)		3,5 (1,8-4,8)
Total protein (g/dl)		8,2 (5,2-15,9)
Sedimentasyon (mm/sa)	(referans değer <20)	54 (2-140)
Kemik lezyonu	Var	65 (%68)
	Yok	30
İlk sıra tedavi	Proteozom inhibitörü (PI)	69 (%73)
	IMID	4
	PI + IMID	5
	Diğer	12
	Tedavi alamayan hasta sayısı	5
İlk sıra tedaviye yanıt	Kısmi yanıt	35 (%36,8)
	Çok iyi kısmi yanıt	19 (%20)
	Tam yanıt	7 (%7,4)
	Progresyon	8 (%8,4)
	Değerlendirilemedi	5 (%5,3)
Kök hücre nakli	OKİT	
	-Yapıldı	26
	-Yapılmadı	68 (%72)
	Allo-KİT	1
Toplam sağkalım (ay)	Ortanca/aralık	20 ay (0-110)
Durum	Ölmüş	34
	Hayatta	61 (%64)

Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları

P-71 Referans Numarası: 378

COVID-19 PANDEMİSİ SÜRECİNDE HEMOFİLİ HASTALARINDA ÇENE CERRAHİSİ UYGULAMALARI

Mustafa Mert Açıkgöz, Gülsüm Ak

İstanbul Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Ana Bilim Dalı

Çene cerrahisi, ağız, diş ve çevre dokularının doğumsal ya da kazanılmış hastalıklarının medikal ve cerrahi tedavileri ile ilgilenen bir bilim dalıdır. 2019 yılının sonlarında ilk resmi vakaların bildirildiği Covid-19 hastalığı, tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de diş hekimliği uygulamalarını doğrudan etkilemiştir. Bu hastalığın Dünya Sağlık Örgütü tarafından pandemi ilan edilmesi ile birlikte, ülkeler vakaların seyrine göre çeşitli sağlık politikaları uygulamışlardır. Pandeminin ilk dönemlerinde sadece acil tedaviler kişisel koruyucu ekipmanlar kullanılarak sınırlı bir şekilde sürdürülürken, vaka sayılarının kontrol altına alınmasıyla birlikte normalleşme süreçlerine geçiş sağlanmıştır. Aşı çalışmaları da hızlanarak toplumsal bağışıklık konusunda önemli adımlar atılmış, normalleşme sürecine geçiş hızlandırılmıştır. Bu pandemi döneminde özel bakım gerektiren hemofili hastalarının tedavileri de diğer hastalıklarda olduğu gibi ertelenmek durumunda kalınmış, sadece acil müdahalelere yönelik sınırlı hizmet sunulabilmiştir. Pandemi süreci hem çene cerrahisi uygulamaları hem de hemofili hastalarına yaklaşımlarda bazı değişiklikleri beraberinde getirmiştir. Bu sunumda Covid-19 pandemisi sürecinde hemofili hastalarındaki çene cerrahisi uygulamaları tartışılacaktır.

Anahtar Kelimeler: Hemofili, COVID-19, Çene Cerrahisi

Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-72 Referans Numarası: 56

DİFFÜZ BÜYÜK B-HÜCRELİ LENFOMALARDA KLİNİK VE DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİN MEVSİMLERE GÖRE ARAŞTIRILMASI

İstemi Serin[1], Adem Pusti[2], Osman Yokuş[1]

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

Amaç: Diffüz büyük B hücreli lenfoma (DBBHL) hastalığında tanı alınan mevsimin hastalığın evresini, prognozunu ve tedavi yanıtını önceden tahmin etmede kullanılabilirliğini tespit etmektir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya Sağlık Bilimleri Üniversitesi (SBÜ) İstanbul Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi (SUAM) Hematoloji Kliniği'nde Ocak 2015-Temmuz 2020 arasında tanı alıp takip edilen 18 yaş üstü DBBHL hastaları dahil edildi. Hastaların tanı aldıkları mevsimler saptandı. Hastaların tanı aldıkları mevsim ile yaş, cinsiyet gibi demografik faktörler; serum laktat dehidrogenaz (LDH) düzeyi, Doğu Kooperatif Onkoloji Grubu- Performans Durumu (ECOG-PS), Ann Arrbor evresi, ekstranodal tutulum sayısı gibi prognostik faktörler; Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı-Uluslararası Prognostik İndeks (NCCN-IPI) ve IPI gibi prognoz skorlamaları ve tedavi yanıtı arasındaki ilişki incelenmiştir.

Bulgular: Yapılan istatistiksel analizde çalışmaya dahil edilen toplam 103 hastanın 27'si ilkbahar mevsiminde, 24'ü yaz mevsiminde, 20'si sonbahar mevsiminde ve 32'si kış mevsiminde tanı aldıkları saptandı. Prognoz skorlamaları olan IPI ve NCCN-IPI skoru ile DBBHL hastalığının tanı aldığı mevsim arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur (sırasıyla p=0,02 ve p=0,03). Tanı alınan mevsim ile tedavi yanıtı arasında anlamlı bir ilişki bulundu (p=0,03). Buna göre kış ve sonbahar mevsiminde tanı alan hastaların NCCN-IPI ve IPI skoru yaz ve ilkbahar mevsiminde tanı alan hastaların NCCN-IPI ve IPI skoruna göre daha yüksek saptandı. Yine kış ve sonbahar mevsiminde tanı alan hastaların tedavi yanıtı yaz ve ilkbahar mevsiminde tanı alan hastaların tedavi yanıtından daha kötü olduğu saptandı. Tanı alınan mevsim ile serum LDH düzeyi, Ann Arrbor evresi, ECOG-PS, ekstranodal tutulum sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Sonuç: DBBHL hastalığında hastaların tanı aldıkları mevsimin tedavi yanıtı, IPI ve NCCN-IPI skoru üzerine anlamlı bir etkisi mevcuttur. Bu çalışmanın

tanı alınan mevsim ile DBBHL ilişkisinin sonuçlarının alanında ilk olması nedeniyle bilime önemli katkı sağlayacağını düşünmekteyiz

Anahtar Kelimeler: Diffüz büyük B hücreli lenfoma, IPI, NCCN-IPI, mevsimler, prognoz, tedavi yanıtı

Kaynaklar

1. Swerdlow S, Campo E, Harris NL, Jaffe E, Pileri S, Stein H, et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues (Revised 4th edition). IARC: Lyon. 2017;421.
2. Horwitz SM, Zelenetz AD, Gordon LI, Wierda WG, Abramson JS, Advani RH, et al. NCCN guidelines insights: non-Hodgkin's lymphomas, version 3.2016. Journal of the National Comprehensive Cancer Network. 2016;14(9):1067-79.
3. Adami J, Gridley G, Nyrén O, Dosemeci M, Linet M, Glimelius B, et al. Sunlight and non-Hodgkin's lymphoma: a population-based cohort study in Sweden. International journal of cancer. 1999;80(5):641-5.
4. Veierød MB, Smedby KE, Lund E, Adami H-O, Weiderpass E. Pigmentary characteristics, UV radiation exposure, and risk of non–Hodgkin lymphoma: a prospective study among Scandinavian women. Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers. 2010;19(6):1569-76.
5. Van Der Rhee H, Coebergh JW, De Vries E. Is prevention of cancer by sun exposure more than just the effect of vitamin D? A systematic review of epidemiological studies. European journal of cancer. 2013;49(6):1422-36.
6. Armitage JO, Gascoyne RD, Lunning MA, Cavalli F. Non-hodgkin lymphoma. The Lancet. 2017;390(10091):298-310.
7. 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):265-76.

Tablo 1: Hastaların Tanı Aldıkları mevsim ile IPI ve NCCN-IPI Skoru İlişkisi

		Total (n=103)	İlkbahar (n=27)	Yaz (n=24)	Sonbahar (n=20)	Kış (n=32)	P oranı
Hasta sayısı	(n:103)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	
IPI	Düşük risk	50(48,5)	13(48,1)	13(54,2)	11(55)	13(40,6)	
	Düşük orta risk	28(27,2)	10(37)	9(37,5)	5(25)	4(12,5)	0,02**
	Orta yüksek risk	13(12,6)	2(7,4)	2(8,3)	1(5)	8(25)	
	Yüksek risk	12(11,7)	2(4,4)	-	3(15)	7(21,9)	
NCCN-IPI	Düşük risk	28(27,2)	8(26,9)	8(33,3)	5(25)	7(21,9)	
	Düşük orta risk	47(45,6)	16(59,3)	12(50)	10(50)	9(28,1)	0,03**
	Orta yüksek risk	20(19,4)	1(3,7)	4(16,7)	3(15)	12(37,5)	
	Yüksek risk	8(7,8)	2(7,4)	-	2(10)	4(12,5)	

Tablo 2: Tanı Alınan Mevsim ile Tedavi Yanıtı ve Mortalite İlişkisi

		Total (n=103)	İlkbahar (n=27)	Yaz (n=24)	Sonbahar (n=20)	Kış (n=32)	P oranı
Hasta sayısı	(n:103)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	
Tedavi yanıtı	Yanıtlı	72(69,9)	21(77,8)	21(87,5)	10(50)	20(62,5)	0,03**
	Yanıtsız	31(30,1)	6(22,2)	3(12,5)	10(50)	12(37,5)	
Ölüm durumu	Ölü	19(18,4)	3(11,1)	2(8,3)	7(35)	7(21,9)	0,09**
	Sağ	84(81,6)	24(88,9)	22(91,7)	13(65)	25(78,1)	

p<0,05 düzeyinde anlamlıdır. (*ANOVA/**Ki-Kare)

Erişkin Akut Lösemiler

P-73 Referans Numarası: 172

GEBELİKTE HEMATOLOJİK MALİGNİTELER;OLGU SERİSİ

Kemal Fidan, Serhat Çelik, Zeynep Tuğba Güven, Mustafa Baydar, Neslihan Mandacı Şanlı, Muzaffer Keklik, Ali Ünal

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Mehmet Kemal Dedeman Hematoloji-onkoloji Hastanesi

Giriş: Gebelik sırasında hematolojik malignitelerin insidansı oldukça düşüktür ve tedavi modalitelerinin teratojenik etkisinden dolayı yönetimi zordur. Biz burada 2018-2021 yılları arasında kliniğimize gebe iken akut myeloid lösemi ve Non-Hodgkin Lenfoma tanısı konulan dört vakayı sunacağız.

Vaka raporları: Birinci vakamız;44 yaşında kadın hasta mayıs 2020'de üçüncü gebeliğin 29. haftasında iken yapılan tetkiklerinde bisitopenisi olması üzerine yapılan kemik iliği biyopsi patoloji sonucunda %9 miyeloblast gözlenmiş. Haziran 2020'de 34 hafta gebe iken hastaya sezaryen ile canlı bir kız bebek doğurtulmuş. Doğum sonrası flow sitometride %55 blast ile AML tanısı konulmuş. 7/3 induksiyon kt başlandı. 1. kür sonrası %35 blast nedeniyle FLAG verildi. Remisyonda olan hastaya YD-ARA-C verildi sonrasında Kasım 2020'de 6/10 HLA uyumlu olan kardeşinden bus ulfan+siklofosfamid+ATG+fludarabin protokolü ile AKİT yapıldı. Hasta halen remisyonda takip edilmekte olup kız çocuğu sağlıklı bir şekilde yaşamaktadır.

İkinci vakamız; Mayıs 2020'de 31 yaşında 1. gebeliğin 16. haftasında iken lokositoz olması üzerine yapılan flow sitometride %25 myeloblast gözlendi ve AML M2 tanısı konuldu. Ön planda hidroksiüre başlanmış. Sonrasında 5/2 başlandı. Kontrolde %7 myeloblast gözlenmesi üzerine 5/2 verildi. Temmuz 2020'de remisyonda olması üzerine 5/0 reinduksiyon verildi. Eylül 2020'de gebeliğin 36. haftasında sezaryen ile canlı bir erkek çocuğu doğurtuldu. Doğum sonrası flow sitometride %90 oranında myeloblast gözlenmesi üzerine hastaya FLAG verildi. Ardından remisyonda olan hastaya iki kür YD-ARA-C konsolidasyon verildi. Hastaya Mart 2021'de düşük yoğunluklu fludarabin+busulfan protokolü ile tam uyumlu babasından AKİT yapıldı. Takiplerinde Mayıs 2021'de flow sitometride %50 myeloblast ve sağ memede lezyon(granulositik sarkom?)olması üzerine FLAG başlandı. Remisyon sağlanan hastaya iki kür yüksek doz ARA-C ve iki defa DLI verildi. Hasta şu an memedeki kitleye yönelik RT almakta olup halen remisyonda takip edilmektedir ve çocuğu sağlıklı bir şekilde yaşamaktadır.

Üçüncü vakamız;31 yaşında kadın hasta Kasım 2018'de 18 haftalık gebe iken sol servikal LN biyopsi sonucu; DBBHL olarak geldi. Hasta bir kür R-CHOP ve dört kür R-da EPOCH aldıktan sonra gebeliğin 32. haftasında erken membran rüptürü, koryoamnoyit ve makat geliş tanılarıyla sezaryen ile 1560 gr ağırlığında canlı bir kız doğurtuldu. Doğum sonrası Nisan 2019'da bir kür daha R-da EPOCH kemoterapisi aldı. KTsonrası Mayıs 2019'da çekilen PET-CT'de tama yakın belirgin kısmi metabolik cevap lehine değerlendirildi. Tam remisyonda takipte, bebek ise postpartum 20. Gününde nekrotizan enterokolit ile vefat etmiştir.

Dördüncü vakamız; 26 yaşında kadın hasta Temmuz 2021'de 24 haftalık gebe iken sağ memede 49x23 mm,sol memede 30 mm solid lezyon saptandı, biyopsi sonucu; burkitt lenfoma ile uyumlu olarak geldi. Çoklu LAP'lar mevcut. Ağustos 2021'de hastaya R-CHOP kemoterapisi başlandı. Takip ve tedavisi devam etmektedir.

Tartışma ve Sonuç: Bugün akut myelositer lösemiler için genel kabul gören husus, 1. trimesterde bazı çekincelerin olduğu (teratojenite riski), ancak 2. ve 3. trimesterde antilösemik tedavinin uygulanabileceği şeklindedir (1). Gebeliğin Non-Hodgkin Lenfomalarında tedavinin mümkün olabileceği görünmektedir. Rituksimab uygulamasının ilk trimester dahil gebeliğin tüm dönemlerinde, CHOP kemoterapisinin ise 2. ve 3. trimesterde verilebileceği belirtilmiştir (2-6). Etoposid, diğer ilaçların çoğunda olduğu gibi gebelikte iyi çalışılmamıştır, ancak özellikle üçüncü trimesterde, sınırlı retrospektif deneyim, güvenli olduğunu düşündürmektedir. Bartlett NL. ve arkadaşları da gebelikte DBBHL ile başvuran çoğu hasta için R-CHOP tedavisini önermişlerdir (7). Buna rağmen kemoterapi ajanlarının gebelik sırasındaki güvenilirliği değerlendirildiğinde çok sınırlı sayıda sayıda veri bulunmaktadır. Gebelikte kullanılacak optimum tedavi seçeneklerinin belirlenmesi için daha geniş olgu serilerine ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: aml, gebelik, hematolojik maligniteler

Kaynaklar

1. Ali R, Ozkalemkas F, Ozcelik T, Ozkocaman V, Ozan U, Kimya Y, Tunali A. Maternal and fetal outcomes in pregnancy complicated with acute leukemia: a single institutional experience with 10 pregnancies at 16 years. Leuk Res 2003;27:381-5.
2. Pereg D, Koren G, Lishner M. The treatment of Hodgkin's and non-Hodgkin's lymhoma in pregnancy. Haematologica 2007;92:1230-7
3. Scully M, Starke R, Lee R, Mackie I, Machin S, Cohen H. Successful management of pregnancy in women with a history of thrombotic thrombocytopenic purpura. Blood Coagul Fibrinolysis 2006;17:459-63.
4. Friedrichs B, Tiemann M, Salwender H, Verpoort K, Wenger MK, Schmitz N. The effects of rituximab treatment during pregnancy on a neonate. Haematologica 2006;91:1426-7.
5. Ojeda-Uribe M, Gilliot C, Jung G, Drenou B, Brunot A. Administration of rituximab during the first trimester of pregnancy without consequences for the newborn. J Perinatol 2006;26:252-5.
6. Guven S, Ozcebe OI, Tuncer ZS. Non-Hodgkin's lymphoma complicating pregnancy: a case report. Eur J Gynaecol Oncol 2005;26:

7. Bartlett NL, Wilson WH, Jung SH, et al. Dose-adjusted EPOCH-R compared with R-CHOP as frontline therapy for diffuse large B-cell lymphoma: clinical outcomes of the phase III Intergroup Trial Alliance/CALGB 50303. J Clin Oncol. 2019;37(21):1790-1799.

Kemik İliği Yetersizliği ve Myelodisplastik Sendromlar

P-74 Referans Numarası: 197

ELTROMBOPAG İLİŞKİLİ PSÖDO-İKTERUS

Ece Vural, Ünal Ataş, Fadime Nurcan Alhan, Utku Iltar, Orhan Kemal Yücel, Ozan Salim, Levent Ündar

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

Giriş: Eltrombopag düşük molekül ağırlıklı, sentetik, peptid olmayan bir TPO-R agonistidir [Erickson-Miller et al. 2005]. JAK-STAT sinyal yolağını kullanarak megakaryopoezi uyardığı bilinmekte olup yarı ömrü 21-32 saattir [GlaxoSmithKline, 2011]. İmmun trombositopeni, ağır aplastik anemi, bazı miyelodisplastik sendromlu hastalarda kullanımı yaygınlaşmakta olup kemik iliği nakli sonrası sitopenilerin tedavisinde de başarıyla kullanılmaktadır [Marotta S. et al. 2019]. Yazımızda eltrombopag kullanımı sonrası psödo-ikterus gelişen bir vaka tartışılacaktır.

Olgu: 56 yaşında kadın hasta FLT-3 pozitif akut miyeloid lösemi (AML) tanısı ile 7+3+midostaurin indüksiyon kemoterapisi sonrası remisyon sağlanmıştır. Yüksek riskli hastalığı nedeniyle allojenik kemik iliği nakli hazırlık süreci başlatılmış olan hastaya pekiştirme amaçlı 2 kür yüksek doz sitarabin kemoterapisi verilmiştir. Sonrasında refrakter trombositopeni gelişen hastanın kontrol kemik iliği incelemesi remisyon ile uyumlu olup aplazik olarak değerlendirilmiştir. Trombosit replasmanları sonrası gelişen allo-immünizasyon nedeniyle steroid ve intravenöz immunglobulin tedavileri verilen hastada yeterli trombosit yükselişi gözlenmemiştir. Bu süreçte trombositopeniye bağlı intrakranial kanama geçiren hastaya eltrombopag tedavisi başlanılmıştır. 50mg/gün dozundan başlanılmasının ardından trombosit sayısı 20-30,000 /mm^3 değerlerine ulaşsa da hedef trombosit değerine ulaşmak için 10 günde bir kademeli olarak 150 mg/gün dozuna çıkarılmıştır. Tedavisinin 3. ayında hastanın skleralarında ikter ve cilt renginde koyulaşma gelişmiştir (Şekil 1). Hastanın buna yönelik yapılan incelemelerinde bilirubin düzeyleri normal olup karaciğer safra yolları değerlendirmesinde herhangi bir patolojiye rastlanılmamıştır eltrombopag tedavisi ile ilişkilendirilse de mevcut kanama öyküsü ve hastalığı remisyonda olmasında rağmen kemik iliği aplazisinin devam etmesi nedeniyle tedavi kesilememiştir. İntrakranial kanaması kontrol altında olan ve takiplerinde klinik ve radyolojik olarak tamamen düzelme gözlenen hastaya araya giren klinik durum sebebiyle tanıdan 6 ay sonra akraba dışı HLA tam uyumlu vericiden kök hücre nakli yapılabilmiştir. Nakil sonrası 17.günde nötrofil engraftmanı gelişen hastanın 22. günden itibaren trombosit replasman ihtiyacının ortadan kalkması üzerine (≥30,000/mm^3) eltrombopag tedavisi kesilmiştir. Eltrombopag tedavisinin kesilmesinin ardından bir ay içerisinde hastanın cilt rengi ve skleraları tümüyle düzelmiştir (Şekil 2). Transplantasyon sonrası 2 ayda gastrointestinal sistem GVHD'si nedeniyle yoğun immünsüpresif tedavi gereken hastada yeniden replasman gerektiren trombositopeni olması üzerine tekrar eltrombopag başlanılmıştır. Maksimum 75mg/gün dozunda tedavi uygulanan hastada yeniden psödo-ikter gelişmeksizin trombosit sayısı yeterli düzeylere çıkmıştır.

Tartışma: Eltrombopag, çözelti içindeyken ortamının pH'ına bağlı olarak renk değiştirdiği gösterilen kırmızımsı-kahverengi ila sarı bir toz ihtiva eden bir ilaçtır [Caromone D. et al. 2013]. Düşük dozlarda olmasa da 150 mg ve üzerindeki dozlarda kanın/serum örneğinin rengini koyulaştırdığı gösterilmiştir [Braunstein I. et al. 2013]. Literatürde benzer şekilde ağır aplastik anemili bir vakada 150 mg/gün dozunda eltrombopag uygulamasının 6. ayında vakamızdakine benzer olarak psödo-ikterus gelişmiştir [Rodgers G. et al. 2018]. Bu fenomen bazı biyokimyasal testlerin yorumlanmasında da karışıklıklara neden olabilmektedir. Pediatrik hastalarda otomatik kolorimetrik yöntemle bakılan bilirubin düzeylerinin yanlış ölçüldüğü gösterilmiştir [Kuatsz E. et al. 2018]. İkteri olan ve bilirubin düzeyi de yanlış olarak yüksek ölçülen hastalarda altta yatan bir karaciğer sorunu olup olmadığı mutlaka aydınlatılmalıdır ancak bu fenomenin varlığı patolojinin gösterilemediği vakalarda akla getirilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Eltrombopag, Psödo-ikterus, Bilirubin

Şekil 1. Hastanın eltrombopag tedavisinin başlangıca göre 3.yüksek dozda başlanılmasının 2. ayındaki görüntüsü

Şekil 2. Hastanın eltrombopag tedavisinin kesilmesinin ardından 1. aydaki görüntüsü

İnfeksiyon ve Destek Tedaviler

P-75 Referans Numarası: 71

İLK TANI PCR (-) COVİD-19 HASTALARINDA MBL2 VE NOS3 FONKSİYONEL GEN VARYANTLARININ ARAŞTIRILMASI

İstemi Serin[1], Sacide Pehlivan[4], Murat Köse[2], Sevim Meşe[3], Naci Şenkal[2], Yasemin Oyacı[4], Alpay Medetalibeyoğlu[2], Mustafa Pehlivan[7], Gözde Yeşil Sayın[5], Ümmühan İşoğlu Alkaç[6], Tufan Tükek[2]

[1]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği
[2]İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı
[3]İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
[4]İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı
[5]İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı
[6]İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı
[7]Gaziantep Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı.

Giriş: COVİD-19'da (Corona Virus Disease-2019), enfeksiyona yatkınlık oluşturan konak kökenli immunolojik bazlı faktörlerin tespiti önemli bir araştırma alanıdır. Bu çalışmada, akciğer tutulumu olan ve ilk nazofaringeal PCR sonucu negatif çıkan COVİD-19 hastalarında, MBL2 ve eNOS gen polimorfizmlerinin araştırılması amaçlandı.

Materyal ve Metod: Nisan-Haziran 2020 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi'ne başvuran, COVİD-19 tanısı almış, 79 hasta ve 100 sağlıklı kontrol dahil edildi. Bulgular: PCR-pozitif, BT-negatif ve PCR-negatif, BT-pozitif hastalar arasında yapılan ilk istatistiksel analizde; MBL2 geni AB genotipi birinci grupta anlamlı olarak daha yüksekti (p = 0.049). B aleli de aynı alt grupta anlamlı olarak daha yüksekti (p = 0.001). AB genotipinin yokluğunun BT pozitifliği riskini 6,9 kat arttırdığı bulundu. MBL2'nin AB genotipi sağlıklı kontrollerde daha yüksekti (p = 0,006).

Yorum: AB genotipinin yokluğunun BT pozitifliği riskini arttırdığı bulundu; ayrıca yeterli viral yükü olan, ancak ilk PCR sonuçları negatif olan tipik akciğer tutulumu olan hastaların erken tespiti ve izolasyonu için kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler: COVİD-19, mannoz bağlayıcı lektin 2 (MBL2), endotelyal nitrik oksit sentaz (eNOS), PCR, BT

Kaynaklar

1. https://covid19.who.int
2. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S 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 Jul 1;180(7):934-943. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.0994.
3. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX et al. China Medical Treatment Ex-pert 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. Cai Q, Chen F, Wang T, Luo F, Liu X, Wu Q et al. Obesity and COVID-19 Severity in a Designated Hospital in Shenzhen, China. Diabetes Care. 2020 Jul;43(7):1392-1398. 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.

Tablo 1: MBL2-rs1800450 varyantı sıklıklarının karşılaştırılması: PCR-negatif, BT-pozitif ve PCR-pozitif, BT-negatif hastalar

MBL2-rs1800450		PCR (-) BT (+)		PCR (+) BT (-)		OR Exp (B)	95% CI	p*
Genotipler		n=[a]	(%)	n=190	(%)			
MBL2	AA	74	(93.7)	137	(72.1)	0.572*	0.152-2.159*	0.410*
	AB	2	(2.5)	43	(22.6)	6.913*	1.005-47.553*	**0.049***
	BB	3	(3.8)	10	(5.3)	1.315[&]	0.352-4.918[&]	1.000[&]
Allel								
	A	150	(94.9)	274	(72.8)			
	B	8	(4.1)	106	(27.2)	6.770[&]	3.208-14.288[&]	**0.001[&]**

[a]n= 79, *:OR (95%CI) was adjusted by age and sex, [&]Fisher's Exact Test

Tablo 2: COVID-19 (PCR-negatif) hastaları ile sağlıklı kontroller arasında MBL2-rs1800450 varyantı sıklıklarının karşılaştırılması

MBL2-rs1800450		COVID-19 Hastaları		Sağlıklı Kontroller		OR Exp (B)	95% CI	p*
Genotip		n=[a]	(%)	n=100	(%)			
MBL2	AA	74	(93.7)	65	(65)	0.422*	0.042-4.258*	0.465*
	AB	2	(2.5)	34	(34)	0.022*	0.001-0.326*	**0.006***
	BB	3	(3.8)	1	(1)	0.256[&]	0.026-2.509[&]	0.322[&]
Allel								
	A	150	(94.9)	164	(82.0)			
	B	8	(5.1)	36	(18.0)	4.116[&]	1.854-9.137[&]	**0.001[&]**

[a]n= 79, *:OR (95%CI) was adjusted by age and sex, [&]Fisher's Exact Test.

Tablo 3: COVID-19 (PCR-negatif) hastaları ile sağlıklı kontroller arasında eNOS-rs1799984 gen varyantlarının sıklıklarının karşılaştırılması

eNOS-rs1799984		COVID-19 Hastaları		Sağlıklı Kontroller		OR Exp (B)	95% CI	p*
Genotip		n=[a]	(%)	n=100	(%)			
	GG	49	(62.0)	63	(63)	0.805*	0.048-13.397*	0.880*
	GT	29	(36.7)	36	(36)	0.878*	0.052-14.942*	0.928*
	TT	1	(1.3)	1	(1)	0.788[&]	0.049-12.797[&]	1.000[&]
Allel								
	G	137	(80.4)	164	(81.0)			
	T	31	(19.6)	38	(19.0)	0.961[&]	0.576-1.630[&]	0.893[&]

[a]n= 79, *:OR (95%CI) was adjusted by age and sex, [&]Fisher's Exact Test

Tablo 4: COVID-19 (PCR-negatif) hastalar ve sağlıklı kontroller arasında eNOS-intron 4 VNTR gen varyantlarının sıklıklarının karşılaştırılması

eNOS-intron 4 VNTR		COVID-19 Hastaları		Sağlıklı Kontroller		OR Exp (B)	95% CI	p*
Genotip		n=[a]	(%)	n=100	(%)			
	BB	59	(74.7)	68	(68)	1.3.88[&]	0.719-2.682[&]	0.407[&]
	AB	18	(22.8)8	28	(28)	0.758*	0.380-1513*	0.432*
	AA	2	(2.5)	4	(4)	0.621*	0.108-3.563*	0.593*
Allel								
	B	136	(86.1)	164	(82.0)			
	A	22	(13.9)	36	(18.0)	1.357[&]	0.762-2.416[&]	0.316[&]

[a]n= 79, *:OR (95%CI) was adjusted by age and sex, [&]Fisher's Exact Test

İnfeksiyon ve Destek Tedaviler

P-76 Referans Numarası: 72

DNA ONARIM GEN VARYANTLARI (XRCC4 VE XRCC1) İLE COVİD-19 ENFEKSİYONU ARASINDA BİR BAĞLANTI OLABİLİR Mİ?

İstemi Serin[1], Murat Köse[2], Sacide Pehlivan[3], Naci Şenkal[2], Mustafa Pehlivan[6], Alpay Medetalibeyoğlu[2], Yasemin Oyacı[3], Gözde Yeşil Sayın[4], Ümmühan İşoğlu Alkaç[5], Tufan Tükek[2]

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

Giriş: Corona Virüs Hastalığı-2019 (COVİD-19), yüzyılın en önemli bulaşıcı olayları arasında yer aldı. Yeni bir araştırma alanı da, DNA onarım genleri ve viral enfeksiyonlardaki rolleridir. DNA yapısındaki herhangi bir değişiklik sonucunda, onarım amacıyla, DNA hasar yanıtı (DHY) oluşur ve birçok DNA onarım geni devreye girer. Bu çalışmada XRCC1 ve XRCC4 gen polimorfizmlerinin COVID-19 üzerindeki klinik etkisinin ortaya çıkarılması amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod: Nisan ve Haziran 2020 arasında COVID-19 teşhisi konan 200 hasta ve 100 sağlıklı gönüllü çalışmaya dahil edildi.

Bulgular: XRCC4 (-1394): Hasta grubunda GG genotipi ve G alleli istatistiksel olarak daha yüksek bulunurken; GT ve TT genotipi ve T alleli sağlıklı kontrol grubunda daha yüksekti (tümü için p = 0,001). XRCC1 (Arg399Gln): AA genotipi hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti (p = 0.046); GG genotipi sağlıklı kontrollerde daha yaygındı (p=0.012). Yoğun bakıma ihtiyacı olan hasta grubunda XRCC4 (-1394) GG genotipi istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (p = 0.025).

Sonuçlar: Yüksek DNA onarım kapasitesine sahip polimorfizmler gibi görünen XRCC4 (-1394) GG ve XRCC1 (Arg399Gln) AA genotiplerinin önemli ölçüde daha yüksek insidansı, DNA onarım kapasitelerinin viral replikasyona katkısı ile ilişkilendirilebilir. Çalışma sonuçlarımız, zorlu pandemi sürecinde, yeni konak kökenli enfeksiyon immunolojisi ilişkili araştırmalara da ışık tutmaktadır.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, XRCC4 (-1394), XRCC1 (Arg399Gln), immünoloji, prognoz

Kaynaklar

1. https://covid19.who.int
2. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S 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 Jul 1;180(7):934-943. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.0994.
3. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX et al.; China Medical Treatment Ex-pert 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. Cai Q, Chen F, Wang T, Luo F, Liu X, Wu Q et al. Obesity and COVID-19 Severity in a Designated Hospital in Shenzhen, China. Diabetes Care. 2020 Jul;43(7):1392-1398. 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. Jackson SP, Bartek J. The DNA-damage response in human biology and disease. Nature. 2009 Oct 22;461(7267):1071-8. doi: 10.1038/nature08467.

Tablo 1: Hastalar ve sağlıklı kontroller arasında genotip ve alel frekanslarının karşılaştırılması

	Genotip	COVID-19	Sağlıklı Kontrol	OR Exp (B)	95% CI	p*
		n=[a] (%)	[b]n =100 (%)			
XRCC4 VNTR	DD	37 (18.5)	28 (28)	0.616*	0.318-1.193*	0.150*
	ID	100 (50)	43 (43)	1.094*	0.619-1.934*	0.757*
	II	63 (31.5)	29 (29)	1.126[&]	0.666-1.903[&]	0.692[&]
Allele						
	D	174 (43.5)	99 (49.5)			
	I	226 (56.5)	101 (50.5)	0.785&	0.559-1.104&	0.166&
XRCC4 (-1394)	GG	155 (77.5)	26 (26)	55.996*	18.417-170.250*	**0.001***
	GT	41 (20.5)	36 (36)	10.642*	3.454-32.790*	**0.001***
	TT	4 (2)	38 (38)	0.033&	0.011-0.097&	**0.001&**
Allele						
	G	351 (87.75)	88 (44)			
	T	49 (12.25)	112 (66)	0.110&	0.073-0.165&	**0.001&**
XRCC1(Arg399Gln)	AA	78 (39)	34 (34)	1.903*	1.013-3.576*	**0.046***
	AG	87 (43.5)	36 (36)	2.184*	1.163-4.102*	**0.015***
	GG	35 (17.5)	30 (30)	0.482[&]	0.276-0.842[&]	**0.012[&]**
Allele						
	A	243 (60.75)	104 (52)			
	G	157 (39.25)	96 (48)	0.700[&]	0.497-0.986[&]	**0.044[&]**

[a]n= 200, [b]n =100, *:OR (95%CI) was adjusted by age and sex, [&]Fisher's Exact Test.

Tablo 2: Klinik alt gruplar arasında DNA onarım gen varyantlarının dağılımı: Şiddetli veya hafif enfeksiyon

	Genotip	Şiddetli	Hafif	OR Exp (B)	95% CI	p*
		[a]n= 94 (%)	[b]n= 106 (%)			
XRCC4 (-1394)	GG	76 (80.9)	79 (74.5)	2.628*	0.233-29.612*	0.434*
	GT	15 (16.0)	27 (24.5)	3.678*	0.300-45.102*	0.309*
	TT	3 (3.1)	1 (1.0)	3.462[&]	0.354-33.860[&]	0.344[&]
XRCC1 (Arg399Gln)	AA	37 (39.4)	41 (38.7)	1.404*	0.568-3.472*	0.462*
	AG	39 (41.5)	48 (45.3)	1.962*	0.784-4.908*	0.150*
	GG	18 (19.1)	17 (16.0)	1.240[&]	0.597-2.573[&]	0.581[&]
XRCC4 VNTR	DD	17 (18.1)	20 (18.9)	1.219*	0.475-3.132*	0.680*
	ID	45 (47.9)	55 (51.9)	1.157*	0.559-2.397*	0.694*
	II	32 (34.0)	31 (29.2)	1.249[&]	0.687-2.270[&]	0.542[&]

[a]n= 94, [b]n= 106 *:OR (95%CI) was adjusted by age and sex, [&]Fisher's Exact Test.

Tablo 3: Klinil alt gruplar arasında DNA onarım gen varyantlarının dağılımı: 28 günlük takipte ex veya sağ

	Genotype	Exitus	Sağ	OR Exp (B)	95% CI	p*
		[a]n= 9 (%)	[b]n= 191 (%)			
XRCC4 (-1394)	GG	9 (100)	146 (76.4)	1.308[&]	1.209-1.415[&]	0.085[&]
	GT	0 (0)	41 (21.5)	1.273[&]	1.182-1.371[&]	0.208[&]
	TT	0 (0)	4 (2.1)	1.021[&]	1.000-1.043[&]	1.000[&]
XRCC1 (Arg399Gln)	AA	4 (44.4)	74 (38.7)	0.791[&]	0.206-3.039[&]	0.738[&]
	AG	5 (55.6)	82 (42.9)	0.602[&]	0.157-2.311[&]	0.506[&]
	GG	0 (0)	35 (18.4)	1.224[&]	1.145-1.309[&]	0.365[&]
XRCC4 VNTR	DD	0 (0)	37 (19.4)	1.240[&]	1.157-1.330[&]	0.215[&]
	ID	4 (44.4)	96 (50.3)	1.852*	0.441-7.774*	0.400*
	II	5 (55.6)	58 (30.3)	0.349[&]	0.090-1.346[&]	0.144[&]

[a]n= 9, [b]n= 191 *:OR (95%CI) was adjusted by age and sex, [&]Fisher's Exact Test.

Tablo 4: Klinik alt gruplara göre DNA onarım gen varyantlarının dağılımı: Yoğun bakım veya yatarak tedavi ihtiyacı

	Genotip	YBU İhtiyacı	Yatan Hasta	OR Exp (B)	95% CI	p*
		[1]n= 16 (%)	[2]n =184 (%)			
XRCC4 (-1394)	GG	16 (100)	139 (75.5)	1.314[&]	1.212-1.425[&]	**0.025[&]**
	GT	0 (0)	41 (22.3)	4.167[&]	0.534-32.507[&]	0.201[&]
	TT	0 (0)	4 (2.2)	1.022[&]	1.000-1.044[&]	1.000[&]
XRCC1 (Arg399Gln)	AA	10 (62.5)	68 (36.8)	0.352[&]	0.122-1.011[&]	0.061[&]
	AG	6 (37.5)	81 (44.1)	1.311[&]	0.457-3.757[&]	0.794[&]
	GG	0 (0)	35 (19.1)	1.235[&]	1.151-1.324[&]	0.080[&]
XRCC4 VNTR	DD	2 (12.5)	35 (19.0)	2.193[+]	0.412-11.698[+]	0.358[+]
	ID	6 (37.5)	94 (51.1)	1.977[+]	0.613-6.381[+]	0.254[+]
	II	8 (50)	55 (29.9)	0.426[&]	0.152-1.194[&]	0.157[&]

[1]n= 16, [2]n =184 +:OR (95%CI) was adjusted by age and sex, *Fisher's Exact Test.

İnfeksiyon ve Destek Tedaviler

P-77 Referans Numarası: 88

ATRAVMATİK SPLENİK RÜPTÜRE NEDEN OLAN COVİD-19 İLİŞKİLİ HEMOFAGOSİTOZ

Işıl Nur İşel[2], İstemi Serin[1], Tahir Alper Cinli[1], Hasan Göze[1], Osman Yokuş[1], Mahmut Emin Çiçek[3], Gülben Erdem Huq[4]

[1]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği
[2]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği
[3]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği
[4]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Kliniği

Giriş: Hemofagositik lenfohistiyositoz (HLH),sitopeni, aşırı sitokin üretimi ve hiperferritinemi ile karakterize akut ve hızlı ilerleyen sistemik inflamatuar bir hastalıktır. "Sekonder HLH" (sHLH) malignite, enfeksiyon ve otoimmünite tarafından tetiklenebilir. sHLH, otoimmünite bağlamında ortaya çıktığında, makrofaj aktivasyon sendromu (MAS) olarak adlandırılır. COVİD-19'da görülen MAS benzeri klinik, klasik MAS-HLH kriterlerini tam karşılamamaktadır. Sars-Cov2 gelişenlerde MAS benzeri tablo dışında şiddetli inflamasyon ve bir veya daha fazla ekstrapulmoner organ disfonksiyonlarının olduğu görülmüştür. Bu klinik tablo "yetişkinlerde multisistem inflamatuar sendrom" (MIS-A) olarak tanımlanmaktadır.

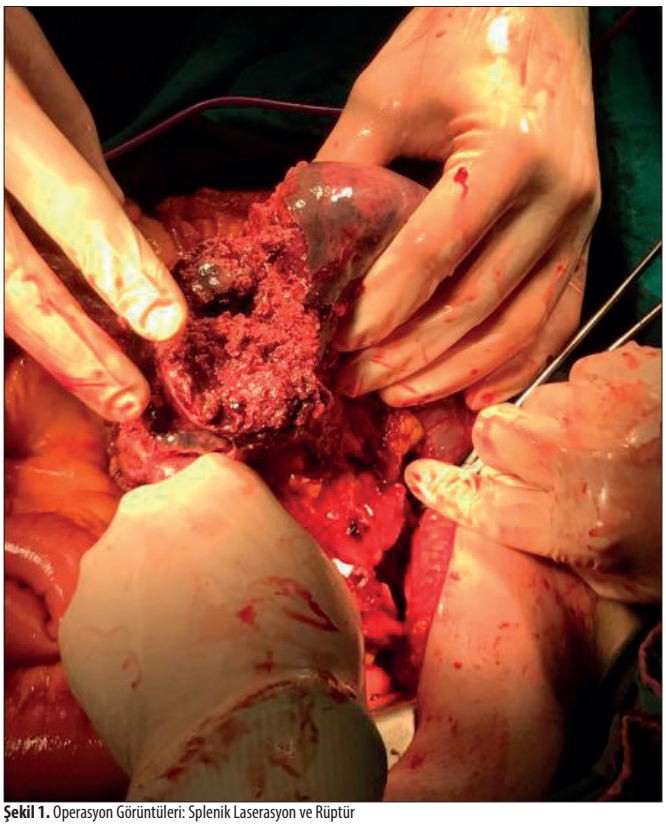
Vaka sunumu: 50 yaşında, bilinen hipertansiyon ve hipotiroidi tanıları olan kadın hasta ateş, bulantı ve öksürük yakınmaları ile acil servise başvuruyor. Ateş: 38,9 C; batın sol üst kadran palpasyon ile hassas, traube kapalı, 5 cm palpabl splenomegali mevcuttu. Lökosit 2650 /mm3, Hb.: 8,8 gr/dL, platelet: 76000 /mm3, neutofil: 1750 /mm3, lenfosit: 540 /mm3, D-Dimer: 16,81 mcg/ml, ferritin 369,7 mcg/L, kreatinin 1 mg/dl, AST: 74,4 IU/ml, ALT: 41,2 IU/L, CRP: 172,4 mg/L idi. Viral serolojisinde özellik yoktu (Hepatit B, C, Ebstein Barr, Parvovirus-19, Varicella zoster, herpes simplex tip1-2, sitomegalovirus, rubella). Anamnezinde 1 ay önce COVID-19 enfeksiyonu geçirdiği öğrenildi. Periferik yaymasında atipik hücre görülmeyen hastanın portal ven doppler ultrasonografisinde karaciğer boyutu uzun eksende 175 mm, dalak boyutu ise 190 mm idi, trombüs yoktu. 48 saat ara ile tekrarlanan iki nazofarengeal COVID-19 PCR örneği negatif olarak sonuçlandı. Toraks tomografisinde özellik yoktu. Otoimmunite panelinde özellik yoktu (Anti nükleer antikor, anti-ds DNA vb). Takibinin 3. gününde karın ağrısında artış olması üzerine çekilen kontrastlı üst batın magnetik rezonans (MRI) görüntülemesinde dalakta grade 3 laserasyon görüldü. Ateşi sebat eden hastada, kooperasyon ve yer-zaman oryentasyon bozukluğu gelişti. Nörolojik muayenesinde sol lateral bakış kısıtlılığı mevcut olan hastanın kranyal MRI görüntülemesinde derin ak maddede yaygın T2A sinyal artımları izlendi. Hastanın makrofaj aktivasyon sendromu ön tanısı ile yapılan kemik iliği aspirasyonunda birden fazla hemofagositoz alanına rastlandı. Hasta COVID-19 ilişkili multisistem inflamatuar sendrom in adults (MIS-A) olarak kabul edildi. Beraberinde nörolojik tutulumu olduğu düşünülen hastaya HLH-2004 protokolü başlandı: İlk 2 hafta; 2x150 mg/m2/hafta etoposid I.V., deksametazon 10 mg/m2/gün I.V., siklosporin 2x3 mg/kg/gün I.V. başlandı. Hastanın beyin omurilik sıvı (BOS) örneklemesinde özellik yoktu, BOS kültüründe üreme olmadı, tuberkuloz PCR sonucu negatif, viral panelinde özellik yoktu. Hasta tedavi başlangıcının 3.gününde splenik laserasyona sekonder batın içi kanama nedeniyle splenektomi operasyonuna alındı. Ateşsiz seyreden hastanın immunsupresif tedavisine devam edildi. Splenektomi patolojisinde multipl mikrotrombüs-enfarkt gözlendi. Takibinin 2. haftasında sistemik immunsupresif tedavisi devam eden hastanın intratekal metotreksat uygulaması yapıldı. Kranyal MRI tekrar edilen hastanın görüntülemesinde tüm lezyonlarının gerilediği gözlendi. Tedavinin 4. haftasında oral etoposid 150 mg/m2/hafta, siklosporin aynı doz, deksametazon 5mg/m2/gün dozu ile taburcu edildi.

Tartışma: Atravmatik dalak rüptürü literatürde görülen ve çoğunluğunda daha önce tespit edilmiş bir faktöre bağlanan patolojidir. İnfeksiyöz sebepler içerisinde en sık rastlanan etkenler Ebstein-Barr ve malariadır. COVID-19 ilişkili splenik rüptür vakaları bilinmekle birlikte, vakamız ile aralarında önemli klinik ve patolojik farklılıklar mevcuttur. COVİD-19 ilişkili splenik rüptür vakaları hemorajiye sekonder tariflenmiş iken, vakamızda hem hemofagositozun eşlik etmesi hem de mikrotrombüslere sekonder yaygın mikroenfarktların varlığı ve MIS-A kliniği önemli bir literatür katkısı sunmaktadır.

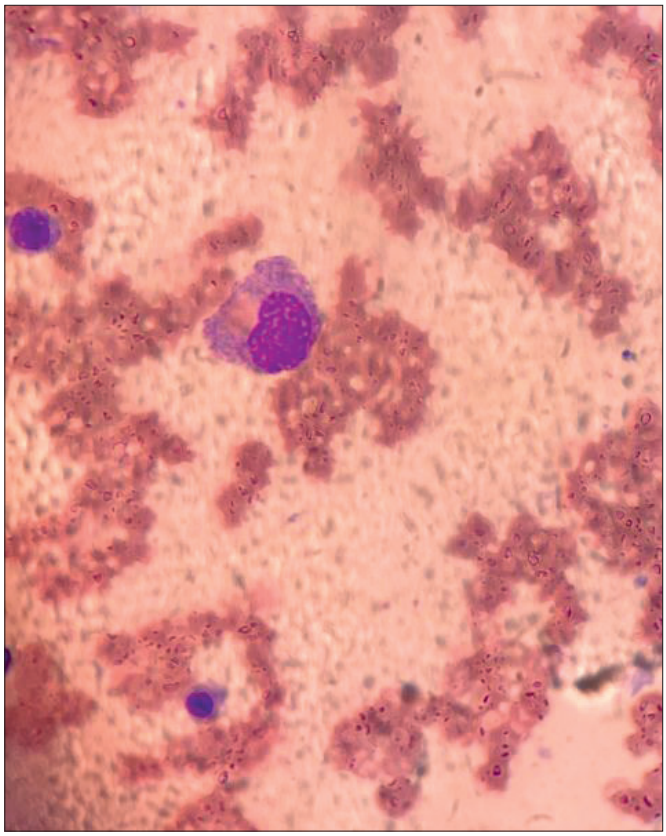
Anahtar Kelimeler: COVİD-19, MIS-A, hemofagositoz, splenik rüptür

Kaynaklar

1. Soy M, Atagündüz P, Atagündüz I, Sucak GT. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: a review inspired by the COVID-19 pandemic. Rheumatol Int. 2021 Jan;41(1):7-18. doi: 10.1007/s00296-020-04636-y. Epub 2020 Jun 25. PMID: 32588191; PMCID: PMC7315691.
2. Carter SJ, Tattersall RS, Ramanan AV. Macrophage activation syndrome in adults: recent advances in pathophysiology, diagnosis and treatment. Rheumatology (Oxford). 2019 Jan 1;58(1):5-17. doi: 10.1093/rheumatology/key006. PMID: 29481673.
3. Silverman ED, Miller JJ 3rd, Bernstein B, Shafai T. Consumption coagulopathy associated with systemic juvenile rheumatoid arthritis. J Pediatr. 1983 Dec;103(6):872-6. doi: 10.1016/s0022-3476(83)80704-5. PMID: 6644421.
4. Hadchouel M, Prieur AM, Griscelli C. Acute hemorrhagic, hepatic, and neurologic manifestations in juvenile rheumatoid arthritis: possible relationship to drugs or infection. J Pediatr. 1985 Apr;106(4):561-6. doi: 10.1016/s0022-3476(85)80072-x. PMID: 3981309.
5. Cron RQ, Davi S, Minoia F, Ravelli A. Clinical features and correct diagnosis of macrophage activation syndrome. Expert Rev Clin Immunol. 2015;11(9):1043-53. doi: 10.1586/1744666X.2015.1058159. Epub 2015 Jun 16. PMID: 26082353.
6. Otsuka R, Seino KI. Macrophage activation syndrome and COVID-19. Inflamm Regen. 2020 Aug 6;40:19. doi: 10.1186/s41232-020-00131-w. PMID: 32834892; PMCID: PMC7406680.



Şekil 1. Operasyon Görüntüleri: Splenik Laserasyon ve Rüptür



Şekil 2. Kemik İliği Aspiratında Hemofagositoz

Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar

P-78 Referans Numarası: 125

RELAPS/REFRAKTER TÜYLÜ HÜCRELİ LÖSEMİ OLGUSUNDA VEMURAFENİB TEDAVİSİ: OLGU SUNUMU

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

Kocaeli Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Bilim Dalı

Giriş ve Amaç: Tüylü hücreli lösemi (THL), olgun B hücrelerinden kaynaklanan, nadir görülen bir kronik lenfoid malignitedir (1). Tüm lösemiler içindeki sıklığı %2 olup, hastalar çoğunlukla orta yaşlarda tanı almaktadır (2). Pürin analogları (kladribin; pentostatin) THL vakalarının ~%80'inde kalıcı tam remisyon sağlar (3). Bununla birlikte, hastaların %30-50'si nüks eder ve pürin analoglarına giderek daha az yanıt verir, bu da kümülatif miyelotoksisiteye ve immün baskılanmaya neden olabilir (4). Son zamanlarda klasik THL hastalarının %90-100'ünde BRAF V600E somatik mutasyonunun mevcut olduğu bulunmuştur. Bu mutasyon, hastalığı tanımlayan genetik bir olay olarak belirlenmiştir (5). BRAF V600E mutasyon inhibitörleri vemurafenib ve dabrafenib, klasik THL'li, relaps/refrakter hastalarda dikkate değer fayda sağlar (6-8). Biz burada, relaps/refrakter THL tanılı hastada, vemurafenib kullanımıyla ilgili bir olgu sunmayı amaçladık.

Olgu sunumu: 42 yaşında erkek hasta, 2010 yılında pansitopeni ve splenomegali nedeniyle tetkik edilip saçlı hücreli lösemi tanısıyla 3x3 milyon U/hafta interferon-A başlanıyor. 6 ay interferon kullanımı sonrası refrakter hastalık nedeniyle 0,12mg/kg/hafta Kladribin başlanıyor. 4 kür kladribin sonrası yanıt alınamayıp 375mg/m2/hafta rituksimab başlanıyor. Tam yanıt elde edilip yirmi ay ilaçsız takibin ardından Kasım 2013'te bisitopeni gelişiyor. Kemik iliği biyopsisi tüylü hücreli lösemi nüksü olarak raporlanıyor. 6 hafta 0,12mg/kg/hafta Kladribin tedavisiyle parsiyel yanıt elde ediliyor. 2 yıl sonra splenomegali (Batın USG'de dalak boyutu 140mm) ve bisitopeni ile tekrar nüks eden hastaya 375mg/m2/hafta rituksimab başlanıyor. Rituksimab sonrası birinci ay kontrolünde hastanın sitopenisi ve splenomegalisi düzeliyor. 6 ay sonra nüks nedeniyle beş gün 0,14mg/kg/gün kladribin başlanıyor. Tam yanıt elde edilip 3 yıl ilaçsız takip ediliyor. Mayıs 2020'de pansitopeni gelişiyor, kemik iliği biyopsisi tüylü hücreli lösemi nüksüyle uyumlu değerlendirilerek 375mg/m2/hafta rituksimab başlanıyor. Rituksimab sonrası ikinci ayda hala pansitopenik olan hastaya MDS/THL ön tanılarıyla kemik iliği biyopsisi yapılıyor. Kemik iliği biyopsisi THL ile uyumlu olan hastaya Eylül 2020'de 2x240 mg/gün vemurafenib başlanıyor. Pansitopenik olan hastaya antifungal profilaksisi, pnömosistis carini profilaksisi ve haftada 2 gün G-CSF desteği yapılıyor. 21. gün tedavisi sonunda lökosit sayısı 2391 /mikroL'den 7719 /mikroL'ye, mutlak nötrofil sayısı 1270/ mikroL'den 6388/mikroL'ye, hemoglobin düzeyi 10,6 g/dL'den 10,9 g/dL'ye ve trombosit sayısı da 44000/mikroL'den 166400 /mikroL'ye yükseldi. Yüzde ve el sırtında gelişen grade 2 cilt lezyonları nedeniyle vemurafenib dozu 1x240 mg/gün olarak düzenleniyor. 10 gün içinde cilt lezyonları gerileyince ilaç dozu 2x240 mg/gün'e çıkarılıyor. Tedavinin birinci ayında hemogram parametrelerinde pansitopenisinin tamamen gerilediği gözleniyor. Vemurafenib üç aya tamamlanarak kesiliyor. Hasta 8 aydır ilaçsız takip ediliyor.

Sonuç ve Tartışma: Relaps/refrakter THL hastalarında optimal tedavi rejimi konusunda genel bir fikir birliği yoktur. Relaps/refrakter THL hastalarının tedavisinde vemurafenib en az sitotoksisite ile en etkin yanıtın elde edilebileceği bir tedavi seçeneği olarak akılda tutulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Tüylü hücreli lösemi, vemurafenib, BRAF V600E

Kaynaklar

1. Grever M.R., Abdel-Wahab O., Andritsos L.A., et al. Consensus guidelines for the diagnosis and management of patients with classic hairy cell leukemia. Blood. 2017;129:553–560.
2. Zakarija A, Peterson LC, Tallman MS. Hairy Cell Leukemia. In: Hoffman R, editor. Hematology, Basic Principles and Practice. Churchill-LivingstoneElsevier; 2009.
3. Grever MR. How I treat hairy cell leukemia. Blood. 2010;115:21–8.
4. Rosenberg JD, Burian C, Waalen J, Saven A. Clinical characteristics and long-term outcome of young hairy cell leukemia patients treated with cladribine: a single-institution series. Blood. 2014;123:177–183.
5. Tiacci E., Trifonov V., Schiavoni G., et al. BRAF mutations in hairy-cell leukemia. N. İngilizce J. Med. 2011; 364 :2305–2315.
6. Tiacci E., Park J.H., De Carolis L., et al. Targeting Mutant BRAF in Relapsed or Refractory Hairy-Cell Leukemia. N. Engl. J. Med. 2015;373:1733–1747.
7. Dietrich S., Pircher A., Endris V., et al. BRAF inhibition in hairy cell leukemia with low-dose vemurafenib. Blood. 2016;127:2847–2855.
8. Liebers N., Roider T., Bohn J.-P., et al. BRAF inhibitor treatment in classic hairy cell leukemia: A long-term follow-up study of patients treated outside clinical trials. Leukemia. 2019;34:1454–1457.

Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-79 Referans Numarası: 164

BÖBREKTE EŞ ZAMANLI MANTLE HÜCRELİ LENFOMA VE RENAL HÜCRELİ KARSİNOM

Dilek Özden Özlük[1], Mustafa Murat Özbalak[1], Sevgi Kalayoğlu Beşışık[1], Evşen Apaydın Arıkan[2], Işın Kılıçaslan[2], Gülçin Yeğen[2]

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

Giriş: Aynı kişide renal hücreli karsinom (RHK) ve hematolojik malign hastalık birlikteliği nadir olmakla birlikte olgu sunumları şeklinde bildirilmektedir. Özgeçmiş sorgulamaları aile öyküsünü de desteklemektedir. Bir tarama çalışmasında 700 RHK hastasının 74'ü 95 aile bireyinde hematolojik malignite tanımlamıştır. Her iki hastalık erkeklerde daha sık gözlenmiş, hematolojik malignite sıklıkla lenfoma olarak bildirilmiştir. Aynı hastada RHK ve hematolojik malignite birlikte ortaya çıkışı da gösterilmiştir (Fam Cancer 2016 Oct;15(4):677-87). Mantle hücreli lenfoma (MHL) ile birlikte mide, kolon, akciğer organ kanserleri bildirilmiştir. Burada böbrekte eş zamanlı MHL ve RHK saptanan bir olgu sunuldu.

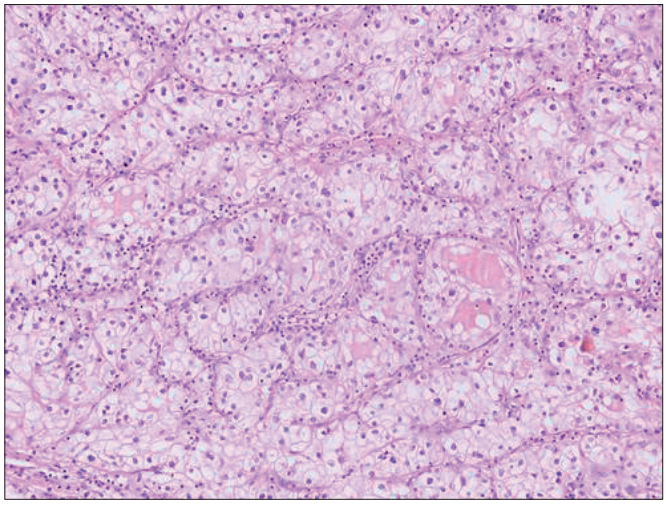
Olgu: 71 yaşında erkek. Halsizlik ile başvurduğunda demir eksikliği anemisi açısından değerlendirildi. Sindirim kanalı endoskopik incelemesinde linitis plastika görünümü saptanıp mide ve rektum histolojisi ile MHL (CD20+, CD5+, siklinD1+, CD23-, CD10-, bcl-6 zayıf+, MUM-1-, CD38-, Kİ-67 indeksi <%50) tanısı konuldu. PET-BT'de sağ parotis posteriorunda 0,6cm (sud-max

7.2), bilateral servikal birkaç adet 1cm lenfdüğümünde, dalakta (sud-max 4.5), mide fundus ve arka duvarda (sud-max 7.0), paraaortakaval ve mezenterik lenfdüğümünde ve sol böbrek alt polde 4x4.5cm çaplı kitlesel lezyonda FDG tutulumu saptandı. Kemik iliği tutulumu yoktu. MIPI skoru 7.1 şeklinde yüksek belirlendi. Hastada böbreğin lenfoma infiltrasyonu veya RHKayırıcı tanısı yapılması planlandı. MHL ilişkili median sağkalımı 37 ay olarak ön görüldü. Hastaya Rituximab-Bendamustin başlandı. Dört kür sonrası PET-BT'de tam yanıt gözlendi. MRI'da sol böbrek alt polde 44x48x40 mm boyutlarında eksofitik yerleşimli T2A hipointens T1A hiperintens görülen lezyondan tru-cut biyopsi incelemesi RHK; Berrak Hücreli Tip olarak yorumlandı. Hastaya parsiyel nefrektomi uygulandı. Böbrek dokusu histolojisi ise MHL ve RHK olarak yorumlandı. Postop giderek anemize olan hastada lenfoma progresyonu ve GFR'de azalma gözlendi. Tedavi 6 küre tamamlandı. Yinelenen PET_BT'de sol böbrek superiorunda retroperitoneal 52x25 mm yumuşak doku lezyonu (sud-max 11.6) ve medialinde 13mm lenf düğümü (sud-max 3,8) RHK nüksü açısından değerlendirildi. Yeniden biyopsi Ki-67 indeksi %90-95 MCL olarak yorumlanan hastanın MIPI skoru 11.4'e yükselmişti. İkinci basamak tedavi olarak verilen ibrutinibe yanıtsız kalan hastada progresyon gözlendi. Nefrektomi planlandı, gerçekleştirilemeden sepsis komplikasyonu ile vefat etti.

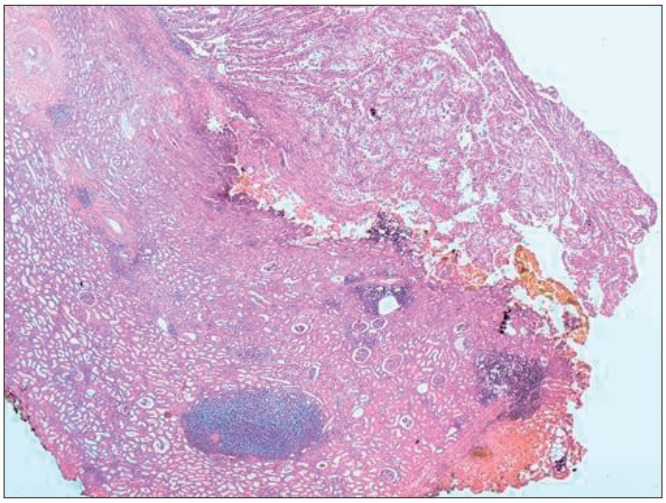
Sonuç: MHL'da, standart tedavilerle remisyon süresi kısa ve 4-5 yıllık bir genel sağkalım mevcuttur. Güncel tedavi yaklaşımları ile yanıt sürelerindeki iyileşmeye rağmen, nüks kaçınılmazdır. Böbrek kanseri ise Amerika Birleşik Devletleri'ndeki en yaygın 10 kanserden biridir ve %39'u RHK'a atfedilir. Erkekler, kadınlardan daha fazla etkilenir. Her iki hastalığın birlikte görülmesi kanonical nuclear factor κB yolağı ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür (J Clin Oncol 2011;1;29(10):e257-61).

Biz burada literatürde son derece nadir görülen renal hücreli karsinom ve gastrointestinal mantle hücreli lenfomanın renal tutulumunu eş zamanlı geliştiren bir olgu sunuyoruz.

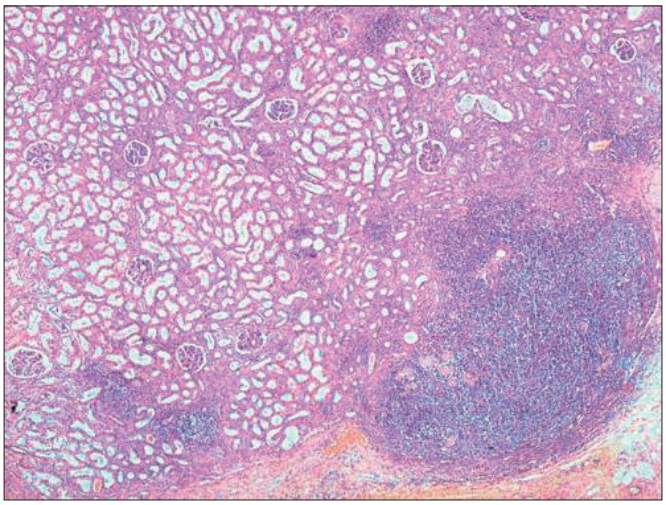
Anahtar Kelimeler: lenfoma, malign, renal, karsinom, mantle, berrak



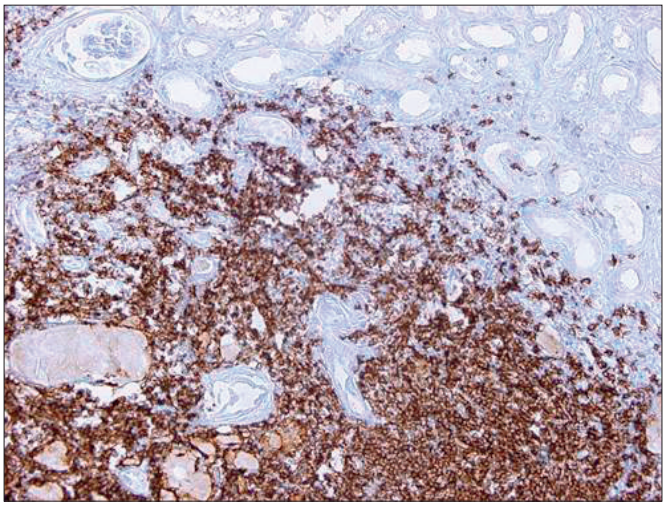
Şekil 1. Parsiyel nefrektomi bölümlerinde tümör, ince duvarlı damarlarla ayrılmış berrak sitoplazmalı hücre tabakalarından ve yuvalardan oluşuyordu, bu da berrak hücreli renal hücreli karsinomu düşündürdü (H&E, x200)



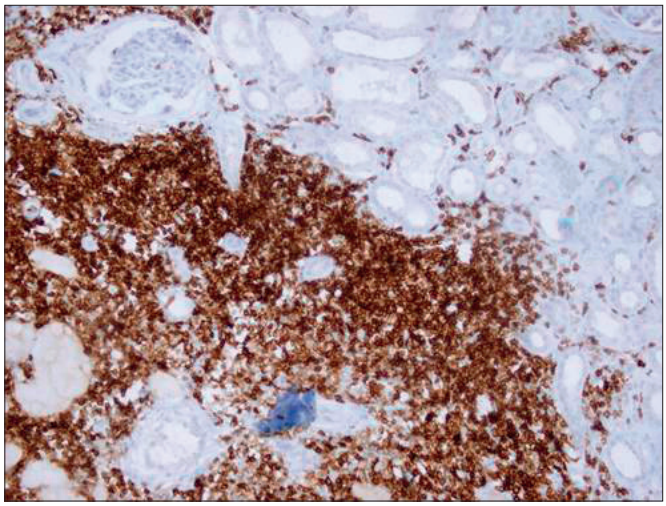
Şekil 2. Çevre böbrek parankiminde monoton küçük lenfositlerden oluşan yamalı-nodüler lenfoid infiltrasyon izlendi (H&E, x20-x200)



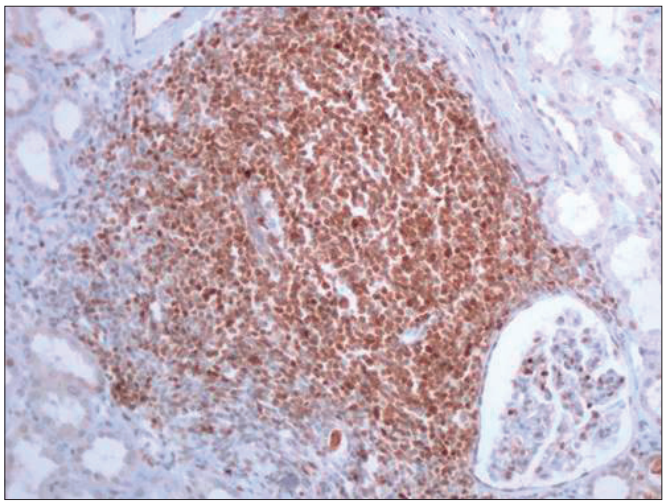
Şekil 3. Çevre böbrek parankiminde monoton küçük lenfositlerden oluşan yamalı-nodüler lenfoid infiltrasyon izlendi (H&E, x20-x200)



Şekil 4. Lenfositler CD20 (x200)



Şekil 5. CD5 (x200)



Şekil 6. CylinD1 (x400) için pozitif ve CD3, CD23 için negatifti. Bu bulgular mantle hücreli lenfoma infiltrasyonu ile uyumluydu.

Erişkin Akut Lösemiler

P-80 Referans Numarası: 216

BLASTÜRİ; AKUT MİYELOİD LÖSEMİNİN ATİPİK BİR PREZENTASYONU

Ece Vural, Ünal Ataş, Fadime Nurcan Alhan, Utku Iltar, Orhan Kemal Yücel, Ozan Salim, Levent Ündar

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

Giriş: Akut miyeloid löseminin (AML) ekstamedüller (EM) tutulumu nadir görülen bir durumdur. Miyeloid sarkom ve lösemi kutis bilinen en sık EM manifestasyonlarıdır. Burada, allojenik kök hücre nakli (AKHN) sonrası beyin omurilik sıvısı (BOS) ve idrarda blastik infiltrasyon ile nüksü tespit edilen bir olguyu sunmayı amaçladık.

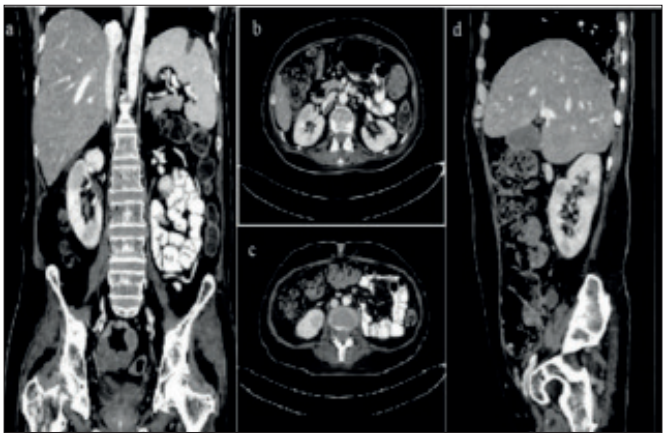
Olgu: 48 yaşında lökostaz kliniği ile başvuran erkek hastaya FLT3-ITD pozitif AML tanısı ile lökoferez ile eşzamanlı 7+3 indüksiyon kemoterapisini takiben yüksek doz sitrabin (YDS) konsolidasyonu uygulanmıştır. Tam remisyon hali sağlandıktan sonra tam uyumlu kardeşinden miyeloablatif AKHN yapılmıştır. Nakilden 3 ay sonra şiddetli bel ağrısı ile kliniğimize başvuran hastada meningeal irritasyon semptomları gözlenmiştir. BOS'un akış sitometrik değerlendirmesi blast varlığına işaret etmiş olup eşzamanlı kemik iliğinde blast oranı %10 olarak saptanmıştır. YDS ve etoposid kemoterapisi ve haftada iki kez intratekal kemoterapi uygulamaları sonrası BOS'ta blasta rastlanılmamıştır. Takiplerinde nörolojik bulguları kötüleşen ve glob vezikale kliniği gelişen hastanın idrar analizinde bol lökosit saptanmış olup idrar kültüründe herhangi bir mikroorganizma üremeyiştir. Piyelonefrit ön tanısı ile yapılan görüntülemelerde her iki renal parankimde kenarları düzensiz hipodens lezyonlar görülmüş olup AML tutulumu ya da renal infarkt ile uyumlu olabileceğini düşündürmüştür (Şekil 1a,1b,1c,1d). İdrardan yapılan akış sitometrik analiz (Şekil 2a, 2b) mevcut lökositlerin miyeloblast olduğunu kanıtlamış olup FLT-3 poztifliği de göz önüne alınarak performansı düşük olan hastaya azasitidin ve sorafenib tedavileri uygulanmıştır. 2 kurs kemoterapi sonunda hasta septik şok nedeniyle kaybedilmiştir.

Tartışma: EM hastalık nadir bir fenomendir ve sıklıkla kemik iliği tutulumu da eşlik etmektedir. Konsolidasyonda kullanılan YDS nedeniyle BOS tutulumu sık olmasa da monositik komponent varlığı, artmış LDH düzeyi, CD56 ekspresyonu, hiperlökostaz, FLT-3 varlığı ve 11 ile 16. kromozom anormallikleri ile kompleks karyotipi bu olasılığı artırabilir [Holmes R. et al, 1985]. Vakamızda lökostaz ile başvuru, monositik komponent ve FLT-3 ITD mutasyonu mevcuttu.

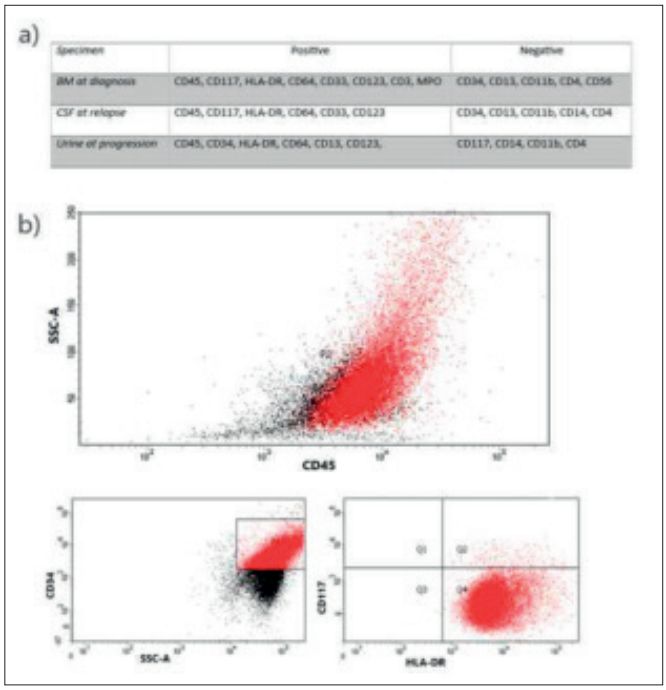
İdrarda blast varlığı da oldukça nadirdir. AML tanısı olan bir hastada piyüri varlığı akla getirilmediğinde sıradan enfeksiyonlar ile ilişkilendirilip tanı atlanabilir. Lieratürde ağrısız hematüri ile prezente olan yalnızca 1 vaka vardır [McCroskey Z et al, 2013]. Diğer hematolojik malignitelerin idrar tutulumuna bakıldığında ise büyük anaplastik lenfoma [Tanaka T et al. 1993], T-granüler lenfositik lösemi [Christopoulos PD et al. 2009], mesanenin Burkitt lenfoma ve diffüz büyük B hücreli lenfoma tutulumları [Fujiwara H et al. 2009],[Jiménez-Hernández M et al. 2012] ve böbreğin post transplant lenfoproliferatif hastalığı sayılabilir [AbdullGaffar B et al. 2010]. Vakamızda idrar sondasındaki 3 litre idrar santrifüj edilerek akış sitometri ile blast varlığı tespit edilmiştir. Literatürdeki bir vakada AML vasküler ve sinir tutulumu ile mesane retansiyonuna neden olmuştur [Barik S et al. 2014]. Vakamızda da sinir tutulumu bir neden olabilse de lökosit sayısının normal oluşu bu ihtimalden uzaklaştırmıştır. İlginç bir diğer nokta da BOS ile idrardaki blastların immünfenotipik özelliklerinin farklı oluşudur. AML relapslarında bu tür immunolojik değişikliklerin olduğu bilinmektedir.

Blastüri AML'nin oldukça nadir bir prezentasyonudur. Piyüri nedenleri arasında bu fenomenin de olabileceği akıldan çıkarılmamalıdır.

Anahtar Kelimeler: blastüri, ekstramedüller lösemi, akış sitometrisi



Şekil 1. A,B,C,D. Bilateral renal ekstramedüller lezyonların görüldüğü tomografi görüntüleri.



Şekil 2. a. Tanı öncesi ve nüks sırasında kemik iliği idrar ve BOS örneklerinin taşıdığı etiketler. 2b. İdrarın akış sitometrik analizi.

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-81 Referans Numarası: 252

LÖSEMİK PREZENTASYONLU FOLİKÜLER LENFOMA OLGUSU

Mustafa Akıncı[1], Dilek Keskin[2], Can Özlü[2], Aysun Gönderen[2], Çiğdem Özdemir[3]

[1]Ksbü Evliya Çelebi Eğitim Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı
[2]Ksbü Evliya Çelebi Eğitim Araştırma Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı
[3]Afsü Patoloji Anabilim Dalı

Giriş: Dünya Sağlık Örgütü sınıflamasında B hücreli neoplazmlar başlığı altında incelenen indolen lenfomalar batı dünyasındaki tüm lenfomaların yaklaşık üçte birini teşkil eder. Foliküler lenfomalar (FL) ise bu grup lenfomaların en büyük kategorisi olup tüm Non-Hodgkin lenfomaların %22'sini oluşturmaktadır. Foliküler lenfoma en sık olarak yaşamın altıncı ve yedinci dekadlarında görülür. Gerek yaygın lenf nodu ve gerekse ekstranodal tutulumla birlikte yaklaşık %40-70 oranında olguda kemik iliği tutulumu da olmasına karşın hastaların büyük bölümü tanı sırasında lenfositoza sahip değildir. Tam olarak insidans bilinmesede farklı serilerde lösemik tutulumun %4-23 oranında olduğu bildirilmektedir. Biz tarafımıza masife yakın splenomegali ve lökositoz, anemi, trombositopeni ile refere edilen ve lösemik gelişli FL olgusunu sunmayı amaçladık.

Olgu: Bilinen kronik hastalık öyküsü olmayan 44 yaş erkek hasta sol yanda baskı, şişlik hissi ile gittiği Dahiliye polikliniğinden masif splenomegali saptanması üzerine Hematoloji polikliniğine yönlendirilmişti. B semptomları olup bilateral inguinal, aksiller ve servikal palpabl multipl 1-2 cm ağrısız lenf nodları ve kot altında 10 cm e ulaşan splenomegali saptandı. Olgunun laboratuvar sonuçları Tablo 1 de gösterilmiştir. Lenfositik lökositozu olan olgunun periferik yaymasında %70 oranında olgun lenfositten hafif iri nükleer çentiklenmenin olduğu buttock cell yapısında lenfoid hücreler saptandı (Şekil 1). Bu bulgular ile gönderilen flow sitometrik incelemede FL'yi doğrular nitelikte sonuç alındı (Şekil 2). İnguinal lenf nodu eksizyonel biyopsi grad 1 FL ile uyumlu bulundu. Periferik kandan gönderilen t(14;18) FISH %50 oranında yakalandı. PET-BT'de servikal, aksiller, mediastinal, batın ve inguinal istasyonlarda düşük FDG tutulumlu yaygın lenf nodu tutulumu, dalakta ve kemik iliğinde tutulumu destekler düşük FDG tutulumu görüldü. B semptomları olmasına rağmen olgunun daha evvel eline gelen lenf nodu olmaması ve PET-BT'de yüksek FDG tutulumunun olmaması hastada Richter transformasyonundan uzaklaştırdı. Olgu evre 4 FL olup, FLIPI skoru 3 saptandı. Gelf kriterlerini karşılayan B semptomlarının varlığı, semptomatik organomegali, kemik iliği yetersizliği bulguları nedeni ile düşük grad FL olmasına rağmen kemoimmunoterapi başlanmasına karar verildi. R-CHOP rejimi başlandı. Hala tedavisi sürmektedir.

Tartışma: Foliküler lenfomanın lösemik başlangıçla gelmesi nadir bir klinik antitedir. Kan sayımında lenfositoz varlığı, splenomegali olması akla gelmesini sağlayabilir. Periferik yaymada çentikli nukleer yapı tanı koymada yol gösterici olup flow sitometrik olarak konfirme edilmesi ve sayısal olarak lösemik değerlere ulaşması beklenmektedir. Sayısal olarak FL hücrelerinin 5000/ mm3 üzerinde olması gerekmektedir. Olgumuzda periferik kanda FL hücreleri 11.000/ mm3 civarında idi. Vaka serilerinde lenfositoz yokken de lösemik tutulumun olabileceği söylenmektedir. Önemli olan izinin sürülmesidir. Litetatürde daha ziyade 60 yaş üstü vakalar bildirilmiştir. Olgumuz 44 yaşında tanı almıştır. Bu yönü ile erken yaşta görülmesi bir diğer farklı unsurudur. Lösemik olguların daha düşük grad FL olmaları beklenen bir tablodur. Bu durum bizim olgumuz için de geçerlidir. Hangi olguların daha agresif gideceğine dair TP53 mutasyonu yol gösterici olabilir. Olgumuzun henüz TP53 mutasyon durumu sonuçlanmamıştır. Tedavide R-CHOP tercih edilmekte olup olgumuza da R-CHOP rejimi başlanmıştır.

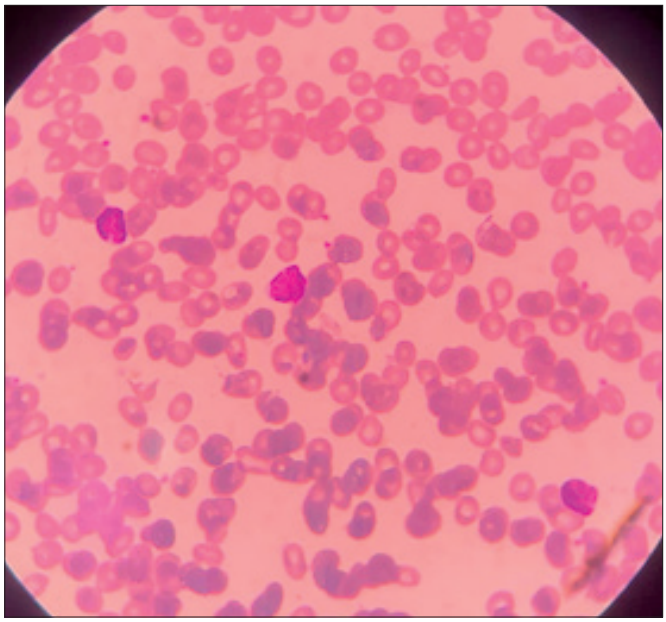
Anahtar Kelimeler: lösemi, foliküler lenfoma, buttock cell

Kaynaklar

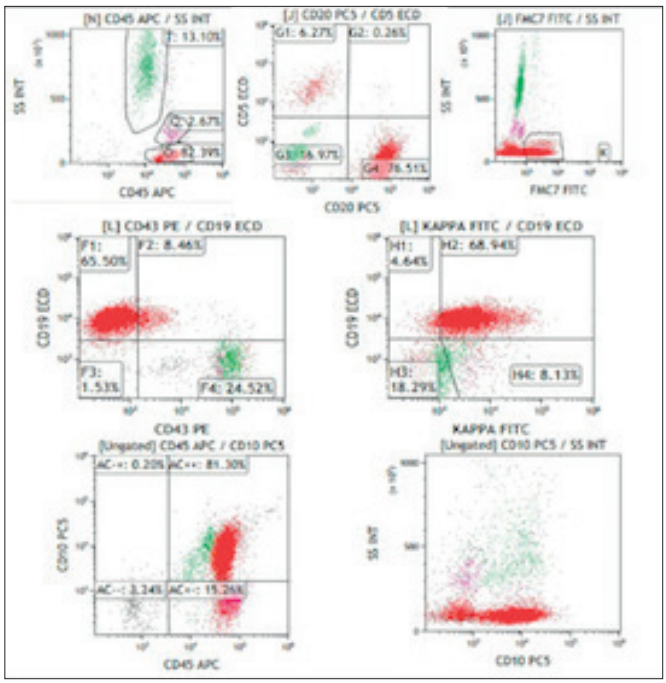
1. Brady E. Beltran, et al. Follicular lymphoma with leukemic phase at diagnosis: An aggressive disease. Report of seven cases and review of the literature, Leuk Res. 2013 Sep; 37(9): 1116–1119
2. Makoto Kodaira, et al. Leukemic Presentation Is Predictive Indicator for Relapse for Patients with Follicular Lymphoma Treated with Rituximab Containing Initial Therapy, Blood (2009) 114 (22): 4763
3. Chadi Al-nawakil et al. Leukemic phase of follicular lymphomas: an atypical presentation, Leukemia & Lymphoma, August 2011; 52(8): 1504–1508

Tablo 1. Hastanın laboratuvar sonuçları

WBC	15430/mm3
Lenfosit	12300/mm3
Hgb	10.2 gr/dL
Hct	31,00%
Plt	89 bin/mm3
LDH	265 IU/L
Beta 2 MG	2950 ng/mL
CRP	5 pg/mL
Kreatinin	0.75 mg/dL
AST/ALt	22/24 IU/L
GGT/ALP	32/80 IU/L
A1b/T.prot	3.7/6.2 gr/dL
HbS Ag	Negatif
Anti Hbs	Negatif
Anti HCV	Negatif
Anti HIV	Negatif



Şekil 1. Periferik yaymada görünen buttock cell



Şekil 2. Periferik kan flow sitometrik değerlendirmesi

Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

P-82 Referans Numarası: 376

ENGRAFTMAN YETERSİZLİĞİNDE KURTARMA TEDAVİSİ OLARAK HAPLOİDENTİK NAKİL: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Mebrure Burçak Yüzbaşıoğlu[2], Tuğrul Elverdi[1], Selin Küçükyurt Kaya[1], Abdülkadir Erçalışkan[1], Tuba Özkan[1], Damla Ortaboz[1], Umut Yılmaz[1], Ayşe Salihoğlu[1], Ahmet Emre Eşkazan[1], Muhlis Cem Ar[1], Teoman Soysal[1]

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

Giriş: Allogeneik kök hücre naklinde greft yetersizliği nadir(%5,5) ve mortal bir komplikasyondur.[1,2] Nakil öncesi hastalık durumu, HLA ve ABO uyumsuzluğu, hazırlık rejimi, T hücre tükenmesi ve kök hücre miktarı bilinen risk faktörleridir. [3] Ağır greft yetersizliğinde sağkalım için tek seçenek yeniden nakildir. Greft yetersizliğinde en hızlı ve uygulanabilir tedavinin, haploidentik nakili takiben yüksek doz siklofosfamid olduğunu gösteren çalışmalar vardır [4,5].

Metod: Merkezimizde yapılan iki haploidentik kurtarma nakli hastane sistemi ve hasta dosyaları üzerinden tarandı.

Olgu 1: 55 yaş erkek, batın içi, mediasten, akciğer, nazofarenkste kitleler saptanması ile yapılan biyopside agresif B hücreli lenfoma (germinal merkez benzeri fenotip) saptandı. 2 kurs *R-CODOX-M* /. *R-IVAC* sonrası hastalık progresyonu izlendi. 3 kurs R-ICE ile tam yanıt görüldü. Tedavi sonrası pansitopenik seyretti, kemik iliğinde lenfoma tutulumu yoktu, displazi bulguları olup MDS tanısıyla kök hücre nakli kararı verildi. Akrabadışı tam uyumlu donörden FLU-MEL rejimi ile nakil yapıldı(6,63x10^6/kg CD34+hücre). Kapiller kaçış sendromu nedeniyle 1 mg/kg prednol verildi. +18. günde pansitopenikti, engraftman yetersizliği şüphesi ile kemik iliği biyopsisi yapıldı. 1.ayda periferik kanda tam donör kimerizmi görüldü. 39. günde DLI yapıldı(4,2x10^6 CD34+hücre). Hasta DLI sonrası da pansitopenikti, biyopsi hiposelülerdi. Eltrombopage yanıt yoktu. Santral kateter ve periferik kanda VRE üremesi olan hasta geniş antibiyoterapi almaktaydı. Hastaya FLU-MEL rejimi ile haploidentik nakil hazırlığı yapılmakta iken + 58.günde, tedavi planının -1.gününde septik şok nedeniyle hasta kaybedildi.

Olgu 2: 49 yaş kadın, AML tanılı. 3+7 protokolünde sitarabin ve idarubicin sonrası kemik iliği remisyonda değildi, FLAG-IDA ile devam edildi. Tedavi sonrası kemik iliği yine remisyonda değildi, FLT-3 pozitif saptandı, venetoklaks, midostaurin ve azasitidin ile devam edildi. 2 kurs sonrası yapılan biyopside remisyon izlendi, FLU-BU rejimi ile tam uyumlu akrabadışı donörden kök hücre nakli yapıldı(5,95x10^6/kg CD34+hücre) +30.günde pansitopenikti, kemik iliği hiposelülerdi. Periferik kanda tam donör kimerizmi görüldü. Santral katater ve periferik kanda VRE üremesi oldu, geniş antibiyoterapi aldı. GIS ve cilt GvHH nedeniyle prednol+ruksolitinib+budesonid verildi. Eltrombopage yanıt alınamadı. Engraftman yetersizliği ile +96.günde 5/10 uyumlu vericiden TREO-FLU rejimi ile kurtarma nakli yapıldı 4. günde septik şok ile hasta kaybedildi.

Tartışma: Allogeneik kök hücre nakli sonrası ağır graft yetersizliğinde kurtarıcı ikinci allojeneik nakil tek tedavi seçeneği ve hayat kurtarıcı bir seçenektir; bununla birlikte burda her iki vaka ölümle sonuçlanmıştır. 21.günde kan değerleri yükselmeyip kemik iliğinde hematopoietik odak görülmediğinde gecikmeden erken nakil planı önemlidir. GvHH varlığı veya kimerizmin tam olması greft yetersizliğinin tedavi edilmesini geciktirmemelidir, bu vakalarda görüldüğü üzere geçici G-CSF'e lökosit yanıtı veya ağır pansitopenide eltrombopage yanıt beklemek ölümcül enfeksiyöz komplikasyonlara yol açabilir. DLI değil, CD34 ten zengin stem cell boost tercih edilmelidir. İkinci nakilde, aynı DLI da olduğu gibi, GvHH profilaksisinin nasıl olacağı tartışmalıdır. Hazırlık rejiminde bir tür ATG alan hastalara alternatif ATG veya haploidentik nakilde olduğu üzere post-Cy uygulamak mümkündür, fakat kısa süre içinde 2. nakilin yüksek VOD riski taşıdığı unutulmamalı ve hazırlık rejimi ve GvHH profilaksisi planlanırken göz önünde bulundurulmalıdır. Graft yetersizliğiyle sonuçlanan akraba dışı nakillerde, hızlı ulaşım ve çabuk temin edilebilmesi sebebiyle haploidentik donörün kullanılması uygun ve başarılı bulunmuştur. Kök hücre kaynağı, engraftmanın hızlı olmasını sağlamak üzere periferik kök hücre olarak seçilmeli ve uygun GvHH profilaksisi planlanmalıdır. Greft yetersizliğinden emin olmak ve hızlı tedavi kararını vermek en önemli adım olduğu sonucu çıkarılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Hematopoetik kök hücre nakli, Engraftman, Greft yetersizliği, haploidentik nakil

Kaynaklar

1. Olsson, R., Remberger, M., Schaffer, M. et al. Graft failure in the modern era of allogeneic hematopoietic SCT. Bone Marrow Transplant 48, 537–543 (2013).
2. Rondón G, Saliba RM, Khouri I, Giralt S, Chan K, Jabbour E, McMannis J, Champlin R, Shpall E. Long-term follow-up of patients who experienced graft failure postallogeneic progenitor cell transplantation. Results of a single institution analysis. Biol Blood Marrow Transplant. 2008 Aug;14(8):859-66.
3. Olsson, R., Logan, B., Chaudhury, S. et al. Primary graft failure after myeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation for hematologic malignancies. Leukemia 29, 1754–1762 (2015).
4. Juan Montoro, Jaime Sanz, Guillermo F. Sanz & Miguel A. Sanz (2016) Advances in haploidentical stem cell transplantation for hematologic malignancies, Leukemia & Lymphoma, 57:8, 1766-1775.
5. Pagliuca, S., Legendre, H., Morin, S. et al. Success of haploidentical hematopoietic stem cells transplantation in the treatment of graft failure. Ann Hematol 95, 353–354 (2016).

Tablo 1.

		Olgu 1	*Olgu 2*
Cinsiyet		E	K
Tanı		DBBHL	AML
Yaş		55	49
Kan grubu		A Rh+	B Rh+
Allogeneik nakil	Hazırlık rejimi	FLU-MEL	FLU-BU-TT
	Donör	Tam Uyumlu Akraba Dışı	Tam Uyumlu Akraba Dışı
	Donör kan grubu	A Rh+	A Rh+
	Donör cinsiyeti	E	K
	Kaynak	Periferik Kan	Periferik Kan
	CD34 hücre sayısı	6,63x10^6/kg	5,95x10^6/kg
	GvHH profilaksisi	ATG, CYC-A, MTX, MMF	ATG, CYC-A, MTX
	Sonuç	Yetersiz	Yetersiz
Haploidentik kurtarma nakli	Gün	56	96
	Hazırlık rejimi	Fludarabin-melfalan	Fludarabin-treosulfan
	Donör	Haploidentik-oğul	Haploidentik-oğul
	Kaynak	Periferik Kan	Periferik Kan
	Engraftman	Hayır	Hayır

Çalışmaya dahil edilen hastalarda proflaksi kullanım oranı %30 (6)'du. Proflaksi kullanılan hastaların %50'si (3) orta ve diğer %50'si (3) ağır formdaydı. Proflaksi kullanılan hastalarda ortalama tanı yaşı 2,32 (±2,34) ortalama proflaksi başlama yaşı 7,38 (±7,68)'di. Proflkasi kullanılan hastalarda ortalama faktör düzeyi 0,94 (±0,65)'tü. Proflaksi kullanılan hastalarda yıllık ortalama kanama sayısı 4,2 (±3,18)'den 2'ye (±1,41) düşmüştür. Proflaksi ile yıllık kanama sayılarında ortaya çıkan bu düşüş istatiksel olarak anlamlıdır (p:0,013).

Tartışma: Farklı gruplar tarafından birçok profilaksi rejimi geliştirilmiştir. Bu rejimler sabit doz veya kişiye özel profilaksi rejimleri olarak ikiye ayrılır. Küçük çocuklarda profilaksi başlatmak uzun vadeli eklem sağlığı ve hedef eklem gelişiminin önlenmesi için faydalıdır. Küçük çocuklarda hemen yüksek doz profilaksiye başlamaktan uzaklaşıldı. Genç yaşta tekrarlayan kanamalar geçiren ve eklem hasarı (hedef eklemler) gelişen hemofili hastalarının, kanamayı önlemek için genellikle çok daha yüksek faktör seviyelerine ihtiyaç duyacağı kaydedilmiştir.

Birçok ergen (13-17 yaş) ve genç yetişkin (18-30 yaş) hemofili profilaksiye uyumun optimalin altında olduğu bulunmuştur. Bizim çalışmamızda ortalama proflaksi başlama yaşı 7,38 (±7,68) olmasının nedeni iki hastamızın şehir merkezinden uzakta ikamet ediyor olması, sosyal ve ekonomik nedenlerle hastaneye geç başvurmasıydı. Hastalarımızdan sadece 2 tanesinde hedef eklem gelişmiştir. Hedef eklem gelişen hastalarımızdan biri ergenlik dönemindeydi, proflaksiyi kendisi uygulamaya başladığı ve tedaviye uyumunun bozulduğu bir dönemdi.

Anahtar Kelimeler: Hemofili, Hemofili B, proflaksi, hedef eklem

Kaynaklar

1. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition, 2020
2. Protocols for the treatment of hemophilia and von Willebrand disease. Third Edition 2008 (Treatment of Hemophilia Monographs).
3. Hemofili Tanı ve Tedavi Klavuzu, Türk Hematoloji Derneği 2011

■ Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları

P-83 Referans Numarası: 401

HEMOFİLİ B: TEK MERKEZ DENEYİMİ

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

[1]Neü Meram Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı
[2]Karatay Ün Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Giriş: Hemofili nadir görülen X'e bağlı geçen konjenital bir kanama bozukluğudur. Koagülasyon factör IX eksikliği Hemofili B olarak adlandırılır. Faktör 9 daki eksiklik, pıhtılaşma faktörü genindeki patojenik varyant sonucudur. Hemofili B Hemofili A ya göre daha nadir görülür. Tüm Hemofili vakalarının %15-20'sini oluşturur. Anneden gelen X kromozomuna bağlı kalıtıldığı için genellikle sadece erkeklerde görülür. Hemofili kadın oldukça nadirdir. Şiddetli hemofilinin önemli bir göstergesi, erken yaşlardaki eklem kanamasıdır. Klinik olarak kolay morarma, eklem kas yada yumuşak dokuya kolay kanama, travma veya ameliyat sonrası aşırı kanama gibi klinik bulgu verir. Hemofilide kanama belirtilerinin şiddeti genellikle pıhtılaşma faktörü eksikliğinin derecesi ile ilişkilidir. Faktör aktivitesi < %1 olan hastalar ağır hemofili, %1-5 olanlar orta hemofili, > %5 olanlar hafif hemofili kliniği gösterirler. Özellikle ağır hemofili hastalarında eksik olan faktörün mümkünse profilaktik tedaviyle, değil ise zamanında ve yeterli dozda uygulanması kalıcı eklem sakatlıklarını önleyecek veya en aza indirecektir.

Amaç: Çalışmamızın amacı, Hemofili B tanılı hastalarımızın, proflaksi, kanama ve cerrahi tedavi süreçlerinin değerlendirilmesidir.

Yöntem: NEÜ Meram Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Bölümü'nde takip edilen Hemofili B tanılı hastaların, hastalarının ağırlık dereceleri, proflaksi alıp almamaları, proflaksi dozları ve cerrahi uygulananlardaki tedavi süreçleri değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya kliniğimizde takip ve tedavisi devam eden 20 hemofili B hastası dahil edildi. Dahil edilen hastaların ortalama tanı yaşı 4,3 (±3,31)'di. Hastaların %55'inde (11) aile öyküsünde hemofili B vardı. Çalışmamızda akraba evliliği oranı %25 (5) olarak bulundu. Hastaların %55'i (11) hafif form, %30'u (6)orta form ve %15'i (3) ağır formdaydı. Hastalarda ortalama faktör düzeyi 8,7 (±11,29)'di. Serimizde en sık başvuru semptomu %20 görülme oranı ile hemartrozdu. Bu çalışmada yer alan hastaların %95'ine (19) sünnet yapılmıştı.

■ İnfeksiyon ve Destek Tedaviler

P-84 Referans Numarası: 45

COVID-19 BİLMECESİ: "YETİŞKİNLERDE ÇOKLU SİSTEM İNFLAMATUAR SENDROMU" (MIS-A) ÖNGÖRÜLEBİLİR Mİ?

İstemi Serin[1], Murat Günaltılı[3], Nagehan Didem Sarı[2], Ayşe Karakılıç[3], Begüm Güleşir[3], Beyza Kal Kolik[3], Gülnihal Çevik[3], Hilal Sungurlu[3], Melike Keskin[3], Muhammed Baltık[3], Onurhan Çakmak[3], Tahir Alper Cinli[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

Giriş: Şiddetli inflamasyon ve bir veya daha fazla ekstrapulmoner organ disfonksiyonunu kapsayan klinik tablo, şiddetli koronavirüs hastalığı-2019'da (COVID-19) "yetişkinlerde multisistem inflamatuar sendrom" (MIS-A) olarak tanımlanmaktadır. Çalışmamızda, LDH/lenfosit oranının (LLO) MIS-A gelişimine etkisini belirlemeyi amaçladık.

Yöntemler: 2333 hastanın verileri geriye dönük olarak analiz edildi.

Bulgular: MIS-A oranı %9,9 ve MIS-A'ya bağlı mortalite %35,3 olarak bulundu. 0.24'ün üzerindeki LLO seviyesinin, %70 duyarlılık ve %65.2 özgüllük ile MIS-A gelişimini öngördüğü bulundu. LLO düzeyi 0.24'ün üzerinde olanlarda MIS-A gelişme riski, 0.24 ve altında olanlara göre 3.64 kat daha fazla bulundu. MIS-A'lı hastalarda 0,32'nin üzerindeki LLO düzeyi, %78 duyarlılık ve %70 özgüllük ile mortaliteyi öngörmektedir.

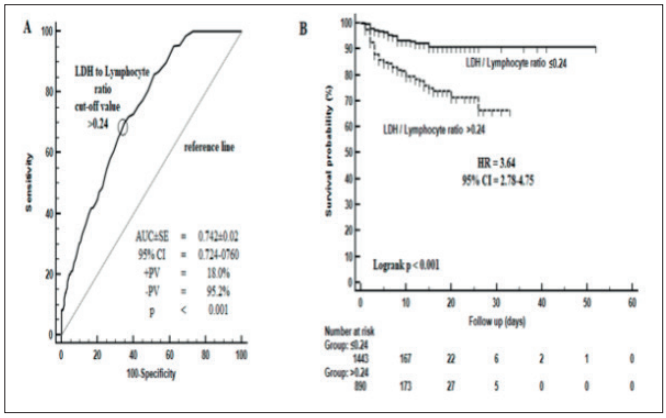
Sonuç: Yüksek duyarlılık ve özgüllük ile MIS-A'nın pratik bir oranda erken tespiti yeni çalışmalar açısından oldukça önemlidir.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, erişkinlerde multisistem inflamatuar sendrom (MIS-A), mortalite, prognoz

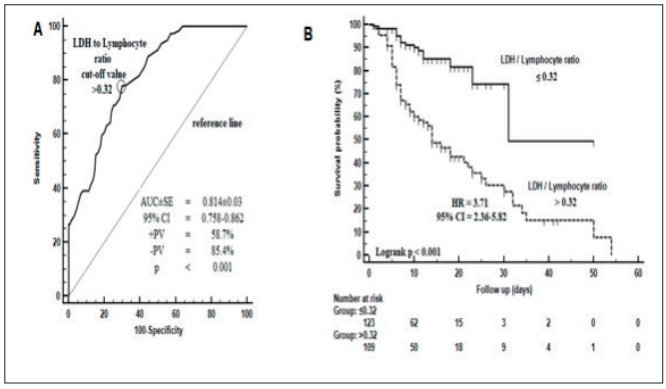
Kaynaklar

1. Dhama K, Khan S, Tiwari R, Sircar S, Bhat S, Malik YS et al. Coronavirus Disease 2019-COVID-19. Clin Microbiol Rev. 2020 Jun 24;33(4):e00028-20. doi: 10.1128/CMR.00028-20. 2. https://covid19.who.int.

2. Xu YH, Dong JH, An WM, Lv XY, Yin XP, Zhang JZ et al. Clinical and computed tomographic imaging features of novel coronavirus pneumonia caused by SARS-CoV-2. J Infect. 2020 Apr;80(4):394-400. doi: 10.1016/j.jinf.2020.02.017.
3. Centers for Disease Control and Prevention. People Who Are at Higher Risk for Severe Ill-ness. 2020; https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need- extra-precautions/people-at-higher-risk.html. Accessed April 8, 2020.
4. Tabata S, Imai K, Kawano S, Ikeda M, Kodama T, Miyoshi K et al. Clinical characteristics of COVID-19 in 104 people with SARS-CoV-2 infection on the Diamond Princess cruise ship: a retrospective analysis. Lancet Infect Dis. 2020 Sep;20(9):1043-1050. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30482-5. Epub 2020 Jun 12. PMID: 32539988; PMCID: PMC7292609.



Şekil 1. LLO'nun MIS-A göstergesi olarak etkinliği



Şekil 2. LLO'nun mortalite açısından etkinliği

İnfeksiyon ve Destek Tedaviler

P-85 Referans Numarası: 120

SCHİSTOSOMİASİS SEROPOZİTİVİTESİNİN EŞLİK ETTİĞİ VE HEMOFAGOSİTOZ EŞLİK EDEN BİR VİSERAL LEİSHMANİASİS OLGUSU

Mustafa Yıldırım[1], İstemi Serin[2], Nagehan Didem Sarı[1], Gamze Durmaz[1], Tahir Alper Cinli[2], Hasan Göze[2], Osman Yokuş[2]

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

Giriş: Leishmania hücre içi parazitlerdir. Bu parazitler, enfekte bir dişi kum sineğinin ısırması yoluyla hayvandan insana veya insandan insana bulaşır. Coğrafi bölgelere bağlı olarak, birçok farklı tür insanları enfekte edebilir ve kutanöz, mukokutanöz ve diffüz kutanözden viserale kadar çeşitli hastalıklara neden olabilir. L. donovani kompleksindeki parazitler, çoğu viseral leishmaniasis (VL) vakasının etiyojisinde yer alır. VL, latent enfeksiyondan uzun süreli yüksek ateş, kilo kaybı, hepatomegali, splenomegali, pansitopeni ve hipergamaglobulinemi ile birlikte klasik VL'ye kadar değişen bir dizi semptom ve bulgu ile kendini gösterir. VL, kalaazar olarak da bilinir. VL de hayatı tehdit eden aşırı immün aktivasyon sendromu olan hemofagositik lenfohistiyositozun (HLH) enfeksiyöz nedenleri arasındadır. Bu olguda Nijer'den Türkiye'ye gelen hemofagositozlu ve şistozomiyazis seropozitifliğinin eşlik ettiği bir VL olgusu sunulmaktadır.

Vaka: Nijer'de yaşayan 36 yaşında erkek hasta, 1 hafta önce başlayan karın ağrısı, iştahsızlık, halsizlik ve ateş şikayetleri ile hastanemize başvurdu. Hastanın son 1 yılda yaklaşık 10 kilo verdiği ve uzun süredir karın ağrısı şikayetlerinin olduğu öğrenildi. Ateşi 39 C, arter kan basıncı 100/60 mmHg, nabzı 100/dk, solunum sayısı 16/dk idi. Traube kapalıydı. Dalak, kosta kavsi altında 10 cm, sert ve ağrılı olarak palpe edildi. İlk laboratuvar testleri: WBC 19,55x 109/L, HGB 8,9 g/dL, HCT %26, PLT 83x109/L, kreatinin 0,59 mg/dL, AST 84.7 U/L, ALT 36.3 U/L, LDH 831 U/L, direkt bilirubin 0.92 mg/dL, toplam bilirubin 2.2 mg/dL, ferritin >2000 µg/L, CRP 150 mg/L, prokalsitonin 0,34 ng/mL ve INR 1.2. Karın bilgisayarlı tomografisinde dalağın uzun ekseninin 200 mm olduğu, pelvise uzandığı ve sol böbreğe hafif bası yaptığı görüldü (Şekil 1). Viral hepatit, insan immün yetmezlik virüsü ve brusella için yapılan serolojik testler negatifti. EBV VCA IgG ve CMV IgG testleri pozitifti. Sıtma şüphesi için yapılan kalın damla ve ince smear preparatlarında parazite rastlanmadı. Plasmodium hızlı antijen testi negatifti. Kan kültürü alındıktan sonra hastaya ampirik olarak seftriakson 2 gr iv/gün ve doksisiklin 200 mg po/gün başlandı. Yatışının 2. gününde yapılan kemik iliği aspirasyon biyopsisinde Leishmania parazitlerinin amastigot formları ve hemofagositoz saptandı (Şekil 2). Hastaya viseral leishmaniasis tanısı konuldu ve lipozomal amfoterisin B 3 mg/kg günlük IV başlandı. Eşlik eden hemofagositoz nedeniyle tedaviye deksametazon 10mg/m^2/gün eklendi. Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Referans Laboratuvarlarına gönderilen serum örneğinde Schistosoma dolaylı hemaglütinasyon (IHA) testi 1/640 titrede pozitif bulundu. Coxiella burnetii, Rickettsia spp, Borrelia burgdorferi ve Babesia spp için serolojik testler negatifti. Ayrıca Leishmania spp IgG IFAT testi negatifti. Kan kültüründe mikroorganizma üremedi. İdrar ve dışkı örneklerinde 3 gün boyunca yapılan tarama testlerinde Schistosoma yumurtasına rastlanmadı. Tedavinin 3. gününde hastanın ateşi düştü, karın ağrısı ve yorgunluk şikayetleri geriledi, trombositopeni düzeldi. Seftriakson ve doksisiklin tedavisi 10. günde kesildi. 15. gün çekilen USG'de dalak boyutu uzun eksende 165 mm, karaciğer boyutu 174 mm idi. Lipozomal amfoterisin B, toplam 21 mg/kg doz için 1 - 5, 14 ve 21. günlerde 3 mg/kg olarak verildi. Hemofagositoz nedeniyle başlanan deksametazon dozu 14. günden itibaren 5 mg/m^2/gün'e düşürüldü ve sonraki günlerde kesilmesi planlandı.

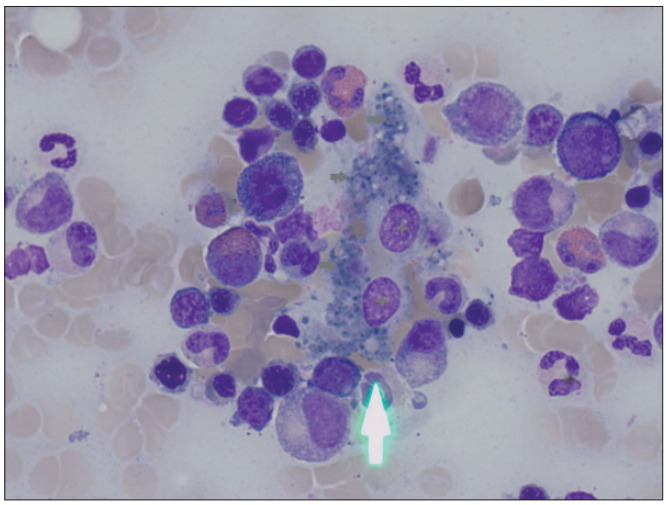
Tartışma ve Sonuç: Sonuç olarak, tedavi edilmediği takdirde ölümcül olabilen VL, benzer bulgularla (yüksek ateş, anemi ve splenomegali vb.) şistozomiyaz gibi paraziter hastalıklarla karıştırılabilir. Serolojik testler yanıltıcı olabilir. Gerektiğinde kemik iliği aspirasyonu gibi invaziv işlemlerden kaçınılmamalıdır. Viseral leishmaniasisli hastalar, hemofagositik sendrom açısından dikkatle araştırılmalıdır. HLH'nin erken tanı ve tedavisi açısından olgumuz çok önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Hemofagositoz, pansitopeni, splenomegali, viseral leismaniasis

Kaynaklar

1. Murray PR. Rosenthal KS, Pfaller MA. 2021. Chapter 73. Blood and Tissue Protozoa, p 729-749. In Medical Microbiology, 9th ed. Elsevier, Philadelphia, PA.
2. Naomi E. Aronson, Nathanial K. Copeland, and Alan J. Magill. Leishmania Species: Visceral (Kala-Azar), Cutaneous, and Mucosal Leishmaniasis. In Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases; 9th ed; Elsevier: Philadelphia, PA, USA, 2020; pp. 3321–3339.
3. WHO: Programmes: Leishmaniasis https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ leishmaniasis Accessed August 9, 2021.
4. Diamantidis M D, Palioura A, Ioannou M, Tsangalas E, Karakousis Sr. K. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis as a Manifestation of Underlying Visceral Leishmaniasis. Cureus 12(12): e11911. DOI 10.7759/cureus.11911.
5. Kone AK, Niare DS, Piarroux M, Izri A, Marty P, Laurens MB et al. Visceral Leishmaniasis in West Africa: Clinical Characteristics, Vectors, and Reservoirs. Journal of Parasitology Research Volume 2019, Article ID 9282690, 8 pages https://doi.org/10.1155/2019/9282690.

Şekil 1. Bilgisayarlı Tomografide Splenomegali



Şekil 2. Kemik İliği Aspiratında Leismania Amastigotları ve Eşlik Eden Hemofagositoz

Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-86 Referans Numarası: 123

TEK ODAK TUTULUM: DİFFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMA VE ENDOMETRİOİD TİP ADENOKARSİNOM

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

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi

Giriş: Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma (DBBHL) en sık görülen Non-Hodgkin Lenfoma çeşididir. DBBHL ekstranodal yerleşim sık görülmekle birlikte en sık gastrointestinal yerleşim görülmektedir[1-4]. Serviks, kadın genital sistemi içinde en sık olarak bir lenfomadan etkilenen bölge olarak tanımlanmıştır[2, 5]. Fox ve arkadaşlarının[6] yaptığı tanımlamada primer genital bölge lenfoma tanısı için gereken kriterler şunları içermektedir: 1.) İlk tanı anında hastalığın sadece uterus tutulumunun olması, 2.) Tam kan sayımında tanımlanabilir lösemi olmaması, 3.) Vücudun diğer bölgelerinde hastalık tutulumu olmaması ve 4.) İkincil bir tutulum bölgesinin belirlenmesi ile ilk tümör bölgesinin belirlenmesi arasında birkaç aylık bir süre geçmelidir[2, 3, 6].

Endometriyal karsinom, kadın genital sisteminde en sık görülen malignitedir. Endometriyal kanser erken evrelerden itibaren semptomatik olması nedenli çoğu hasta iyi bir prognoza sahiptir[7] ancak histolojik tümör derecesine, miyometriyal invazyon derinliğine, servikal invazyon ve lenf nodu metastazlarına göre değişmektedir. Endometriyal kanserde evreleme, FIGO (Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu) sistemine dayalı olarak cerrahi-patolojiktir.

Kliniğimizde Total Abdominal Histerektomi ve Bilateral Salpingooferektomi (TAH-BSO) operasyonu sonrası serviks biyopsisinden Diffüz Büyük B hücreli Non-Hodgkin Lenfoma tanısı alan ve endometrium biyopsisinden Endometrioid tip Adenokarsinom tanısı alan olgumuzu sunduk.

Vaka: Vajinal kanama şikayeti olan 54 yaşındaki bayan hasta ilk olarak kadın doğum polikliniğine başvurdu. Koroner arter hastalığı olan hasta 15 yıldır menapozda ve 2 gebelik öyküsü mevcut. Kadın doğum hastalıkları tarafından değerlendirilen hastaya TAH-BSO operasyonu yapıldı. Patoloji sonucu Endometrioid tip Adenokarsinom ve serviks duvarında vasküler invazyon gösteren yüksek proliferasyona (Ki67 %60-70) sahip Diffüz Büyük B hücreli Non-Hodgkin Lenfoma olarak raporlandı. Hastanın tanı anında çalışılan laboratuvar değerlerinde Hb: 9.4mg/dl, lökosit: 7600/uL, nötrofil: 5200/uL, lenfosit: 1600/uL, trombosit: 245000/uL olarak geldi. Evreleme amaçlı çekilen PET-CT'de patolojik FDG tutulumu saptanmadı. Hasta izole serviks tutulumu olan Diffüz Büyük B Hücreli Non-Hodgkin Lenfoma Evre 1E, IPI: 1 puan olarak değerlendirildi. Medikal Onkoloji hastayı FIGO stage 1A Endometrioid tip Adenokarsinom olarak değerlendirildi. Hastaya 27.01.2021-24.02.2021 tarihleri arasında toplam 5 fraksiyon intrakaviter brakiterapi tedavisi verildi. Primer Servikal Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma tanısına yönelik CIRS-G skoru 8 puan olan hastaya Ritüksimab-Bendamustin tedavisi başlandı. 4 kurs tedavi sonrası yanıt değerlendirme amaçlı çekilen PET-CT'de tutulum izlenmedi. Hastaya toplamda 6 kurs Ritüksimab-Bendamustin tedavisi verildi. Tedavi sonrası yanıt değerlendirmek amaçlı çekilen PET-CT'de tutulum saptanmayan hasta remisyonda takip edilmektedir.

Sonuç: Primer endometriyal lenfomalar ve Endometriyal kanserler genellikle menopoz sonrası kadınlarda ortaya çıkmaktadır[3, 8]. Endometrioid tip Adenokarsinom sık görülen kadın genital bölge malignitesi iken, Primer Servikal Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma nadir görülen bir malignitedir. Her iki hastalık için de hastalığın evresine, hastanın performans durumuna ve ek komorbiditesine göre tedavi planlanması önerilmektedir. Primer Servikal Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma tedavisinde sistemik kemoterapi ve/veya radyoterapi verilebilmektedir. Hastamızın CIRS-G skoru yüksek olması nedenli yaşına ve komorbiditesine uygun Ritükimab-Bendamustin tedavi protokolü verdik. Endometrioid tip Adenokarsinom tedavisi evrelemeye göre cerrahi, brakiterapi-radyoterapi ve sistemik kemoterapi olarak değişmektedir. İki farklı malignitenin birlikte saptanması durumunda takip ve tedavide multidisipliner çalışılması gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Primer Servikal Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma, Endometrioid tip Adenokarsinom

Kaynaklar

1. Swerdlow, S.H., et al., WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Vol. 2. 2008: International agency for research on cancer Lyon, France.
2. Malempati, L.M., N. Nandan, and S. Babu, Case of extranodal non-hodgkins lymphoma involving the endometrium and the ovaries: a rare case report. Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol, 2017. 6(9): p. 4131-4134.
3. Yamamoto, Y., O. Chaki, and M. Nakayama, Two cases of non-Hodgkin's lymphoma involving the uterus. Gynecol Obstet (Sunnyvale), 2014. 4(213): p. 2161-0932.1000213.
4. Wadee, R., Diffuse large B-cell lymphoma of the endometrium: an unusual site for primary presentation. Southern African Journal of Gynaecological Oncology, 2019. 11(1): p. 11-14.
5. Kasai, M., et al., Two cases of uterine malignant lymphoma diagnosed by needle biopsy. Journal of Obstetrics and Gynaecology Research, 2015. 41(10): p. 1664-1668.

6. Fox, H. and J. More, Primary malignant lymphoma of the uterus. Journal of clinical pathology, 1965. 18(6): p. 723-728.
7. Ferlay, J., et al., GLOBOCAN 2012 v1. 0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11. International Agency for Research on Cancer, Lyon, France. 2013. Globocan Iarc Fr, 2015.
8. Prat, J., Prognostic parameters of endometrial carcinoma. Human pathology, 2004. 35(6): p. 649-662.

Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-87 Referans Numarası: 268

ORBİTA TUTULUMU İLE PREZENTE OLAN T LENFOBLASTİK LENFOMA

Ceyda Özçelik Şengöz, Merve Kestane, Emre Aksu, Osman Akıdan, Nergiz Erkut, Özlen Bektaş, Mehmet Sönmez

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı-trabzon

Lenfoblastik lenfoma (LBL) lenfoblastlardan kaynaklanan oldukça agresif bir lenfoma olup, hodgkin dışı lenfomaların %1-2'sini oluşturmaktadır. Erişkinlerde vakaların %90'ı T hücreli LBL (T-LBL) iken çocukluk çağında çoğunlukla B hücreli LBL izlenmektedir. Tanı genellikle yaygın organ tutulumuyla ileri evrelerde konulabilmektedir. Hastalarda başvuru esnasında genellikle plevral ve perikardial effüzyonun eşlik ettiği mediastinal bulky kitle izlenmekte olup, sıklıkla timus, testis ve over tutulumu da eşlik etmektedir. Vakaların %5-10'unda merkezi sinir sistemi (MSS) tutulumu mevcuttur. Tekli organ tutulumu ise oldukça nadir izlenmektedir. Bu vaka takdiminde nadir gözlenen orbita tutulumu ile seyreden T-LBL'li olgu sunuldu.

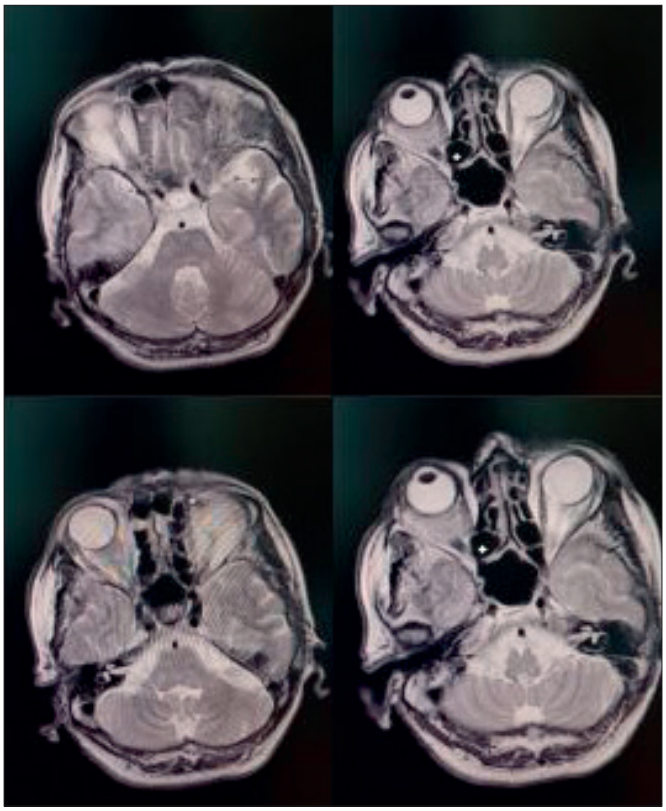
67 yaşında kadın hasta sağ gözde ağrı, içe bakma ve şişlik şikayetleri ile göz hastalıkları kliniğine başvuruyor. Yapılan manyetik rezonans (MR) görüntülemede sağ bulbus okuliyi ve optik siniri çevreleyen ve intrakonal alana uzanım gösteren ön arka çapı 24 mm yüksekliğinde 20 mm kitle saptanıyor (Şekil 1). Kitleden yapılan biyopside yağ dokuyu infiltre eden herhangi bir patern oluşturmayan dar sitoplazmalı yuvarlak oval nükleuslu nükleolleri seçilemeyen küçük lenfoid hücreler CD45 (+), CD34 (+), CD4 (+), CD43 (+) ve BCL-2 (+) olarak saptanıyor ve T-LBL olarak değerlendiriliyor. İleri tetkik ve tedavi için kliniğimize yatırılan hastanın Hb:11.1gr/dl, Lökosit: 5080 mm^3, Trombosit 153000/mm^3 idi ve diğer biyokimyasal parametrelerinde anomali yoktu. Kemik iliği biyopsisinde infiltrasyon saptanmadı (Şekil 2). Pozitron emisyon tomografide (PET-CT) retrobulber, nazofarenks, paravertebral, presternal ve presakral alanda non-hodgkin lenfoma tutulumu ile uyumlu FDG tutulumu izlendi (Şekil 3). Hastaya Hyper-CVAD tedavisi başlandı. 4 kür sonrası yapılan radyolojik değerlendirmede hastalığın tam kürde olduğu gözlendi ve tedaviye devam edilmesine karar verildi.

Sadece göz bulgularıyla prezente olan T-LBL oldukça nadir olarak izlenmektedir. Ancak oldukça agresif davranış gösteren T-LBL bu vakada olduğu gibi genellikle tanısal süreçte hızla progrese olabilmekte ve hastalığın evresi ilerleyebilmektedir. Tedavide MSS'ye geçebilen ilaçları içeren kombine kemoterapi planlanmalı, hastalığın tedaviye yanıt oranlarının oldukça iyi olmasına rağmen relaps oranlarının yüksek olduğuna dikkat edilmelidir. Uygun hastalarda ilk remisyonda relaps riskini azaltmak ve yanıt oranını artırmak amaçlı otolog kök hücre nakli yapılması uygun bir yaklaşımdır.

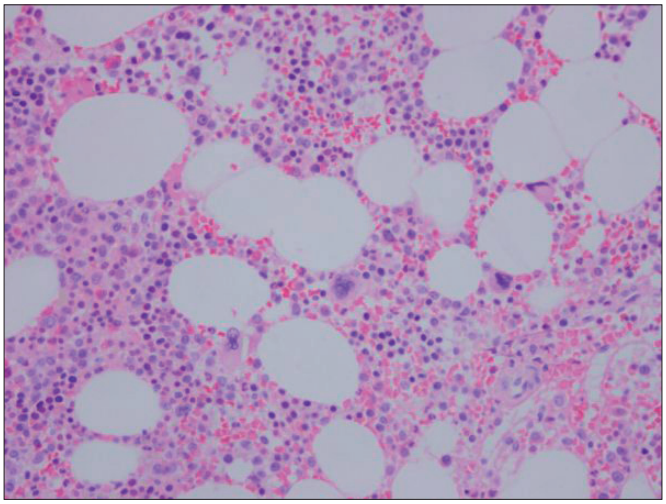
Anahtar Kelimeler: T lenfoblastik lenfoma, orbita tutulumu

Kaynaklar

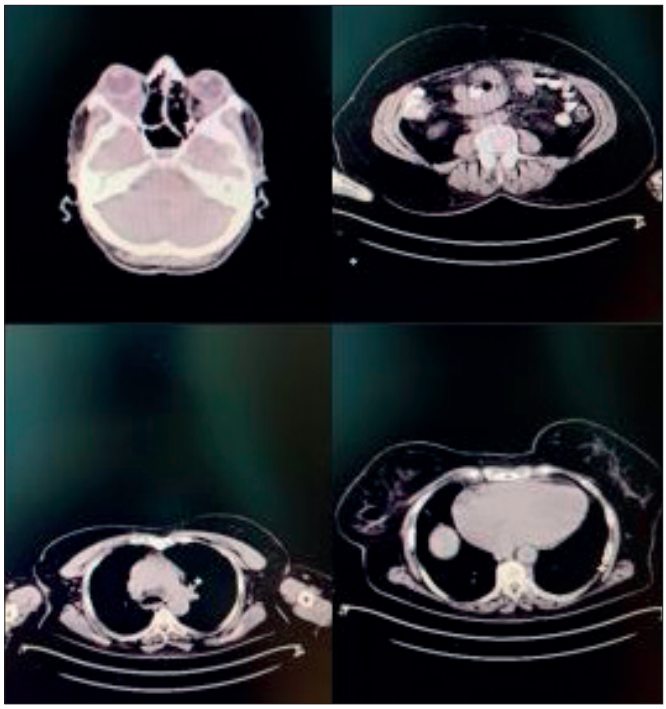
1. Borowitz MJ, Chan JK. T lymphoblastic leukaemia/lymphomas. In: Swerdlow SH, ed. WHO Classification of Tumours of Haemotopoietic and Lymphoid Tissues. 2nd ed. Lyon, France: IARC; 2008;176-178.
2. Belver L, Ferrando A. The genetics and mechanisms of T cell acute lymphoblastic leukaemia. Nat Rev Cancer. 2016;16(8):494-507.
3. Jaffe ES, Harris NL, Stein H and Vardiman JW: World Health Organization Classification of TumorsPathology and Genetics Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. IARC Press; Lyon: pp. 111–117. 2001
4. Bonn BR, Rohde M, Zimmermann M, Krieger D, Oschlies I, Niggli F, Wrobel G, Attarbaschi A, Escherich G, Klapper W, et al: Incidence and prognostic relevance of genetic variations in T-cell lymphoblastic lymphoma in childhood and adolescence. Blood. 121:3153–3160. 2013. View Article: Google Scholar: PubMed/NCBI
5. Harris NL, Jaffe ES, Stein H, et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. Blood. 1994;84(5):1361-1392.



Şekil 1.



Şekil 2.



Şekil 3.

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-88 Referans Numarası: 50

NADİR KLİNİK VE RADYOLOJİK BULGULARI OLAN BİR DİFFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMA OLGUSU

İstemi Serin[1], Yüksel Erdal[3], Tahir Alper Cinli[1], Oğuz Altunok[2], Emre Eğilmez[5], Hayri Polar[2], Gülben Erdem Huq[4], Osman Yokuş[1]

[1]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği
[2]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği
[3]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği
[4]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Kliniği
[5]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroşirurji Kliniği

Giriş: Diffüz büyük B hücreli lenfomanın (DBBHL) en sık ekstranodal tutulumu merkezi sinir sistemidir. Ekstranodal meme tutulumu ise çok nadirdir. Hemolitik anemi ve nörolojik semptomlarla başvuran meme kaynaklı bir DBBHL olgusunu sunmaktayız.

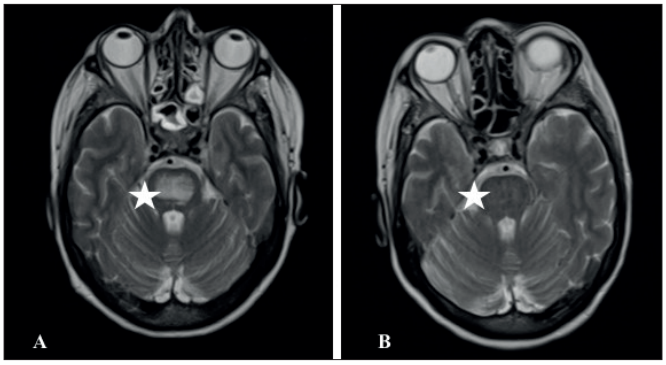
Olgu sunumu: 54 yaşında kadın hasta halsizlik ve çarpıntı şikayetleri ile acil servise başvurdu. Biyokimyasal incelemede hemoglobin 5,3 gr/dl, laktat dehidrojenaz: 1588 IU/L, haptoglobulin: 1 mg/dl, toplam bilirubin: 1,26 mg/dl, indirekt bilirubin: 0,86 mg/dl, düzeltilmiş retikülosit %5,9 olarak bulundu. Toraks ve karın bilgisayarlı tomografisinde dalak 137 mm büyüklüğünde ve her iki meme dokusunda cilt ve cilt altı bölgelerinde diffüz kalınlaşma tespit edildi. Pozitron emisyon tomografi-bilgisayarlı tomografide sol meme orta/üst kadranda florodeksiglukoz uptake artışı ve meme manyetik rezonans görüntülemesinde (MRG) 6 cm heterojen kontrast tutulumu saptandı. Bilinci bozuk, konuşması dizartrik, oryantasyonu kısıtlı, kas gücü ve duyu muayenesi doğal, patolojik refleksi yoktu. Kranial MRG'de pons seviyesinde T2 ve FLAIR hiperintens lezyon saptandı. Meme ilişkili kitlenin tru-cut biyopsisinde CD20 (+), PAX5 (+), CD3 (-), CD5 (-) büyük b hücreli lenfoma infiltrasyonu izlendi. Kemik iliği biyopsisinde, interstisyel paternde güçlü CD20 ekspresyonu gösteren büyük b hücreli lenfoid infiltrasyon görüldü. Hastanın transfüzyon ihtiyacı, nörolojik semptomları ve radyolojik bulguları bir kür tedavi sonrası tamamen geriledi (R-CHOP sonrası 14. günde yüksek doz metotreksat).

Tartışma: Hastamız hemoliz, etiyolojisinin araştırılması sırasında nörolojik semptomlarla başvurması, meme ilişkili kitleden DBBHL tanısı alması ve tedavi yanıtı açısından literatüre önemli katkı sağlamaktadır. Erken dönemde tanı konulmasının zor olduğu DBBHL olgularında, farklı organ ve sistemlerin detaylı taranması büyük önem taşımaktadır.

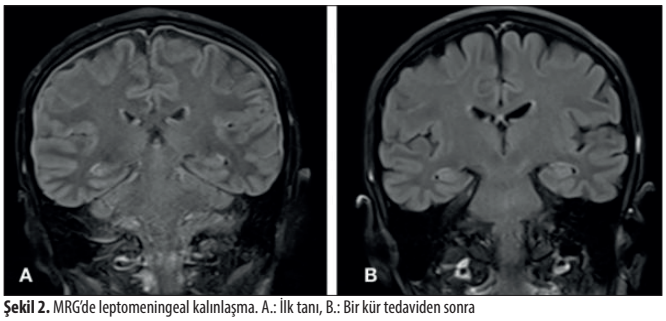
Anahtar Kelimeler: Diffüz büyük B hücreli lenfoma, ekstranodal tutulum, hemolitik anemi, prognoz

Kaynaklar

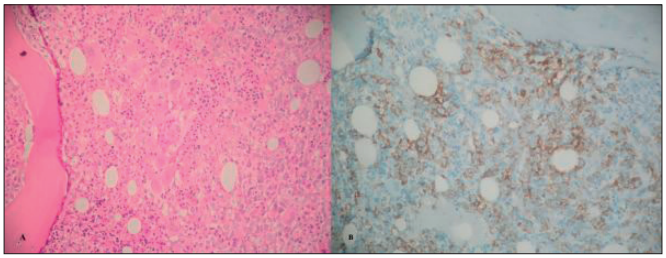
1. Iqbal J, Joshi S, Patel KN, Javed SI, Kucuk C, Aabida A et al. Clinical implication of genome-wide profiling in diffuse large B-cell lymphoma and other subtypes of B-cell lymphoma. Indian J Cancer 2007;44:72-86. doi: 10.4103/0019-509x.35814.
2. Shenoy PJ, Malik N, Nooka A, Sinha R, Ward KC, Brawley OW et al. 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, Vornanen M, Puitinen J, Naukkarinen A, Brincker H, Olsen J et al. Changing trends in the incidence of non-Hodgkin's lymphoma in Europe. Biomed Study Group. Ann Oncol. 1997;8 Suppl 2:49-54.
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. Candelaria M, Oñate-Ocaña LF, Corona-Herrera J, Barrera-Carmona C, Ponce-Martínez M, Gu-tiérrez-Hernández O et al. Clinical characteristics of primary ectranodal versus nodal diffuse large B cell lymphoma: A retrospective cohort study in a cancer center. Rev Invest Clin. 2019;71(5):349-358. doi: 10.24875/RIC.19003027



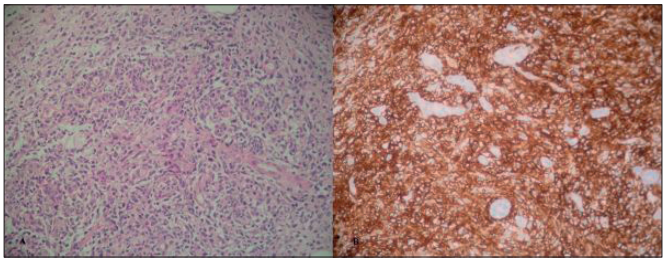
Şekil 1. Aksiyal T2A MRG'de pontin seviyesinde hiperintens lezyon. A.: İlk tanı, B.: Bir kür tedaviden sonra



Şekil 2. MRG'de leptomeningeal kalınlaşma. A.: İlk tanı, B.: Bir kür tedaviden sonra



Şekil 3. Kemik iliği biyopsisi: A. Hematoksilen ve eozin boyaması, B. CD-20 antikor boyaması



Şekil 4. Meme ile ilişkili kitlenin tru-cut biyopsi bölümleri: A. Hematoksilen ve eozin boyaması, B. CD-20 antikor boyaması

Erişkin Akut Lösemiler

P-89 Referans Numarası: 154

HEMATOLOJİK MALİGNİTELERDE YOĞUN BAKIMA YATIŞ VE PROGNOZU BELİRLEYEN KLİNİK VE LABORATUVAR ÖZELLİKLERİN İNCELENMESİ

Özge Yoğurtçu[1], Hayriye Mine Miskioğlu[2], İsmet Aydoğdu[2], Beyhan Cengiz Özyurt[3]

[1]Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı
[2]Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı
[3]Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı

Giriş ve Amaç: Hematolojik maligniteli hastaların prognozu kemoterapötik rejimler, monoklonal antikorlar, kök hücre transplantasyonu, destekleyici ve palyatif önlemler sayesinde iyileşmekle birlikte, hastalık veya komplikasyonları nedeniyle yoğun bakım yatışına neden olabilmektedir. Bu hastalarda servis takibi sırasında yoğun bakım prognozunu gösteren özel bir skorlama sistemi yoktur. Çalışmada HM'ye yönelik servis takibi sırasında YB prognozunu gösteren kriterlerin bulunup bulunmadığı araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem: 2017-2020 yılları arasında MCBÜ Hafsa Sultan Hastanesi Hematoloji servisinde yatmakta iken YB ihtiyacı gelişmesi üzerine devirleri yapılan HMli 88 hasta çalışmaya alındı. Servise yatış ve YB ihtiyacı olduğu sıradaki laboratuvar testleri ve klinik durumları retrospektif olarak araştırıldı. Hastalar tanı, demografik özellikler, komorbidite, kemoterapi, enfeksiyon, transfüzyon, kültür örneklerinde üreme durumu, biyokimya ve hemogram testleri, YB'a yatış esnasında APACHE-2 ve SOFA skorları açısından incelendi.

Bulgular: AML 46 (%52,2), ALL 7 (%8), KML ve KLL 2 (%2,3), MM 6 (%6,8), NHL 23 (%26,1), HL 4 (%4,5) genel YBÜ mortalite oranı, %78,4 bulundu, APACHE-2, mekanik ventilatör ve vazopresör ilaç kullanımı, yoğun bakıma yatış nedeni, uzun servis yatışı ve verilen eritrosit transfüzyonunun fazlalığı, serviste alınan kültürlerinde kanıtlanmış üreme varlığı ve yeri, Hct, trombosit, kreatinin, pH, bilirubin, prokalsitonin, CRP, albumin değerleri mortalite üzerine etkili bağımlı risk faktörleri idi. SOFA skoru mortaliteyle ilişkili tek bağımsız değişken olarak belirlendi [OR 1,74 (%95 CI 1,04-2,91) p=0,001].

Sonuç: HM tanılı hastaların YBÜ'ye devir sırasındaki SOFA skoru, YB mortalitesini belirlemede anlamlı bulunmuştur. Prognozu belirlemede transfüzyon politikaları, serviste enfeksiyon azaltıcı önlemlerin ve antibiyotik uygulamaları ile transfüzyon politikalarının gözden geçirilmesinin yanı sıra, HM'li hastalarda YBÜ'ye yatış ölçülerini incelenmesi ile bu hastaların özel ünitelerde izlenmesinin ve takipte standart yaklaşımlar oluşturulmasının prognoza etkisi ayrıca çalışılması gereken konular olarak görülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Hematolojik malignite, yoğun bakım, mortalite, SOFA

Kaynaklar

1. Brunet F, Lanore JJ, Dhainaut JF, et al., "Is intensive care justified for patients with haematological malignancies?," Intensive Care Med., vol. 16, no. 5, pp. 291–297, May 1990, doi: 10.1007/BF01706352,
2. Azoulay E, Pene F, Darmon M, et al., "Managing critically Ill hematology patients: Time to think differently," Blood Rev., vol. 29, no. 6, pp. 359–367, Nov. 2015,
3. Torres VBL, Vassalo J, Silva UVA, et al., "Outcomes in critically ill patients with cancer-related complications," PLoS One, vol. 11, no. 10, Oct. 2016, doi: 10.1371/journal.pone.0164537.
4. Martos-Benítez FD, Soto-García A, Gutiérrez-Noyola A, "Clinical characteristics and outcomes of cancer patients requiring intensive care unit admission: a prospective study," J. Cancer Res. Clin. Oncol., vol. 144, no. 4, pp. 717–723, 2018,
5. Young JS, Simmons JW, "Chemotherapeutic medications and their emergent complications," Emergency Medicine Clinics of North America, vol. 32, no. 3. W.B. Saunders, pp. 563–578, 2014,
6. Irie H, Otake T, Kawai K, et al., "Prognostic factors in critically ill patients with hematological malignancy admitted to the general intensive care unit: a single- center experience in Japan," J. Anesth., vol. 31, no. 5, pp. 736–743, 2017, doi: 10.1007/s00540-017-2390-7.
7. Medić MG, Gornik I, Gašparović V, "Hematologic malignancies in the medical intensive care unit – Outcomes and prognostic factors," Hematology, vol. 20, no. 5, pp. 247–253, 2015

Tablo 1: Hastaların yoğun bakıma devir sırasındaki vital parametreleri, APACHE-2 ve SOFA Skoru değerleri

	Ort±SS	Mortalite Gelişmeyen (Ort±SS)	Mortalite Gelişen (Ort±SS)	p*
Sistolik KB	110,6±26,4	117,6±22,5	109,0±27,2	0,313
Diastolik KB	65,6±16,5	71,8±9,8	64,2±17,4	0,158
Nabız (/dk)	119,5±23,9	112,4±19,5	121,3±24,8	0,142
Ateş (°C)	36,9±0,8	36,8±0,5	36,9±0,9	0,572
SPO_2	91,3±9,01	94,5±3,3	90,6±9,7	0,361
APACHE-2	21,2±8,1	13,4±3,3	23,5± 7,6	**<0,001**
SOFA	7,7±2,9	4,9±2,0	8,4±2,6	**0,001**

*Student-t testi kullanıldı.
SPO_2: Oksijen Saturasyonu, KB: Kan basıncı

Tablo 2: Hastaların yoğun bakıma yatış nedenleri

	Mortalite Gelişmeyen n (%)	Mortalite Gelişen n (%)	p*
Solunum Yetmezliği	2 (10,5)	13 (18,8)	**<0,001**
Kardiyovasküler Olaylar	5 (26,3)	2 (2,9)	
Nörolojik Olaylar	4 (21,1)	6 (8,7)	
Sepsis/Septik Şok	5 (26,3)	43 (62,3)	
2 neden	0 (0,0)	2 (2,9)	
3 veya daha fazla neden	0 (0,0)	2 (2,9)	
Diğer	3 (15,8)	1 (1,4)	
Toplam	19 (21,6)	69 (78,4)	

*Ki-kare exact testi kullanıldı.

Tablo 3: Hematolojik maligniteli hastalarda MV, vazopresör ilaç kullanımı, hemodiyaliz ve mortalite

		Mortalite Gelişmeyen n (%)	Mortalite Gelişen n (%)	p*
MV İhtiyacı	Var	6 (9,7)	59 (90,3)	**<0,001**
	Yok	13 (50,0)	13 (50)	
Vazopresör Tedavi	Var	7 (10,3)	61 (89,7)	**<0,001**
	Yok	12 (60,0)	8 (40,0)	
Hemodiyaliz	Var	2 (25,0)	6 (75,0)	1,000
	Yok	17 (21,3)	63 (78,8)	

*Ki-kare exact testi kullanıldı.

Tablo 4: Yoğun bakım mortalitesi ve genel mortalite

	Yoğun Bakım Mortalitesi n (%)	Genel Mortalite n (%)
Mortalite Gelişen	69 (78,4)	77 (87,5)
Mortalite Gelişmeyen	19 (21,6)	11 (12,5)
Toplam	88 (100)	88 (100)

Tablo 5. Yoğun bakıma devredilen hastaların tanıları

	Mortalite Gelişmeyen n (%)	Mortalite Gelişen n (%)	p*
ALL	1 (5,2)	6 (8,7)	0,06
AML	8 (42,1)	38 (55)	
Hodgkin Lenfoma	2 (10,5)	2 (2,9)	
KLL-KML	0 (0,0)	2 (2,9)	
MM	4 (21)	2 (2,9)	
NHL	4 (21)	19 (27,5)	
Toplam	19 (100)	69 (100)	

*Ki-kare exact testi kullanıldı.

Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi

P-90 Referans Numarası: 250

TETANOZ-DİFTERİ AŞISI İLE İLİŞKİLİ TROMBOTİK TROMBOSİTOPENİK PURPURA

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

Kocaeli Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi

Trombotik trombositopenik purpura (TTP), von Willebrand faktör(VWF) multimerlerini parçalayan proteaz olan ADAMTS13'ün azalmış aktivitesiyle karakterize bir trombotik mikroanjiopatidir (1). ADAMTS13 ün azalmış aktivitesi, küçük damarlarda trombositten zengin pıhtı oluşturarak trombositopeni, mikroanjiopatik hemolitik anemi ve sonunda organ hasarına neden olabilir (2). Literatüre baktığımızda aşı ile ilişkili TTP vakaları oldukça az olmakla birlikte, tetanoz sonrası TTP vakasına rastlanmamıştır (3,4,5,6). Biz burda literatürde olmayan tetanoz-difteri aşısı ile ilişki olduğu düşünülen TTP vakası vakasını sunmak istedik.

25 yaş erkek hasta 3 gün önce başlayan başağrısı, halsizlik, idrar renginde koyulaşma şikayeti ile kliniğimize başvurdu. Özgeçmişte hastaya 5 gün önce işe giriş muayenesi sonrasında rutin tetanoz-difteri aşısı uygulanmıştı. Soygeçmişinde özellik olmayan hastanın kullandığı herhangi bir ilaç, madde kullanımı yoktu. Fizik muayenesinde aşı olan taraf sol axillada ağrılı 1,5 cm çapa ulaşan LAP mevcuttu. Batın muayenesinde traube kapalı ancak dalak palpe edilemedi. Periferik LAP muayenesinde axilla dışında ele gelen periferik LAP yoktu. Diğer sistem muayeneleri doğaldı. Yapılan tetkiklerinde kreatinin: 0,97mg/dl, indirek bilirubin: 3,1 mg/dl, direk bilirubin: 0,46 mg/dl LDH: 1715 U/L haptoglobülin: <0,1 gr/L; kan sayımında hmg: 6,7 gr/dl, PLT: 10 x10^3/µL, WBC: 10,72 x10^3/µL, LYM: 2,520 x10^3/µL, MCV: 96 fl, düzeltilmiş retikülosit: %6,3, direkt coombs: negatifti. Mikroanjiopatik hemolitik anemi ön tanısı ile bakılan periferik yaymasında eritrosit seri normokrom normositer, polikromazi, yaygın şistositler vardı. Trombosit sayısı hemogram ile uyumlu 10 bin civarında idi. Koagulometrik testlerinde PT ve aPTT de uzama olmayıp, fibrinojen 3,3 gr/l, D-Dimer: 5,39 µg/mL(0-0,5) idi. Trombotik trombositik purpura ön tanısı olan hastanın plasmic skoru hesaplandı. Plasmic skoru 6 hesaplanan hasta TTP için yüksek riskli kabul edilerek hasta 1,2 plazma volümü ile günlük plazmafere alındı. Eş zamanlı prednol 1 mg/kg başlandı. Plazmaferez öncesinde ADAMTS-13 aktivitesi, antijeni ve inhibitörü için dış merkeze kan örneği gönderildi. Hastadan sekonder nedenleri dışlamak için gönderilen ANA: -, anti ds DNA: -, Sfiliz: -, Brucella coombs: - Toxoplazma ıgM: -, Rubella ıgM: -, CMV ıgM: -, anti HIV:-, hepatit markeları negatif geldi. Malignite taraması için çekilen batın BT de dalak 15 cm, karaciğer ise 19 cm, toraks BT de ise her iki axillada 1,5 cm çapa ulaşan reaktif lap görüldü. 4.Plazmaferez öncesinde bakılan kan sayımında plt sayısı 60 bin gelen hastanın takiplerde indirek bilirubin gerileyip LDH seviyeleri normale döndü. Ancak trombosit değerleri 7.Plazmaferez günü azalma eğilimine giren hastanın 8.Plazmaferez çıkışında plt sayısı:81 bin olup, LDH yükselmeye başladı. Hasta trombosit sayısındaki düşme nedeni ile 2 plazma volümü ile değişime alındı. Gönderilen ADAMTS 13 aktivitesi <%0,2 (40-130) ADAMTS 13 inhibitörü:>90 U/ml (<12) saptanması üzerine hastanın kazanılmış TTP tanısı doğrulandı. Dalak büyüklüğü ve plazmaferez tedavisi sonrasında yanıt kaybı gelişen hastaya yapılan kemik iliği aspirasyon ve biopsisinde normal k.iliği bulgıuları olup atipik hücre görülmedi. Hastaya plazmaferez direnci nedeni ile ritüximab verildi. Hasta şu an için 2 katı plazma volümü ile bir haftadır plazmafereze alınmaya devam etmekte olup, son hemogramda trombosit sayısı 25 bin idi. Hastanın kliniğimizde tetkik ve tedavisi devam etmektedir.

Aşıyla ilgili 2 farklı otoimmunite mekanizması vardır, birincisi bağışıklık sisteminin aşırı aktivasyonu ki bununda proinflamatuar sitokin tip 1 interferonun artışından ve transkripsiyon faktörü nükleer faktör-kappa B(NF-kB) nin nükleer translokasyonundan kaynaklandığı düşünülmektedir. Bir başka mekanizması ise antijenler arasındaki çarpraz reaksiyon ve aşının adjuvan etkisine sekonder artmış otoimmunitedir (7). Ama yine de tetanoz-difteri aşısı ile ilişki TTP tanısını koymak zordur.

Anahtar Kelimeler: TTP, tetanoz, difteri, aşı, trombotik trombositopenik purpura

Kaynaklar

1. Saha M, McDaniel JK, Zheng XL. Thrombotic thrombocytopenic purpura: pathogenesis, diagnosis and potential novel therapeutics. J Thromb Haemost. 2017 Oct;15(10):1889-1900.

2-Stanley M, Michalski JM. Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. 2020 Aug 16. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan–. PMID: 28613472.

3-Tsuji T, Yamasaki H, Tsuda H. [Refractory idiopathic thrombocytopenic purpura following influenza vaccination]. Rinsho Ketsueki. 2009 Jul;50(7):577-9. Japanese. PMID: 19638727.

4-Kojima Y, Ohashi H, Nakamura T, Nakamura H, Yamamoto H, Miyata Y, Iida H, Nagai H. Acute thrombotic thrombocytopenic purpura after pneumococcal vaccination. Blood Coagul Fibrinolysis. 2014 Jul;25(5):512-4.

5-Hermann R, Pfeil A, Busch M, Kettner C, Kretzschmar D, Hansch A, La Rosée P, Wolf G. Schwerste thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (TTP) nach H1N1-Vakzinierung [Very severe thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) after H1N1 vaccination]. Med Klin (Munich). 2010 Sep;105(9):663-8. German.

6-Kadikoylu G, Yavasoglu I, Bolaman Z. Rabies vaccine-associated thrombotic thrombocytopenic purpura. Transfus Med. 2014 Dec;24(6):428-9.

7-Goriely S, Goldman M. From tolerance to autoimmunity: is there a risk in early life vaccination? J Comp Pathol. 2007 Jul;137 Suppl 1:S57-61.

Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

P-91 Referans Numarası: 184

RELAPS MULTİPL MYELOM OLGUSUNDA KEMİK İLİĞİ BİYOPSİSİNDE PROSTAT ADENOKARSİNOM METASTAZI: OLGU SUNUMU

Hasan Mücahit Özbaş[1], Birgül Tok[2], Nursena İpek[3], Abdülbaki Elmas[1]

[1]Giresun Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilimdalı
[2]Giresun Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Patoloji Anabilimdalı
[3]Giresun Üniversitesi Tıp Fakültesi

Multipl myeloma (MM) monoklonal gamapati, destrüktif kemik lezyonları, anemi, hiperkalsemi, böbrek yetmezliğine yolaçabilen malign plazma hücre hastalığıdır. Son yıllarda yeni ilaçların kullanıma girmesi tedavi başarısını arttırmaktadır. Beklenen yaşam süresinin uzaması ile birlikte hem tedavi ilişkili hem de diğer faktörlere bağlı ikincil malignite riski dikkat edilmesi gereken bir sorun haline gelmektedir(1). Bu olgu sunumunda MM ile takip ve tedavi sürecinde prostat adenokarsinomu gelişen bir hasta sunuldu.

Olgu sunumu: 80 yaşında erkek hasta; 2015 yılında Karadeniz Teknik Üniversitesi Farabi hastanesinde MM IgG kappa tanısı almış. VCD kürleri almış sonrasında 2 yıl lenalidomid-dexametazon kullanmış. Nisan 2018'de relaps gelişmiş velcade dekort verilmiş. 2019'da karfilzomib deksametazon 5 kür uygulanmış ve sonrasında tedavisiz izlenmiş. Mayıs 2020 pomalidomid deksametazon tedavisine geçilen hastaya en son kasım 2020'de reçete edilmiş. Sonrasında hasta pandemi nedeniyle takipsiz kalmış. Mayıs 2021'de idrar yapamama nefes darlığı yakınması ile acil servisimize başvuran hastada glob vesicale saptanmış. Akut böbrek yetmezliği, derin anemi MM öyküsü nedeniyle hematoloji kliniğimize danışılan hasta ileri tetkik ve tedavi amacıyla yatırıldı. Hastanın birkaç aydır halsizlik, kemik ağrıları idrar yaparken zorlanma yakınmaları vardı. Başvuruda yapılan tetkiklerde WBC:5,86 10^9/l Hgb: 7,4 g/dl MCV:103,4fl PLT:183 10^9/l kreatinin1,89 mg/dl TPSA:11,35 ng/ml (n<4) Total protein: 116,52g/l Albümin:24,4g/l IgG:69 g/l (7-16) kappa 8840 mg/l (1700-3700) diğer immunoglobulinlerde ise baskılanma saptandı. Üriner semptomları için çekilen USG ve MR tetkiklerinde mesane içinde hematom prostat boyutlarında artış ve prostat bezine komşu 3,5 cmlik yumuşak doku lezyonları saptandı. Ayrıca pelvik bölgede yaygın litik kemik lezyonları mevcuttu. Hastanın takiplerinde renal disfonksiyonu düzeldi. Kemik iliği biyopisisinde Interstisyel neoplastik plazma hücre infiltrasyonu ve parakortikal yerleşimli adenoid yapı olusturan belirgin çekirdekçikli atipik hücre infiltrasyonu izlendi. İmmunhistokimya ile hastada hem prostat adenokarsinom kemik iliği mestatazı hem de plasma hücre inflitrasyonu saptandı (Şekil 1). Sonrasında Üroloji bölümünce alınan biyopside prostat adenokarsinom saptandı. Hastaya Leuprorelin asetat+Bikalutamid başlandı. Multipl myelom yönünden Karfilzomib-dexametazon başlandı. Hastanın takip ve tedavisi devam etmektedir.

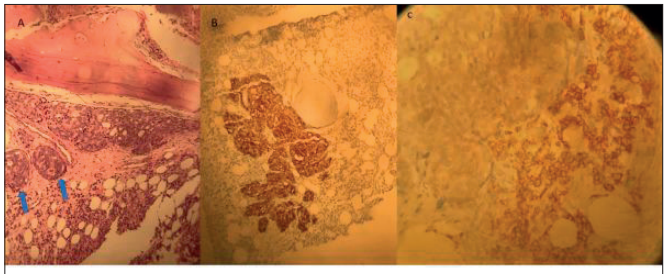
Tartışma: 2016 yılında 2732 MM hastasında yapılan bir çalışmada meme, kolon, prostat ve akciğer kanser ve hematolojik malignite riskinin arttığı gösterilmiştir(2). 700 prostat kanserli hastada yapılan başka bir çalışmada 4 hastada MM öyküsü bulunduğu bunun beklenen insidansın çok üzerinde olduğu bildirilmiştir. Prostat kanseri ve multipl myelom ilişkisinin nedeni

bilinmemektedir (3). Uluslararası Multipl Myelom Çlaışma Grubunun ikincil maligniteler ile ilgili konsensüs raporunda lenalidomidin melfalan ile ardışık ve birlikte kullanılmasının kanser riskini arttırdığı bildirilmiştir. Bu konsensüs raporunda MM hastalarında akciğer, meme, gastrointestinal malignitelerle birlikte prostat kanser riskinin arttığı bildirilmiştir(1). Sonuç olarak bu olgu bizlere MM hastalarının tedavi sürecinde ikincil maligniteler yönünden yakın takip edilmesi gerektiğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: multipl myelom, protastat kanseri, ikincil maligniteler

Kaynaklar

1. Musto P, Anderson K. C., Attal M, Richardson P. G, Badros A., Hou J. Second primary malignancies in multiple myeloma: an overview and IMWG consensus. Ann Oncol. 2017 Feb 1;28(2):228-245
2. Jones JR, Cairns DA, Gregory WM, Collett C, Pawlyn C, Sigsworth R. Second malignancies in the context of lenalidomide treatment: an analysis of 2732 myeloma patients enrolled to the Myeloma XI trial. Blood Cancer J. 2016 Dec 9;6(12):e506.
3. Kao J, Jani A. B., Vijayakumar S. Is there an association between multiple myeloma and prostate cancer?. Med Hypotheses. 2004;63(2):226-31.



Resim1:
A: kemik iliği biyopsisinde adenoid yapılar oluşturan protastat adenokarsinom metastaz odakları
B: İmmunhistokimyada PSA pozitif boyanan prostat adenokarsinom metastazı
C: İmmunhistokimyada CD138 + plasma hücre inflitrasyonu prostat adenokarsinom odakları negatif boyanmış

Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları

P-92 Referans Numarası: 221

BETA-TALASEMİ İNTERMEDİA İLE TAKİPLİ OLGUDA EKSTRAMEDÜLLER HEMATOPOEZE BAĞLI SPİNAL KORD BASISI: OLGU SUNUMU

Bedrettin Orhan[1], Fatma Banu Demir[2], Vildan Özkocaman[1], Fahir Özkalemkaş[1]

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

Giriş: Beta-talasemi, beta-globin genindeki mutasyonlara bağlı inefektif eritropoezin neden olduğu kronik anemi ile karakterize genetik bir bozukluktur (1). Aneminin ağırlığına göre talasemi majör, intermedia ve minör olarak sınıflandırılır. Ekstramedüller hematopoez (EMH), kemik iliği dışındaki hematopoezi ifade eder. Dalak, karaciğer, plevra, akciğerler, gastrointestinal sistem, meme, deri, böbrek ve adrenal bezler, beyin ve omuriliğin dura materi fetal yaşamdan kalan ilkel hematopoietik dokuyu içerebilmektedir. Nadiren epidural aralıktaki EMH spinal korda bası yapabilir (2-7). Biz de bu yazımızda EMH'e bağlı spinal kord basılı bir olguyu sunmayı amaçladık.

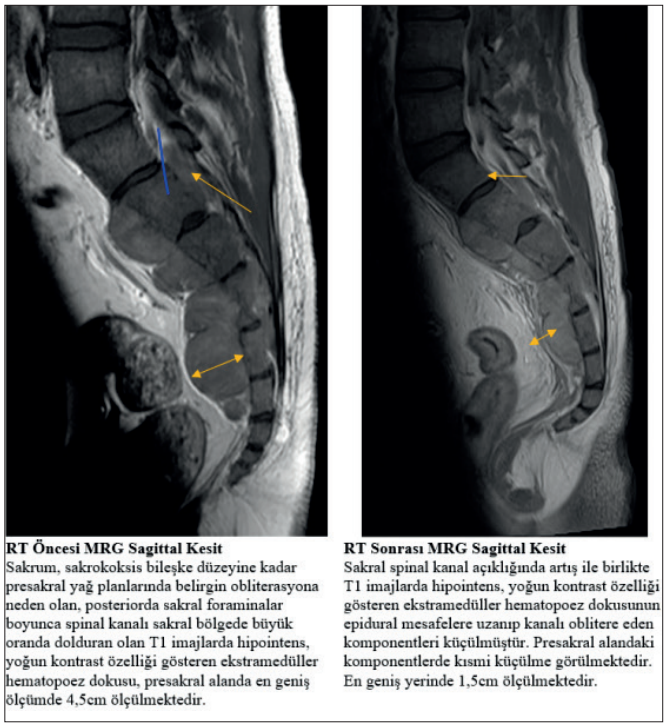
Olgu: 34 yaşında beta-talasemi intermedia ile takipli, sık transfüzyon ihtiyacı olmayan, 50 mg/gün hidroksiüre tedavisi ile izlenen erkek hasta son 1 aydır progrese olan yürüme ve ayak parmaklarını hareket ettirmede zorluk, ayak parmak uçlarında ve tabanında uyuşma, yanma, karıncalanma, sağ kalçadan bacağa yayılan şiddetli ağrı, ayak taban çökmesi şikayetleri ile başvurdu. Fizik muayenesinde L4-L5 dermatomlarda hipoestezi, S1 ve distal sakral dermatomlarda dizestezi saptandı. Motor muayenede sağ ve sol ayak 1. parmak plantar fleksiyon kas gücü 1/5 olarak saptandı. Sakrum Manyetik Rezonans (MR) görüntülemede ekstramedüller hematopoez ile uyumlu sakrum ve sakrokoksigeal bölgede presakral yağ planlarını tümüyle oblitere ederek sakral foraminalar boyunca epidural mesafeye ve buradan spinal kanalı tamamen dolduran çok sayıda birleşme özelliği gösteren T1A imajlarda hipointens, T2A imajlarda hiperintens, yoğun kontrast özelliği gösteren kitlesel solid yapıda lezyonlar saptandı (Şekil-1). Diğer maligniteleri dışlanması ve tanı doğrulaması amacıyla hastaya PET-BT (Pozitron emisyon tomografisi-Bilgisayarlı Tomografi) çekildi. PET-BT'de sakrumda sakral foraminaları dolduran presakral uzanımı bulunan karaciğer ortalama aktivitesine eş düzeyde (SUVmax: 3,3) metabolik aktivite gösteren, T11 vertebra seviyesinden başlayarak yukarıya doğru uzanan bilateral torakal vertebraların çevresinde en geniş yeri T11 vertebra komşuluğunda 29x46 mm olarak ölçülen lezyonlar saptandı (Şekil-2). Saptanan bulgular EMH ile uyumluydu. Hasta bası bulguları nedeniyle 20 fraksiyonda radyoterapi (RT) programına alındı. 7. fraksiyon sonunda nöropatik ağrının tamamen gerilediği, L4-L5 dermatomlarda hipoestezinin azaldığı, sağ ve sol ayak 1. parmak plantar fleksiyon kas gücünün 5/5 olduğu saptandı. Sakrum, üst ve alt torakal seviye eksternal RT'si 20 fraksiyona tamamlandı. Yürümesinde ve ayak parmaklarındaki uyuşmada düzelme saptandı. RT sonrası 6. aydaki kontrol PET-BT'si; 'iskelet sisteminde diffüz artmış kemik iliği metabolik aktiviteleri izlenmektedir, sakrumda sakral foraminaları dolduran yumuşak doku lezyonun boyutları önceki görüntüleme ile karşılaştırıldığında belirgin gerilemiştir, torakal paraspinal alanlarda izlenen ekstramedüller hematopoez alanlarda belirgin boyut küçülmesi izlenmektedir.'şeklinde raporlandı. Nörolojik semptomlarında belirgin gerileme olan hastanın takip ve tedavisine devam edilmektedir.

Tartışma: EMH'nin neden olduğu spinal veya paraspinal psödotümörlerin tedavi seçenekleri arasında kortikosteroid, kan transfüzyonu, hidroksiüre, radyoterapi, cerrahi dekompresyon veya bu modalitelerin bir kombinasyonu bulunur (8). Tedavi genellikle semptomların şiddetine, kitlenin boyutuna, hastanın klinik durumuna göre değişmektedir. Konservatif yaklaşılan ve semptomlarında %70 iyileşme görülen bir vaka da literatürde bildirilmiştir (9). Vakamız beta-talasemi intermedia oluşu, sık transfüzyon gereksinimi olmamasına rağmen spinal alanda ekstramedüller hematopoez ile prezente olması ve hidroksiüre tedavisi altında iken spinal kord basısı olması bakımından önemlidir. Standart tedavi yaklaşımları açısından bu konu ile ilgili klavuzlara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: talasemi, hematopoez, spinal kord

Kaynaklar

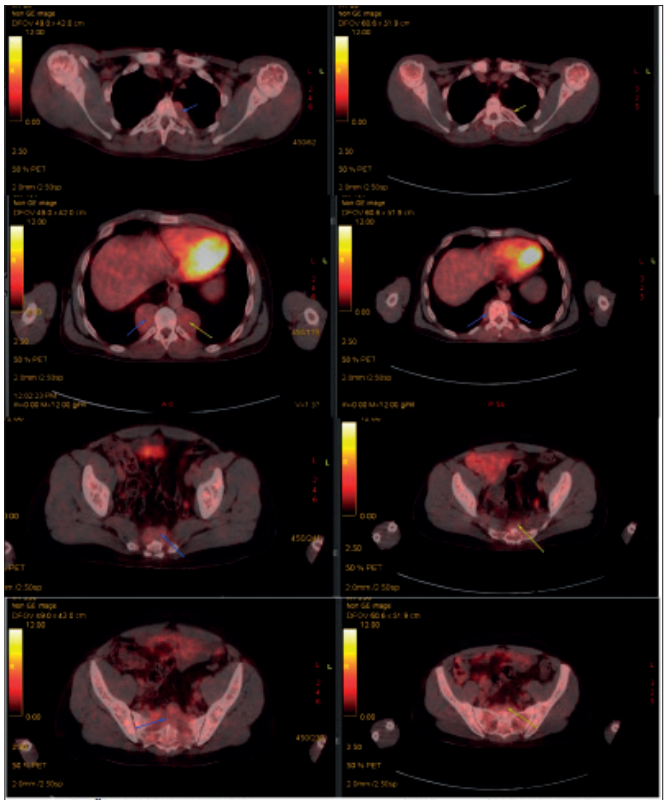
1. Gardenghi S, Grady RW, Rivella S. Anemia, ineffective erythropoiesis, and hepcidin: interacting factors in abnormal iron metabolism leading to iron overload in β-thalassemia. Hematol Oncol Clin North Am 2010;24:1089-1107.
2. Ghieda U, Elshimy M, El Beltagi AH. Progressive spinal cord compression due to epidural extramedullary hematopoiesis in thalassemia intermedia. A case report and literature review. Neuroradiol J 2013;26:111-117.
3. Fontanesi J, Margolis H, Fontanesi GR. Extramedullary hematopoiesis causing spinal cord compression with excellent durable response after radiation therapy: Case report and review of the literature. J Family Med Prim Care 2020;9:3741-3744.
4. Moncef B, Hafedh J. Management of spinal cord compression caused by extramedullary hematopoiesis in beta-thalassemia. Intern Med 2008;47:1125-1128.
5. Yathiraj PH, Singh A, Vidyasagar S, Varma M, Mamidipudi V. Excellent and durable response to radiotherapy in a rare case of spinal cord compression due to extramedullary hematopoiesis in β-thalassemia intermedia: case report and clinicoradiological correlation. Ann Palliat Med 2017;6:195-199.
6. Haidar R, Mhaidli H, Taher AT. Paraspinal extramedullary hematopoiesis in patients with thalassemia intermedia. Eur Spine J 2010;19:871-878.
7. Slouma M, Athimni S, Dhahri R, Zriba S, Amorri W, Gharsallah I, Metoui L, Louzir B. Presacral extramedullary hematopoiesis: a rare cause of back pain in a patient with thalassemia. Clin Rheumatol 2020;39:3883-3884.



RT Öncesi MRG Sagittal Kesit
Sakrum, sakrokoksis bileşke düzeyine kadar presakral yağ planlarında belirgin obliterasyona neden olan, posteriorda sakral foraminalar boyunca spinal kanalı sakral bölgede büyük oranda dolduran olan T1 imajlarda hipointens, yoğun kontrast özelliği gösteren ekstramedüller hematopoez dokusu, presakral alanda en geniş ölçümde 4,5cm ölçülmektedir.

RT Sonrası MRG Sagittal Kesit
Sakral spinal kanal açıklığında artış ile birlikte T1 imajlarda hipointens, yoğun kontrast özelliği gösteren ekstramedüller hematopoez dokusunun epidural mesafelere uzanıp kanalı oblitere eden komponentleri küçülmüştür. Presakral alandaki komponentlerde kısmi küçülme görülmektedir. En geniş yerinde 1,5cm ölçülmektedir.

Şekil 1. Solda radyoterapi öncesi, sağda radyoterapi sonrası T1 ağırlıklı MRG görüntüsü.



RT Öncesi PET-CT Tetkiki
T11 vertebra seviyesinden başlayarak yukarıya doğru bilateral torakal vertebraların çevresinde en geniş yeri T11 vertebra komşuluğunda 29x46 mm olarak ölçülen karaciğer ortalama metabolik aktivitesine eş düzeyde metabolik aktivite gösteren lezyonlar izlenmiştir.
Sakrumda sakral foraminaları dolduran presakral uzanımı bulunan karaciğer ortalama aktivitesine eş düzeyde metabolik aktivite gösteren yumuşak doku yoğunluğu izlenmiştir (SUVmax: 3,3).

RT Sonrası PET-CT Tetkiki
Torakal paraspinal alanlarda izlenen ekstramedüller hematopoez alanlarda belirgin boyut küçülmesi izlenmektedir.
Sakrumda sakral foraminaları dolduran yumuşak doku lezyonun boyutları önceki görüntüleme ile karşılaştırıldığında belirgin gerilemiştir.

Şekil 2. Solda radyoterapi öncesi, sağda radyoterapi sonrası PET-BT görüntüleri.

P-93 Referans Numarası: 281

M-RNA COVİD-19 AŞISI (PFİZER-BİONTECH) SONRASI TETİKLENEN NÜKS OTOİMMÜN HEMOLİTİK ANEMİ

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

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Giriş: Otoimmün hemolitik anemi; otoantikorlar, kompleman, aktive makrofajlar, T lenfositler ve sitokinlerin sürece katkıda bulunması ile oluşan hemoliz ile karakterizedir [1]. Primer ve sekonder (immün yetmezlikler, enfeksiyonlar, maligniteler, ilaçlar, diğer otoimmün hastalıklar) şeklinde sınıflandırılabileceği gibi, fizyopatolojisi göz önünde bulundurularak ılık, soğuk veya karma tip OİHA şeklinde de sınıflandırılabilir [2]. Mart 2020 yılında pandemi olarak ilan edilen yeni coronavirüs hastalığı (COVİD-19) ile mücadelede en önemli basamak aşı geliştirmek ve uygulamaya geçirmektir. Yeni geliştirilen her ilaç ve aşıda öngörülemeyen yan etkiler her an oluşabilmektedir. Biz burada OİHA tanılı hastada m-RNA COVİD-19 aşısı sonrası nüks eden vakamızı sunmak istiyoruz.

Vaka: 2011 yılından beri otoimmün hemolitik anemi (OİHA) tanısıyla takipli 58 yaşında bayan hasta halsizlik, sarılık şikayeti ile acil servise başvurdu. Hastanın özgeçmişinde, takibinde aralıklı 3 kez hemolitik anemi atağı geçirme ve buna bağlı metilprednizolon, azatiopirin, ritüksimab kullanım öyküsü mevcuttu. Hastaya bu takiplerinde splenektomi önerisi yapıldığı, ancak hasta kabul etmediği için splenektomi yapılmadığı öğrenildi. Hasta son 3 yıldır remisyonda olarak takip ediliyordu. 15 gün önce m-RNA COVİD-19 (Pfizer-BioNTech) aşısı yapılması sonrası, hasta son iki üç gündür halsizlik ve sonrasında sarılık şikayeti olması üzerine acil servise başvurdu. Hastanın yapılan tetkiklerinde; Lökosit değeri: 3.36 10^3/µL (3.5-11), Hemoglobin: 8.7 gr/dl (12-16), Hemotokrit: 26.1%(34-47), MCV: 102 fl (80-100), Platelet: 166 x 10^3/mL (150-400), T.bilirubin: 2.45 mg/dl (0-1.12), İ. bilirubin: 1.7 mg/dl (0-0.89), LDH: 333 u/L(240-480), direkt coombs testi: IgG +4, düzeltilmiş retikülosit değeri: %7.4 (0.44-2.16), Haptoglobin: 0.01 g/L (0.3-2). Periferik yaymasında, eritrositlerde hipokromi, makrositoz, anizositoz, formül lökosit uyumlu, atipik hücre izlenmedi, trombositler sayıca yeterliydi. Yapılan batın ultrasonografisinde dalak boyutu 200 mm olarak ölçülmüştü. Hastanın mevcut durumu OİHA olarak değerlendirilerek ritüksimab tedavisi 375 mg/m^2 (haftada bir), 4 hafta şeklinde uygulandıktan sonra hemolizi kontrol altına alınan hasta konsey kararı alınarak hasta splenektomi açısından genel cerrahiye yönlendirildi. Splenektomi sonrası hasta remisyonda takip ediliyor.

Tartışma: İlaçlar OİHA oluşturan sekonder sebepler arasında önemli bir yer kaplamaktadır. Özellikle yeni geliştirilmiş tedavi ajanları her an yeni bir yan etki görülmesi açısından potansiyel riske sahiptir. Literatürde m-RNA COVİD-19 aşısına bağlı birçok yan etki yanında bu vakada olduğu gibi OİHA nüksü de yer almaktadır. m-RNA bazlı aşılar; kompleman H ile rekabet ederek hücre yüzeyinde alternatif kompleman yolunu aktive eden SARS-CoV2 spike proteininde geçici ekspresyona yol açmaktadır. Bu alternatif kompleman yol aktivasyonu otoimmün hastalıkların gelişimine zemin hazırlamaktadır [3, 4]. OİHA yönetiminde iyi bir anamnez alma, kullandığı tedavi ajanları özellikle yeni geliştirilmiş ise mutlaka etyoloji açısından akılda tutulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: m-RNA COVİD-19 aşısı, Otoimmün hemolitik Anemi

Kaynaklar

1. Michalak, S.S., A. Olewicz-Gawlik, J. Rupa-Matysek, et al., Autoimmune hemolytic anemia: current knowledge and perspectives. Immunity & Ageing, 2020. 17(1): p. 1-16.
2. Barcellini, W., New insights in the pathogenesis of autoimmune hemolytic anemia. Transfusion medicine and hemotherapy, 2015. 42(5): p. 287-293.
3. Polack, F.P., S.J. Thomas, N. Kitchin, et al., Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine. New England Journal of Medicine, 2020.
4. Yu, J., X. Yuan, H. Chen, et al., Direct activation of the alternative complement pathway by SARS-CoV-2 spike proteins is blocked by factor D inhibition. Blood, 2020. 136(18): p. 2080-2089.

Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları

P-94 Referans Numarası: 348

BNT162B2 (BİONTECH) AŞISI SONRASI TROMBOTİK TROMBOSİTOPENİK PURPURA, VAKA SUNUMU

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

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

Trombotik trombositopenik purpura (TTP) nadir ancak organ yetersizliğine neden olabilen mikrovasküler trombozla karakterize hayatı tehdit edici bir hastalıktır(1). Etyolojisinde çeşitli aşılar tanımlanmıştır (2, 3). Olguda Biontech aşısı sonra TTP görülen bir vaka sunulmuştur.

Daha önce bilinen hastalığı olmayan 48 yaşında kadın hasta, halsizlik, bulantı, baş dönmesi şikayetleri ile başvurduğu polikliniğimizde alınan özgeçmiş bilgilerinde 14 Haziran 2021 tarihinde BNT162b2 Covid 19 (Biontech) aşısı olduğu öğrenildi. Aşı sonrası 2. günden itibaren vücudunda gelişen ekimozları olan hasta 11. günde şikayetlerinde gerileme olmaması üzerine tetkik ediliyor. 3 ay öncesine ait hemogramı normal olan hastanın başvuruda Hemoglobin(Hb) 10.7 gr/dl, trombosit sayısı 88x10^9/L, LDH:515 U/L, retikülosit sayısı 231x10^9/L, direk ve indirek coombs negatif ve periferik yaymada şistositleri izlendi. Hastanın pt aptt normal sürede, plazmik skor 6 ve adamts13 düzeyi <%0.2, antikor düzeyi ise >90 u/ml bulundu. Covid pcr negatifti. Hasta (TTP) tanısıyla 1. basamak tedavide metil prednizolon 1mg/kg dozuyla eş zamanlı olarak terapotik plazmaferez işlemleri günlük uygulandı. Tanıyı takiben 10 günlük plazmafereze rağmen trombosit düzeyleri 80 x10^9/l ve LDH:368 U/L olması üzerine 2.basamak olarak rituksimab 375 mg/m2 olarak tedavisine eklendi. Haftalık olmak üzere 4 tedavi ardından Hb:11.1 gr/dl trombosit 323x109/l ve LDH:472 U/L, Adamts13 düzeyi ise halen düşük seyrederek %0.2 ve antikor düzeyi 50 u/ml olması üzerine hastaya 3. Basamak tedavi olarak siklosporin verilmesi planlandı.

Covid 19 pandemisi sonrası ise bir viral vektör aşıları olan ChAdOx1 nCoV-19 (AstraZeneca) ve Ad26.COV2.S (Johnson & Johnson) ile olağan olmayan yerlerde tromboz ve trombotik mikroanjiopati ilişkili vakalar bildirilmiştir (4, 5). Bu vakalarla birlikte literatürde Biontech ilişkili ttp vakaları bildirilmeye başlandı. Biz de Biontech aşısı sonrası plazmaferez ve rituksimab yanıtsız 3.basamak tedavi olarak siklosporin başladığımız olgumuzu sunduk.

Anahtar Kelimeler: Trombotik trombositopenik purpura, Covid 19, Biontech, Aşı

Kaynaklar

1. Scully M, Hunt BJ, Benjamin S, Liesner R, Rose P, Peyvandi F, et al. Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies. British journal of haematology. 2012;158(3):323-35.
2. Kadikoylu G, Yavasoglu I, Bolaman ZJTM. Rabies vaccine-associated thrombotic thrombocytopenic purpura. 2014;24(6):428-9.
3. Dias P, Gopal SJA. Refractory thrombotic thrombocytopenic purpura following influenza vaccination. 2009;64(4):444-6.
4. Greinacher A, Thiele T, Warkentin TE, Weisser K, Kyrle PA, Eichinger S. Thrombotic Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 Vaccination. New England Journal of Medicine. 2021;384(22):2092-101.
5. Yocum A, Simon EL. Thrombotic Thrombocytopenic Purpura after Ad26.COV2-S Vaccination. The American journal of emergency medicine. 2021.

Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-95 Referans Numarası: 68

PRİMER KUTANÖZ LENFOMA GİBİ PREZENTE OLAN CD20(-), ALK(-) DİFFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMA

Dilek Keskin[1], Aysun Gönderen[1], Can Özlü[1], Sercan Şimşek[2], Mustafa Gürol Celasun[3]

[1]Ksbü Evliya Çelebi Eğitim Araştırma Hastanesi, Hematoloji Bilim Dalı
[2]Ksbü Evliya Çelebi Eğitim Araştırma Hastanesi, Patoloji Anabilim Dalı
[3]Ksbü Evliya Çelebi Eğitim Araştırma Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi Bilim Dalı

Giriş: CD20 (-) diffüz büyük B hücreli lenfoma (DBBHL) çok nadir görülen bir antitedir. Olguların hemen hepsinde ALK (anaplastik lenfoma kinaz) pozitifliği eşlik etmektedir. Primer kutanöz bacak tipi lenfoma (PKbtL) da nadir görülen bir B hücreli lenfoma türüdür. PKbtL genellikle yaşlı hastalarda görülür. Klinik prezentasyonunda alt ekstemitelerde görülen morumsu vejetan noduller ve ülseröz açılmalar mevcuttur. Ancak olgumuz; ALK (-) oluşu ile klasik CD20(-) DBBHL dan ayrılmaktadır. Ayrıca hem klinik prezentasyonu hemde patolojik eşsizliği nedeni ile ilginç olup patolojik evalüasyonu ve tedavisi yönüyle hekimlere yol gösterici olabilir.

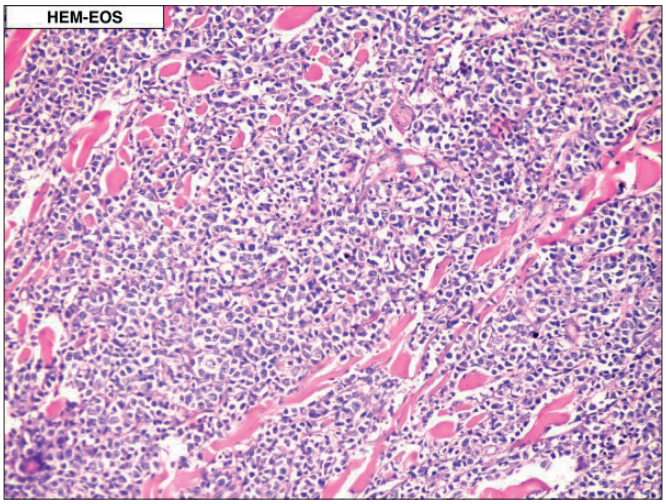
Olgu sunumu: 72 yaşında kadın hasta sağ bacağında kapanmayan yara nedeniyle Hematoloji polikliniğine başvurdu. Tip 2 DM, KOAH'ı mevcuttu. Daha önce Dermatoloji tarafından diyabetik yara olduğu düşünülerek üç hafta süreyle oral antibiyotik tedavisi verilmişti. Siprofloksasin ve amoksilin-klavulonat almasına rağmen yarası kapanmamıştı. Bunun üzerine trucut biyopsi yapılmıştı. Ardından CD20(-), ALK (-) DBBHL tanısı konulmuştu (Şekil 1,2,3).

Fizik muayenede; sağ bacakta üç ayrı lokalizasyonda 3-12 cm boyutlarında kitleler ve ipsilateral inguinal lojda 4 cm ağrısız lenfadenomegali, aynı ekstremitede fil bacağı görünümü vardı. Primer lezyon yaklaşık 12 cm çapta ve ülserovejetan idi. Diğer lezyonların birincil lezyon oluştuktan sonraki bir ay içinde ortaya çıktığı söylendi. WBC: 12000/mm3, Hb: 10.2 gr/dl, plt: 456000/mm3, ESH: 62 mm/ saat, CRP: 96 ng/dL, albumin: 2.9 gr/L, kreatinin: 1.6 mg/dL, LDH:322 IU/L, beta2mikroglobulin: 3268 ng/dL idi. R-IPI puanı 3 evre 2 hastalığı mevcuttur.

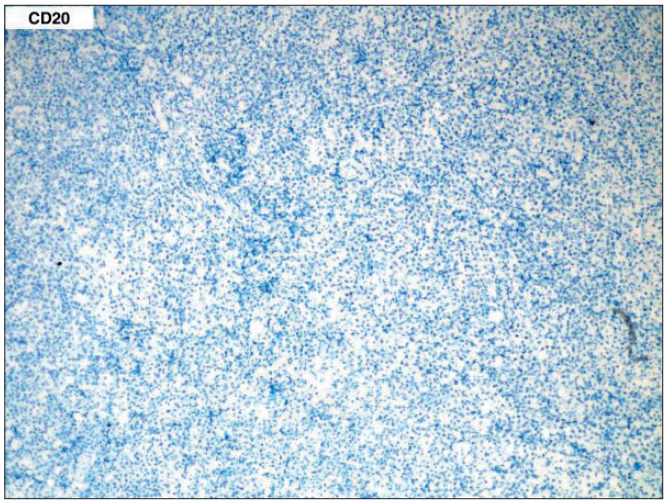
CD20 negatif olması nedeniyle rituksimab düşünülmedi ve CHOP tedavisine başlandı. 4 siklus sonrasında PET-BT yapıldı. Ara PET-BT'de rezidüel hastalık ile tam remisyon sağlandı. Tedavi 6 siklus CHOP'a tamamlandı. Tedavi bitiminde hala rezidüel alan olup tam remisyonu korumaktaydı. Prezentasyonun bulky kitle ve tedavi sonrasında rezidüel hastalık olması üzerine tutulu alan Radyoterapi verildi. Kemoradyoterapi sonrası tam remisyon sağlandı.

Tartışma: CD20 negatif DBBHL nadir görülen bir antitedir ve bu tip lenfomada da ALK pozitifliği görülmektedir. Olguda her iki tanısal özelliğinin tespit edilmemesi olguyu eşsiz kılmaktadır. Olguya rituximab verilmedi, klasik CHOP rejimi tercih edildi ve tam remisyon sağlanabildi. ALK negatifliği yanlış immünreaktivite ihtimalini akla getirdi. Ancak patolog numuneyi tekrar değerlendirdi. CD20 ve ALK negatifliğini doğruladı. Örneği başka bir patoloji merkezinde de revize edildi. Sonuçlar değişmedi. Tedavi öncesi görüntülemelerinde lezyon komşuluğunda periost tutulumu olup kemik infiltrasyonu ekarte edilemedi. Ayrıca bulky kitlesi sebebiyle rezidüel hastalık için radyoterapi tercih edildi. Literatürde benzer tedavi yaklaşımları bulunmaktadır. Klinik senaryoya bakıldığında olgu; ileri yaşı, lezyonların tek bacakta olması, nodüler başlaması ve kapanmayan ülsere lezyon ile prezente olması ile PKbtL'ye benziyordu, ancak immünohistokimya çalışması bu ihtimalden uzaklaştırmıştı. PKbtL'de CD20 gibi B lenfosit belirteçlerinin kuvvetli pozitif olması histopatolojik olarak destekleyici değildi.

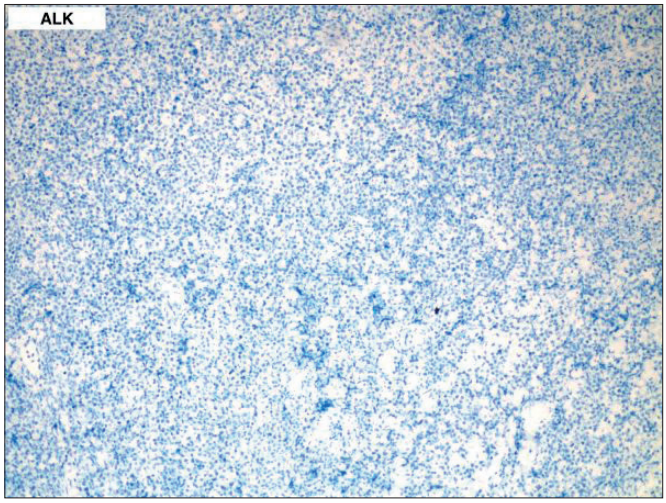
Anahtar Kelimeler: CD20, ALK, lenfoma



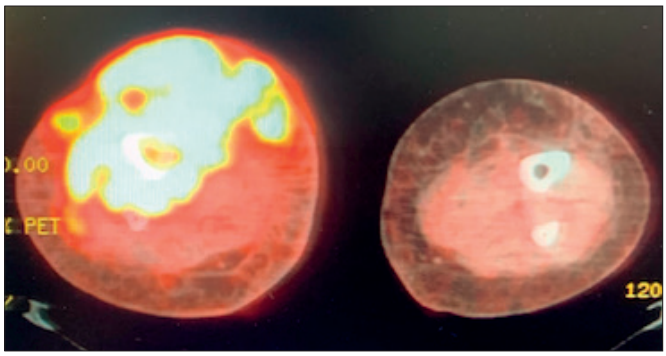
Şekil 1. Biyopsinin hematoksilen eosin görüntüsü



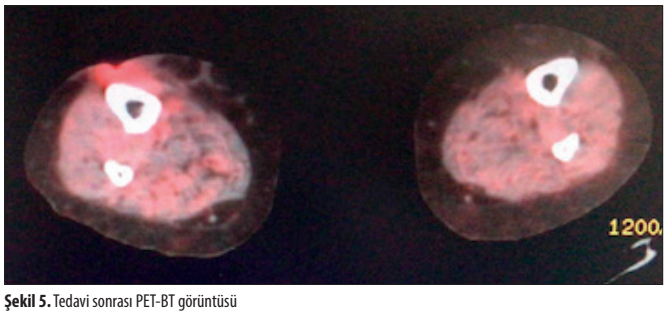
Şekil 2. CD20 immunhistokimya



Şekil 3. ALK immunhistokimya



Şekil 4. Tedavi öncesi PET-BT görüntüsü



Şekil 5. Tedavi sonrası PET-BT görüntüsü

Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

P-96 Referans Numarası: 342

IXAZOMİB LENALİDOMİD DEKSAMETAZON İLE YANIT ELDE EDİLEN SİSTEMİK AL AMİLODOZ, OLGU SUNUMU

Ferda Can[1], Derda Gökçe[2], Tekin Güney[3], İmdat Dilek[2], Sema Akıncı[1]

[1]Sağlık Bakanlığı Ankara Şehir Hastanesi
[2]Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Ankara Şehir Hastanesi
[3]Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Şehir Hastanesi

AL amiloidoz multiple myelom (MM) vakalarının yaklaşık %10'unda görülebilen, ortalama yaşam süresinin tahmini 6 ay ile 3 yıl arasında olduğu bir durumdur. Mortal seyrebilen ve tedavisinde zorluklar barındıran AL amiloidoz tedavisinde yeni çıkan antimiyelom ajanlarla ilgili çalışmalar devam etmektedir. Olguda sistemik AL amiloidoz saptanan ve Ixazomib-Lenalidomid-Deksametazon kullanımı sonrasında tam yanıt alınan hastamızı sunmak istedik.

38 yaşında daha önce sistemik hastalığı olmayan kadın hasta nefes darlığı, çabuk yorulma ve merdiven çıkmada zorluk şikayetleriyle kardiyolojiye başvurmuş. Kalp yetmezliği şüphesiyle yapılan ekokardiyografik görüntülemede ventriküler duvar kalınlaşması ile beraber ejeksiyon fraksiyonunda azalma (%40) saptanmış ve amiloidoz şüphesiyle ileri inceleme için Hematoloji Polikliniği'mize başvurmuştu. Elde ayaklarda nöropatik ağrısı, ortostatik hipotansiyon ve ilişkili semptomları olan hastanın tetkiklerinde hemogram, serum kreatinin ve elektrolit değerleri normaldi. Transaminazlarında artış (ALT:114 U/L, AST:104 U/L) mevcuttu. Serum protein elektroforezinde monoklonal gamopati saptandı. M proteini 6,7 gr/L olarak ölçüldü. Serum immünfiksasyonda IgG Lambda monoklonal gamapati mevcuttu. Serum serbest Lambda düzeyi 304 mg/L ve serum serbest Kappa düzeyi 19 mg/L olarak ölçüldü. 24 saatlik idrarda 340 mg/gün protein saptandı. İdrar immünfiksasyonunda MGP görülmedi. Yapılan kemik iliği biyopsisinde %15 oranında plazma hücresi görüldü ve Lambda ile monotipik boyanma saptandı. Ayrıca AL tipi amiloid birikimi görüldü. Çekilen tüm Spinal MR ve PET/CT görüntülemelerinde hastalık lehine bulgu yoktu.

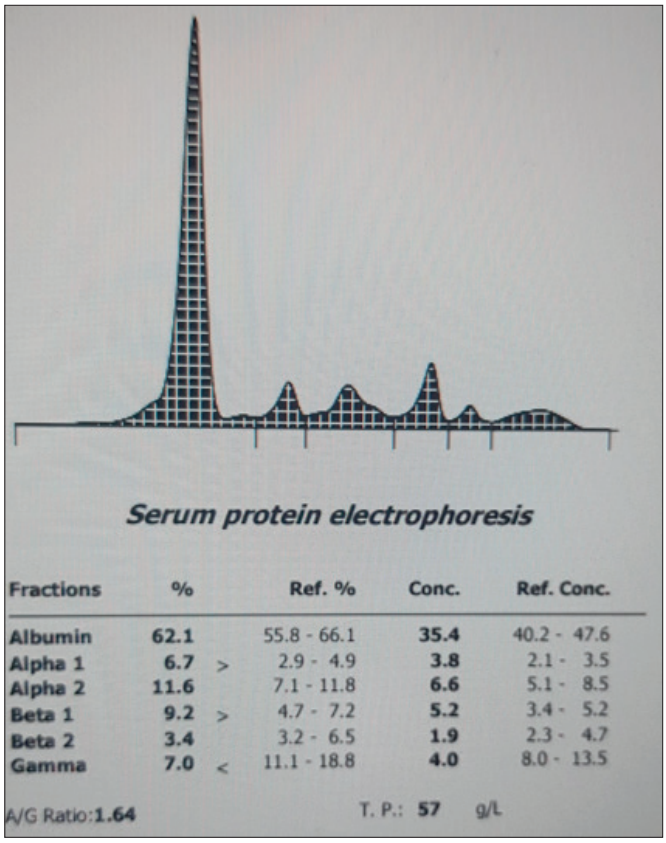
Hastanın tanıda EKG'de voltaj düşükleriyle birlikte pro-BNP düzeyi 29925 ng/L ve Troponin I düzeyi 140 ng/L olarak saptandı. Alt ekstremitede nöropati bulguları mevcut olan hastanın yapılan EMG'sinde alt ekstremitede sensörimotor mikst tip polinöropati saptandı. Sistemik AL amiloidoz tanısı konulan hastanın kardiyak durumu ve nöropati durumu göz önüne alınarak Ixazomib-Lenalidomid ve Deksametazon (IRD) tedavisi kararlaştırıldı. Endikasyon dışı onay alınarak IRD başlandı. 2 kür IRD sonrasında kısmi yanıt (PR) mevcuttu. 4 kür IRD sonrasında yapılan yanıt değerlendirmesinde hematolojik açıdan tam yanıt (CR) saptandı. Hastanın tedavi sonrası ve öncesi serum protein elektroforezleri resimlerde gösterilmiştir. Kemik iliğinde plazma hücre oranı %1-2 olarak değerlendirildi. Pro-BNP düzeyi 8359 ng/L olarak ölçüldü. Hastaya otolog kök hücre nakli yapılmasına verildi.

Relaps refrakter AL amiloidoz hastalarında ixazomib tedavisi ile %53 oranında hematolojik yanıtlar elde edilmiş, IRD ile %59 hematolojik yanıtlar bildirilmiş. Vakada IRD ile birinci basamak tedavide tam hematolojik yanıt yanında kardiyak yanıtı da olan, otolog kök hücre nakline hazır şekilde takip ettiğimiz hastamızı sunmak istedik.

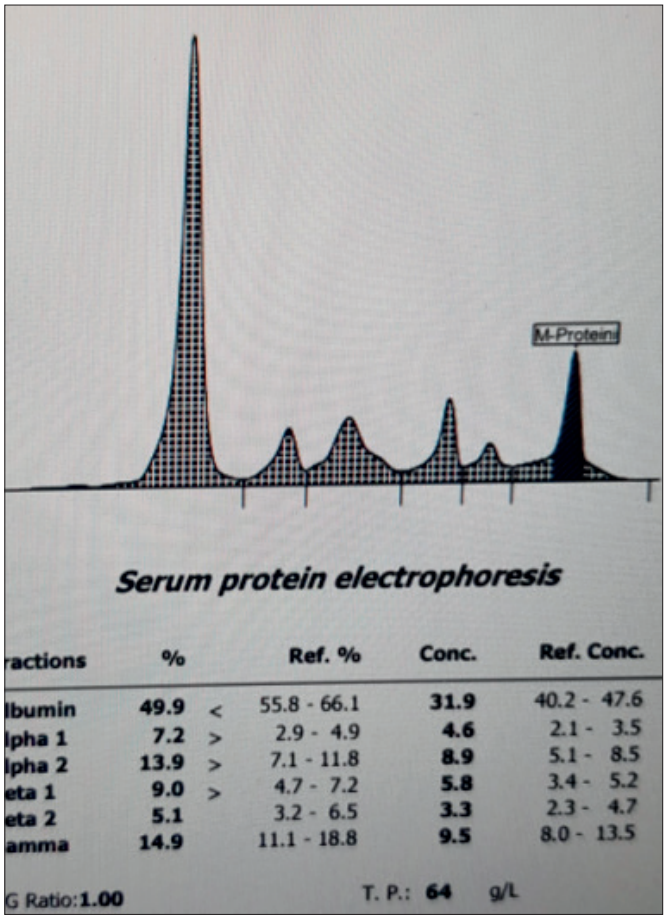
Anahtar Kelimeler: Amiloidoz, ixazomib, lenalidomid

Kaynaklar

1. Cohen OC et al. Use of ixazomib, lenalidomide and dexamethasone in patients with relapsed amyloid light-chain amyloidosis. Br J Haematol. 2020 May;189(4):643-649.
2. Dispenzieri A et al. A randomized phase 3 study of ixazomib–dexamethasone versus physician's choice in relapsed or refractory AL amyloidosis. Leukemia (2021).
3. Dinner S et al. The prognostic value of diagnosing concurrent multiple myeloma in immunoglobulin light chain amyloidosis. Br J Haematol, 161: 367-372.



Şekil 1. Tedavi sonrası serum protein elektroforezi



Şekil 2. Tedavi öncesi serum protein elektroforezi

■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

P-97 Referans Numarası: 347

EMPOTANSIN NADİR VE KARMAŞIK BİR NEDENİ: POEMS SENDROMU

Buğra Sağlam[1], Murat Albayrak[1], Mustafa Önder[2], Hacer Berna Afacan Öztürk[1], Merih Reis Aras[1], Pınar Tığlıoğlu[1], Mesut Tığlıoğlu[1], Fatma Yılmaz[1], Senem Maral[1]

[1]Sağlık Bakanlığı Üniversitesi, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Bölümü
[2]Sağlık Bakanlığı Üniversitesi, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği Bölümü

Giriş: Hematoloji pratiğinde plazma hücreli neoplaziler oldukça geniş yer tutmasına karışın POEMS sendromu oldukça nadirdir. Serum lambda hafif zincir yüksekliği ve polinöropati ile birlikte organomegali, endokrinopati ve cilt lezyonları sendromun ana unsurlarıdır. Kiniğimizde tanı koyduğumuz vakamızı literatüre katkısı olacağı kanaatiyle sizlerle paylaşıyoruz.

Vaka sunumu: Ek hastalığı, ilaç kullanımı, toksik madde maruziyeti hikayesi olmayan 51 yaşında erkek hasta Şubat 2021 tarihinde ilk olarak empotans şikayeti gelişmiş ve sonrasında destek tedavisi başlanmış. Daha sonra halsizlik, ayaklarda güçsüzlük şikayetleri ile nöroloji polikliniğine başvurdu ve polinöropati saptanması sonrasında etiyolojiye yönelik değerlendirmesinde serum immun elektroforezinde IgG Lambda monoklonal gamopati saptandı. Bunun üzerine plazma hücreli neoplaziler yönünden araştırılmaya başlandı. Yapılan tetkiklerinde immunglobulin düzeyleri, serum-idrar kappa ve lambda hafif zincir düzeyleri ve yapılan kemik iliği biyopsilerinde plazma artışı ve etolojiye yönelik tanıya ulaşılamayan hastanın yapılan PET-BT'de sakral bölgede soliter 3,3cm boyutunda sklerotik lezyon saptandı. Ön planda plazmositom düşünülen hastanın sklerotik lezyondan tru-cut biyopsi alındı ve %20 monoklonal IgG lambda plazma artışı saptandı. Fizik muayenesinde ciltte son 3-4 aydır artan lezyonları (Şekil-1) ve akrosiyanozu (Şekil-2) olduğu görüldü. Hastanın mevcut şikayet ve laboratuvar sonuçları ile POEMS sendromu ön tanısıyla değerlendirilmeye başlandı (Tablo-1). Yapılan tetkiklerinde total testosteron düşük, TSH değeri normal, serbest T3-T4 düşük, serbest kortizolü düşük olan hastaya synacten testi yapıldı ve hipofiz MRI ile görüntüleme yapıldı. Santral hipotiroidi, sekonder hipogonadizm ve adrenal yetmezlik saptanan, ciltte hemanjiomları ve akrosiyanozu olan hastaya mevcut haliyle POEMS sendromu tanı kriterlerinin mutlak 2 kriterini, major 1 kriterini, minör kriterlerin cilt ve endokrinolojik kriterlerini karşılaması sonrasında POEMS sendromu olarak kabul edildi. Hastaya endokrinoloji tarafından replasman tedavileri başlandı. Soliter sklerotik lezyonu olması ve kemik iliği tutulumu olmaması nedeniyle hastaya radyoterapi verilmesi planlandı

Tartışma: POEMS sendromu nadir görülen bir hastalıktır ve kesin insidansı bilinmemektedir. Sıklıkla 5-6 dekatta görülmekte olup medyan yaşı 51'dir ve vakaların %63'ü erkek hastalardan oluşmaktadır. Hastalığın patofizyolojisinde proinflamatuvar ve diğer sitokinlerin kronik ve aşırı üretimi, mikroanjiyopati, ödem, effüzyonlar vasküler geçirgenlikte artış neovaskülarizasyonda artış önemlidir. Hastaların tamamında periferik nöropati ve hemen her zaman monoklonal lambda hafif zincir ve beraberinde sıklıkla IgA veya IgG nadirende IgM ağır zincir gammapati mevcuttur. Kemik lezyonları sıklıkla sadece sklerotik vasıflıdır. Ancak sklerotik ve litik lezyon birlikteliği olabilir ancak sadece litik lezyon vakaların sadece %2'sinde bildirilmiştir. Hastamızda da literatür ile uyumlu olarak soliter sklerotik kemik lezyonu gözlendi. Hastalığın minör kriterleri içerisinden endokrin ve cilt bulguları bizim hastamızda ön planda gözlendi. Genel olarak hastaların endokrin şikayetlerinde bizim hastamızda olduğu gibi ilk sırada hipogonadizm ve ilişkili semptomlar oluşturuken; hipotiroidi, adrenal yetmelik'de bizim vakamızda olduğu gibi görülmektedir. Tedavide hastalığın 3 ve altında soliter kemik lezyonu olması halinde radyoterapi tercih edilir. Yaygın hastalıklarda multiple myelom gibi bortezomib ve lenalidomid bazlı tedaviler ile otolog hematopoetik kök hücre nakli yapılabilir. Farklı sunumlarla ortaya çıkan bir sendrom olması nedeniyle multidisipliner bir anlayışla yönetilmesi gereken bir hastalıktır. Bu nedenle doğru zamanda vakaların teşhis ve tedavi edilebilmesi için faklı klinikler arasında ortak dil konuşulması önemlidir. Bunu sağlayabilmek ve ideal tedavi yöntemlerine ulaşabilmek için ileriye dönük çalışmalara gerek duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: empotans, poems, polinötopati

Kaynaklar

1. Dispenzieri, A., POEMS syndrome. Blood reviews, 2007. 21(6): p. 285-299.

2. Gherardi, R.K., et al., Overproduction of proinflammatory cytokines imbalanced by their antagonists in POEMS syndrome. 1996.
3. Soubrier, M., et al., Growth factors in POEMS syndrome: evidence for a marked increase in circulating vascular endothelial growth factor. Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology, 1997. 40(4): p. 786-787.
4. Tokashiki, T., et al., Predictive Value of Serial Platelet Count and VEGF Determination for the Management of DIG in the Crow-Fukase (POEMS) Syndrome. Internal medicine, 2003. 42(12): p. 1240-1243.
5. Dispenzieri, A., How I treat POEMS syndrome. Blood, The Journal of the American Society of Hematology, 2012. 119(24): p. 5650-5658.

Şekil 1. Hastanın sırt bölgesindeki hemanjiyomlar

Şekil 2. Hastanın her 2 ayağındaki akrosiyanoz görüntüsü

Tablo 1: POEMS sendromu tanı kriterleri [1]

Zorunlu kriterler	1. Polinöropati 2. Monoklonal plazma hücre atışı (sıklıkla lambda)
Majör kriterler	1. Sklerotik kemik lezyonu 2. Castleman hastalığı 3. Artmış VEGF düzeyi
Minör kriterler	1. Organomegali (splenomegali, hepatomegali, lenfadenopati) 2. Ekstravasküler sıvı yüklenmesi (ödem, plevral effüzyon veya asit) 3. Endokrinopati (adrenal, tiroid, hipofiz, adrenal, paratiroid, pankreas) 4. Cilt değişiklikleri (hiperpigmentasyon, hipertrikozis, glomeruloid hemanjioma, pletore, akrosiyanoz vb…) 5. Papil ödem 6. Trombositozis, polisitemi

Erişkin Akut Lösemiler

P-98 Referans Numarası: 61

AKUT MİYELOİD LÖSEMİDE YENİ YAKLAŞIM: SAMATYA SKORU

İstemi Serin[1], Tahir Alper Cinli[1], Hasan Göze[1], Bağnu Orhan[2], Huriye Serin[2], Derya Sönmez[2], Begüm Güleşir[3], Osman Yokuş[1]

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

Giriş: Akut miyeloid lösemi (AML), periferik kan, kemik iliği ve/veya diğer dokulardaki miyeloid blastların klonal genişlemesi ile karakterize heterojen bir hematolojik malignitedir. AML sınıflamasında ve prognozun tayininde tüm yöntemlere aynı anda erişebilmek mümkün olmadığından farklı metodların bir arada kullanımı ve kolay kullanılabilir bir yol geliştirilmesi önem taşımaktadır. Klinik, morfolojik değerlendirme ve immunfenotiplendirmenin yanında sitogenetik ve moleküler sitogenetik yöntemler AML sınıflamasında ve prognozu ön görmede kullanılan temel yöntemlerdir. Immunofenotipik karakteristikler de prognozu etkileyen belirteçlerdir. Hücre yüzey markerlarının prognoza etkisi önemli bir çalışma alanını oluşturmaktadır. Çalışmamızda, klinik, sitogenetik ve akış sitometrik yöntemler kullanılarak oluşturduğumuz risk skorlama sisteminin non-APL AML vakalarında prognoz tahimini ve induksiyon tedavisine yanıtını incelemeyi amaçladık.

Materyal ve Metod: Çalışmaya Ocak 2010 ile Aralık 2021 arasında non-APL AML tanısı almış toplam 189 hasta dahil edilmiştir. Hastaların tanı anı demografik verileri (yaş, cinsiyet), tanı anı lökosit sayıları ve diğer risk skorlama sistemi parametreleri kaydedildi. Hastaların son durumları (exitus, alive) ve induksiyon tedavisine yanıtları (komplet, inkomplet, yanıtsız) kaydedildi. Yapılan istatistiki analizlerde induksiyon tedavisine yanıt durumu komplet yanıtlı, inkomplet ve yanıtsız grup ise yanıtsız başlığı altında değerlendirilmiştir. Tüm hastalar "7+3" tedavisi almıştır. Tüm hastalarda sitarabin ve idarubisin kullanılmıştır. 1. Standart değerlendirme yapılamamış olanlar: Kemik iliği biopsisi, akış sitometrik inceleme, tanı anı kromozom analizi ve sitogenetik inceleme gibi risk skorlama sistemi için gerekli temel incelemeler yapılmamış /yapılamamış olan hastalar, 2. Frajil hastalar: Komorbiditeleri ve frajilitesi sebebiyle 7+3 tedavisine uygun olmayan hastalar, farklı tedavi seçenekleri ile tedavi edilmiş olan hastalar, 3. İnduksiyon değerlendirmesi yapılamamış hastalar: İnduksiyon tedavisine yanıt değerlendirilemeden ölen veya hiç indüksiyon tedavisi alamamış hastalar, 4. 7+3 tedavisi almayı kabul etmeyen hastalar çalışmadan çıkarılmıştır. Hastaların induksiyon tedavisine yanıt durumları, tedavi başlangıcından sonraki 21-28 günde yapılan kemik iliği biopsisi ile değerlendirilmiştir. Yapılan değerlendirmede akış sitometrik ve patolojik inceleme ile %5 altında blast saptanması yanıtlı; %5-20 arasında blast saptanması inkomplet yanıtlı; %20 ve üzerine blast saptanması durumunda ise yanıtsız kabul edilmiştir. Tanı anı lökosit sayısı (<50.000 = 0, ≥50.000 = 1), yaş (<60 = 0, ≥60 = 1), MSS tutulumu ((-) = 0, (+) = 1), extramedüller hastalık varlığı ((-) = 0, (+) = 1), induksiyon tedavisi sırasında tümör lizis varlığı ((-) = 0, (+) = 1), non-APL AML de risk sınıflandırma durumu (favorable=0, intermediate=1, poor/adverse=2) ve flow sitometri bulguları (CD7, CD34, HLA-DR pozitifliği= 1) kaydedilerek total skor hesaplandı.

Sonuçlar: Geliştirilen risk skorlama sisteminin, hastaların exitus olma ve induksiyon tedavisine yanıtlı olma etkisi incelenmiş ve istatistiki anlamlı sonuç elde edilmiştir. (p<0,05). Medyan değer olan 2,5 olarak belirlenmiştir.

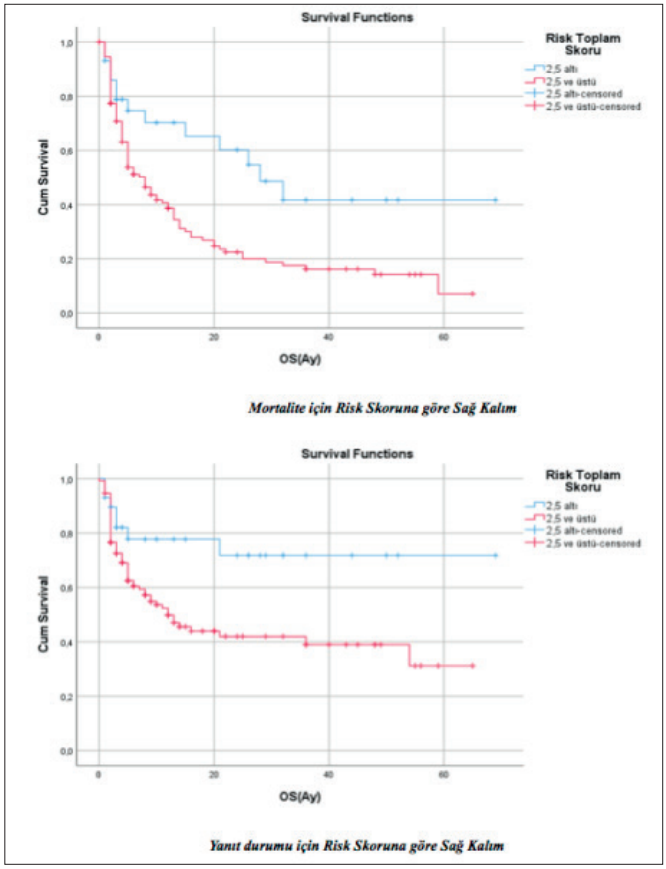
ROC analizinde exitus olma açısından, elde edilen medyan risk skoru olan 2,5'in AUC değeri 0,635 (0,541-0,729; %95 güven aralığı, p=0,006); induksiyon tedavisine yanıtlı olma açısından ise 0,605 (0,517-0,692; %95 güven aralığı, p=0,024) dir. Exitus olma açısından duyarlılık %88, özgüllük %42, pozitif prediktif değer %90,1, negatif prediktif değer ise %24,7'dir. İnduksiyon tedavisine yanıtlı olma açısından ise duyarlılık %90,1, özgüllük %25,3, pozitif prediktif değer %89,8, negatif prediktif değer ise %32'dir.

Tartışma ve Sonuç: Birden fazla parametrenin yer aldığı, klinik, moleküler, genetik ve akım sitometrik özelliklerin kombine edilerek oluşturulan, pratik ve kullanılabilir bu skorlama sisteminin, yeni parametreler ile desteklenebileceği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Akut miyeloid lösemi, genetik, akım sitometri, prognoz

Kaynaklar

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. CA Cancer J Clin. 2020 Jan;70(1):7-30.
2. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood. 2016;127(20):2391-405.
3. Döhner H, Estey E, Grimwade D, Amadori S, Appelbaum FR, Büchner T, Dombret H, Ebert BL, Fenaux P, Larson RA, Levine RL, Lo-Coco F, Naoe T, Niederwieser D, Ossenkoppele GJ, Sanz M, Sierra J, Tallman MS, Tien HF, Wei AH, Löwenberg B, Bloomfield CD. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. Blood. 2017 Jan 26;129(4):424-447.
4. Byrd JC et al. Cancer and Leukemia Group B (CALGB 8461). Pretreatment cytogenetic abnormalities are predictive of induction success, cumulative incidence of relapse, and overall survival in adult patients with de novo acute myeloid leukemia: results from Cancer and Leukemia Group B (CALGB 8461). Blood. 2002 Dec 15;100(13):4325-36.
5. Grimwade D et al. Medical Research Council Adult Leukemia Working Party. The predictive value of hierarchical cytogenetic classification in older adults with acute myeloid leukemia (AML): analysis of 1065 patients entered into the United Kingdom Medical Research Council AML11 trial. Blood. 2001 Sep 1;98(5):1312-20.



Şekil 1.

Risk Faktörleri	
Yaş	
	<60 = 0
	≥60 = 1
Başlangıç Lökosit Sayısı	
	<50.000 = 0
	≥50.000 = 1
MSS tutulumu	
	(-) = 0
	(+) = 1
Ekstramedüller Hastalık	
	(-) = 0
	(+) = 1
Tümör Lizis	
	(-) = 0
	(+) = 1
non-APL AML Risk Sınıflaması	
	Favorable = 0
	Intermediate = 1
	Poor = 2
Akım Sitometri Bulguları	
	CD7 Pozitifliği = 1
	CD34 Pozitifliği = 1
	HLA-DR Pozitifliği = 1

Şekil 2. Skorlama Sistemi

Tablo 1: Mortalite ve yanıt durumu için risk skorunun ROC analizi

	Alan	Std. Hata	p	Güven aralığı %95	
				Alt	Üst
Son durum	0,635	0,048	**0,006***	0,541	0,729
İndüksiyon Yanıtı	0,605	0,045	**0,024***	0,517	0,692

***p<0,05 anlamlı alan, p>0,05 anlamlı değil; ROC**

Tablo 2: Mortalite ve yanıt durumu için risk skorunun kesme değerleri ve tahmin olasılıkları

	Sensitivity	Specificity	PP-	PP+
Son durum	**0,880**	0,420	0,247	0,901
İndüksiyon Yanıtı	**0,901**	0,253	0,320	0,898

Tablo 3: OS, risk faktörünün mortalite ve yanıt durumuna göre karşılaştırılması

	Son durum	n	Ort±ss	t	p
Risk Toplam Skoru	Alive	50	3,26±1,45	-3,098	**0,002***
	Exitus	108	3,99±1,34		
OS(Ay)	Alive	50	22,1±20,53	4,349	**0,000***
	Exitus	108	8,78±10,16		
	İndüksiyon Yanıtı				
Risk Toplam Skoru	Yanıtlı	87	3,52±1,48	-2,417	**0,017***
	Yanıtsız	71	4,06±1,29		
OS(Ay)	Yanıtlı	87	18,78±17,56	6,071	**0,000***
	Yanıtsız	71	5,9±8,25		

***p<0,05 anlamlı fark var, p>0,05 anlamlı fark yok; t testi**

Tablo 4: Sağ kalım - Kaplan meier analizi sonuçları

		Sağ Kalım	Std. Hata	Güven aralığı %95		Log Rank	Breslow	Tarone-Ware
				Alt	Üst			
Son durum	2,5 altı	**36,917**	6,130	24,903	48,931	**0,004***	**0,019***	**0,007***
	2,5 ve üstü	**16,937**	2,051	12,917	20,957			
İndüksiyon Yanıtı	2,5 altı	**51,353**	5,761	40,061	62,644	**0,017***	**0,051**	**0,030***
	2,5 ve üstü	**28,929**	3,023	23,004	34,854			

***p<0,05 sağ kalım bakımından fark var, p>0,05 fark yok, Kaplan Meier analizi**

İnfeksiyon ve Destek Tedaviler

P-99 Referans Numarası: 73

PERIOD 3 (PER3) (RS57875989) VARYANTI İLE COVİD-19 ENFEKSİYONUNUN ŞİDDETİ ARASINDA BİR BAĞLANTI OLABİLİR Mİ?

İstemi Serin[1], Sacide Pehlivan[3], Murat Köse[2], Naci Şenkal[2], Yasemin Oyacı[3], Alpay Medetalibeyoğlu[2], Mustafa Pehlivan[6], Gözde Yeşil Sayın[4], Ümmühan İşoğlu Alkaç[5], Tufan Tükek[2]

[1]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği
[2]İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı
[3]İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı
[4]İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı
[5]İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı
[6]Gaziantep Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı

Giriş: Corona Virüs Hastalığı-2019 (COVİD-19), yüzyılın en önemli bulaşıcı olayları arasında yer aldı. COVİD-19 ve immunolojik konak faktör etkilerinin sıklıkla incelendiği günümüz literatüründe bir başka faktörü incelemeyi amaçladık: Sirkadiyen Saat Proteini PERIOD 3 (PER3). PER3 gen polimorfizmi ile sirkadiyen ritim bozuklukları ve immün sistem disregülasyonu arasında önemli bir ilişki vardır.

Materyal ve Metod: Çalışmamıza, Nisan-Haziran 2020 tarihleri arasında hastanemizde COVİD-19 tanısı konan 200 hasta ve sağlıklı kontrol grubu oluşturmak için komorbiditesi olmayan 100 gönüllü dahil edildi. Hastaların başlangıç gen polimorfizmleri sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldıktan sonra üç ayrı klinik alt grup oluşturuldu. Oluşturulan hasta gruplarında gen polimorfizm dağılımı ve istatistiksel anlamlılığı incelendi.

Bulgular: Hasta grubu ile sağlıklı kontroller arasında anlamlı fark bulunmadı (tümü için p> 0.05). Hastalar 28 günlük takiplerinde son durumlarına göre sağ/ ex olarak iki ayrı klinik alt gruba ayrıldığında, 4R/5R genotipi mortal seyreden hastalarda anlamlı olarak daha yaygındı. (p = 0,007). PER3 4R/5R genotipi, yoğun bakıma ihtiyacı olan hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (p=0,034).

Tartışma ve Sonuç: Çalışmamızda 4R/5R genotipinin COVİD-19 hastalarında yoğun bakım ihtiyacı ve mortalite ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir. Bu önemli sonuç, ileride yapılacak araştırmalar için yol gösterici olacaktır.

Anahtar Kelimeler: COVİD-19, sirkadiyen ritim, PER3, immun regülasyon, prognoz

Kaynaklar

1. https://covid19.who.int
2. Wu C, Chen X, Cai Y 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 Jul 1;180(7):934-943. 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. Cai Q, Chen F, Wang T et al. Obesity and COVID-19 Severity in a Designated Hospital in Shen-zhen, China. Diabetes Care. 2020 Jul;43(7):1392-1398. 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. Scheiermann C, Gibbs J, Ince L et al. Clocking in to immunity. Nat Rev Immunol. 2018 Jul;18(7):423-437. doi: 10.1038/s41577-018-0008-4.

Tablo 1: Hastalar ve sağlıklı kontroller arasında genotip ve alel frekanslarının karşılaştırılması

	Genotype	COVID-19	Healthy Control	OR Exp (B)	95% CI	p*
Genotipler		n=[a] (%)	n=100 (%)			
PER3	4R/4R	79 (39.5)	39 (39)	1.223*	0.589-2.538*	0.590*
	4R/5R	94 (47)	45 (45)	1.262*	0.617-2.583*	0.524*
	5R/5R	27 (13.5)	16 (16)	0.776[&]	0.401-1.502[&]	0.491[&]
Allele						
	4R	252 (63)	123 (61.5)			
	5R	148 (37)	77 (38.5)	0.938[&]	0.661-1.331[&]	0.721[&]
HWEp		0.908	0.618			

[a]n= 200, *:OR (95%CI) was adjusted by age and sex, [&]Fisher's Exact Test.

Tablo 2: Klinik alt gruplar arasında PER3 genotiplerinin dağılımı: Şiddetli vaya hafif enfeksiyon

	Genotip	Şiddetli	Hafif	OR Exp (B)	95% CI	p*
		n=[a] (%)	n=106 (%)			
PER3	4R/4R	34 (36.2)	45 (42.5)	1.019*	0.408-3.012*	0.839*
	4R/5R	48 (51.1)	46 (43.4)	0.649*	0.243-17.37*	0.390*
	5R/5R	12 (12.7)	15 (15.1)	0.888[&]	0.393-2.007[&]	0.838[&]

[a]n= 94, *:OR (95%CI) was adjusted by age and sex, [&]Fisher's Exact Test.

Tablo 3: PER3 genotiplerinin klinik alt gruplar arasında dağılımı: 28 günlük takip sırasında sağ ve ex

	Genotip	28 gün ex	Sağ	OR Exp (B)	95% CI	p*
		n=[a] (%)	n=191 (%)			
PER3	4R/4R	1 (11.1)	78 (40.8)	6.133[&]	0.761-49.394[&]	0.092[&]
	4R/5R	8 (88.9)	86 (45.0)	0.090[&]	0.011-0.724[&]	**0.007[&]**
	5R/5R	0 (0)	27 (14.2)	1.165[&]	1.100-1.234[&]	0.612[&]

[a]n= 9, *:OR (95%CI) was adjusted by age and sex, [&]Fisher's Exact Test.

Tablo 4: Klinik alt gruplara göre PER3 genotiplerinin dağılımı: Yoğun bakım veya yatarak tedavi ihtiyacı

	Genotip	YBÜ ihtiyacı	Yatan hasta	OR Exp (B)	95% CI	p*
		n=[a] (%)	n=184 (%)			
PER3	4R/4R	4 (15)	75 (40.7)	2.064[&]	0.641-6.645[&]	0.290[&]
	4R/5R	12 (75)	82 (44.6)	0.268[&]	0.083-0.862[&]	**0.034[&]**
	5R/5R	0 (0)	27 (14.7)	1.172[&]	1.004-1.244[&]	0.136[&]

[a]n= 16, *:OR (95%CI) was adjusted by age and sex, [&]Fisher's Exact Test.

47. ULUSAL HEMATOLOJİ KONGRESİ

Yazar Dizini

A

Abanuz, Selen 154, 174
Acıpayam, Can 157
Açar, İbrahim Halil 294
Açıkalın, Arbil 191
Açıkgöz, Mustafa Mert 354
Adanır, Haydar 268
Adıgüzel, Cafer 199
Aggarwal, Saurabh 229
Aghayev, Agharza 262
Akalın, Halis 269
Akar, Nejat 258
Akarsu, Mesut 145
Akay, Olga Meltem 154, 176, 179, 199, 206, 328, 347
Ak, Ayşın Kısabay 333
Akbayram, Sinan 113, 345
Akbulut, Hakan 178
Akbulut, Simge Dilan 271
Akçay, Arzu 222, 345
Akdeniz, Aydan 158, 209, 245
Akdoğan, Selma 169
Ak, Gülsüm 354
Akıdan, Osman 262, 293, 294, 326, 340, 368
Akıncı, Mustafa 363
Akıncı, Sema 334, 374, 375
Akınel, Ayşe Nur 309
Akışın, Yasemin Ardıçoğlu 258
Akkaya, Kübra 343
Akkurd, Derviş Murat 274, 280, 286, 312
Akkus, Erman 161
Akman, Burcu 336
Ak, Müzeyyen Aslaner 174, 232
Akpınar, Seval 324
Akpınar, Sibel 222
Aksoy, Gökalp Rüstem 180
Aksu, Emre 262, 293, 326, 340, 368
Aksu, Tekin 157, 173, 264
Akşit, Zehra 265
Aktaş, Gamze Nur 302
Akyollu, Başak 347
Akyol, Pınar 303, 312
Akyöney, Sezer 167
Alacacıoğlu, İnci 154, 208, 214, 232, 254, 265, 305, 316
Alaçam, Sema 280
Alakbarova, Gumral 309
Alataş, Özkan 215
Albayrak, Aynur 242
Albayrak, Canan 157, 167, 345
Albayrak, Davut 157, 167, 345
Albayrak, Esra 252
Albayrak, Hayrunnisa 174, 210, 270, 271, 287, 304, 323, 351, 360, 371
Albayrak, Meryem 222
Albayrak, Murat 239, 241, 242, 275, 284, 303, 312, 338, 344, 373, 376
Albayrak, Mustafa 206
Algül, Emine 251
Alhan, Fadime Nurcan 163, 268, 276, 295, 323, 343, 356, 362
Al, Işık Odaman 162, 222
Ali, Rıdvan 155, 189, 235, 250, 269
Alkaç, Ümmühan İşoğlu 357, 358, 379
Altındirek, Didem 217
Altunok, Oğuz 369
Altuntaş, Fevzi 152, 239
Amber, Vian 229
Andıç, Neslihan 141, 192, 234, 247, 253, 259, 265, 341
Apak, Fatma Burcu Belen 169, 195, 345
Apaydın, Merve 253
Aral, Yusuf Ziya 345
Aras, Beyhan Durak 192, 253
Aras, Merih Reis 206, 239, 241, 242, 275, 284, 303, 312, 338, 344, 373, 376
Arat, Mutlu 154, 166
Arıkan, Evşen Apaydın 360
Ar, Muhlis Cem 165, 169, 172, 176, 180, 183, 186, 194, 213, 217, 218, 227, 231, 237, 240, 264, 319, 343, 364
Arslan, Ayşegül İsal 324
Arslan, Hande 342
Arslan, Önder Arslan 163, 178, 202, 255, 346
Arslan, Zeynep Ece 209
Asarcıklı, Fikret 157
Aslan, Ceyda 283
Aslan, Deniz 245
Aslan, Şamil 319
Asri, Şule 268
Atagündüz, Işık Kaygusuz 86, 152, 174, 196, 202, 211, 219, 232, 261, 290, 302, 305, 309, 339
Ataş, Ünal 152, 163, 174, 199, 206, 232, 268, 276, 295, 323, 343, 356, 362
Atay, Meltem Olga 152
Ateş, Dilvin Çelik 157
Ateş, Muhammet 334
Ateşoğlu, Elif Birtaş 63, 152, 199, 206, 328
Avcı, Burcu Altındağ 324
Avcı, Burçak Kılıçkıran 183
Avcı, Duygu Nurdan 307, 312, 337, 351
Avcı, Şahin 347
Avcı, Tugay 247
Aydın, Berrin Balık 206
Aydın, Demet 320
Aydın, Funda 163
Aydın, Mürüvvet Seda 282
Aydınok, Yeşim 79, 204
Aydın, Öznur 232
Aydın, Sultan 345
Aydın, Şeniz Öngören 169
Aydın, Yıldız 161, 343
Aydoğdu, İsmet 239, 333, 352, 370
Aydoğdu, Selime 237
Ayer, Mesut 71, 154, 206
Aygüneş, Utku 157
Aygün, Kemal 210, 270, 271, 287, 304, 323, 351, 360, 371
Ayhan, Aylin Canbolat 345
Aykaş, Fatma 271
Aylı, Meltem 206
Aytaç, Selin 264
Ay, Yılmaz 193, 337, 345

B

Babayeva, Naile 321
Bağcı, Metin 239
Bakır, Ayfer 280
Balkan, Can 204
Baltık, Muhammed 365
Barlas, Sait Berk 199
Başaran, Elif 281
Başer, Asena 185
Başlar, Zafer 165, 169, 172, 176, 180, 183, 186, 194, 213, 227, 237, 240, 264, 343
Baştürk, Abdülkadir 239
Baş, Volkan 206, 289, 367
Batai, Arpad 182
Batman, Adnan 288
Bavunoğlu, Işıl 319
Baydar, Mustafa 187, 355
Bayhan, Turan 91
Baylan, Süleyman 307
Bayraktaroğlu, Selen 204
Baysal, Mehmet 161, 313
Bay, Sema Büyükkapu 157
Baytan, Birol 222, 255, 286
Bekler, İlayda 305
Beköz, Hüseyin Saffet 154, 206
Beksaç, Meral 161, 163, 178, 202, 224, 255, 346
Bektaş, Mert 172, 180
Bektaş, Özlen 262, 293, 294, 340, 368
Belen, Fatma Burcu 158, 222
Berker, Neslihan 322
Beşışık, Sevgi Kalayoğlu 154, 161, 349, 360
Beyan, Cengiz 115
Beyler, Özlem 282
Bıçakçı, Zafer 157
Bilgili, Kardelen 284
Bircan, Başak Ecem 237
Birgen, Nur 174
Birsin, Zeliha 183
Boğa, Can 154, 307, 312, 337, 351
Bolaman, Ali Zahit 174, 190, 198, 261, 310
Bolelli, Kayhan 169
Bolelli, Tuğba Ertan 169
Bozdağ, Sinem Civriz 143, 163, 178, 202, 221, 224, 255, 346
Bozdayı, Gülendam 217
Bozkaya, Mehtap 245
Bozkına, Ali Çağatay 265
Bölükbaşı, Yasemin 314
Börekçi, Şermin 277
Brümmendorf, Tim H. 182
Bulduk, Tuba 158
Buran, Tahir 352
Bülbül, Mustafa Cem 328, 347
Büyükaşık, Yahya 209, 340
Büyükkurt, Nurhilal 307, 312, 337, 351
Büyük, Melek 322
Büyüktaş, Deram 154, 176, 179, 314

C

Calilova, Sevil 309
Canbolat, Aylin 158, 245
Candar, Ömer 155, 158, 209, 235, 250, 269, 327
Can, Ferda 206, 334, 374, 375
Cangül, Şule Ünal 82, 345

Canpolat, Aylin 222
Canpolat, Cengiz 157
Celasun, Mustafa Gürol 374
Celilova, Sevil 321
Celkan, Tiraje 158, 231, 245, 345
Cengiz, Hayrunnisa 199
Ceran, Funda 176, 282
Cinli, Tahir Alper 267, 279, 299, 300, 359, 365, 366, 369, 377
Corbacioglu, Selim 229
Cortes, Jorge E. 182

Ç

Çağırgan, Seçkin 318
Çağlar, Kayhan 217
Çağlayan, Ceyda Nur Dündar 163
Çağlıyan, Gülsüm Akgün 158, 209, 239, 322
Çakaloğulları, Nihan 200
Çakır, Betül 157
Çakırsoy, Didem 154, 174
Çakmaklı, Hasan Fatih 157
Çakmak, Onurhan 365
Çalışkan, Ümran 334, 365
Çapar, Mehmet Umut 196
Çeçen, Emre 157
Çelebi, Goncagül 174
Çelen, Suna 168, 184
Çelik, Fatih 255
Çelik, Serhat 187, 232, 355
Çeneli, Özcan 158
Çerme, Emir 277
Çerme, Melis Dila Özer 277
Çetin, Gülay 290, 324, 352
Çetin, Mustafa 187
Çetintepe, Tuğba 266, 302
Çevik, Ceren 290, 324, 352
Çevik, Gülnihal 365
Çınar, Alev 243
Çınar, Olgu Erkin 185, 282
Çıtak, Çağlar 157
Çiçek, Mahmut Emin 359
Çiftçiler, Ali Erdinç 288
Çiftçiler, Rafiye 288
Çiğdem, Sadık 175
Çil, Metin 157
Çilsaat, Gizem 233
Çoban, Rabia 237
Çokgezer, Simay 213
Çöteli, Mert Burkay 185
Çuhadaroğlu, Çağlar 174

D

Dağdaş, Simten 242, 282
Dakiki, Bahar 155
Dal, Mehmet Sinan 239
Dal, Sinan 152
Dalva, Klara 226
Dane, Cem 298
Darçın, Tahir 152
Davutoğlu, Nur Oğuz 234, 259, 265
Dedeoğlu, Özen 261, 290, 302, 305, 339
Delibalta, Dilan 305
Demir, Ahmet Muzaffer 161, 206, 289, 308, 367
Demircioğlu, Sinan 239, 297, 331
Demirci, Ufuk 152, 161, 206, 289, 308, 367
Demirci, Zuhal 246
Demirdağ, Tuğba Bedir 157
Demir, Derya 246, 347
Demirel, Kübra Durmuş 216
Demirel, Naciye 320
Demirer, Taner 163, 178, 202, 255, 346
Demir, Fatma Banu 372
Demir, İlknur 164, 201
Demir, İsmail Altuğ 302
Demiriz, Itır Şirinoğlu 154
Demirkan, Fatih 187, 208, 214, 254, 265, 305, 316
Demir, Mustafa Kemal 168
Demir, Nazlı 154
Demiroğlu, Haluk 282
Demiröz, Ahu Senem 291, 319
Demirpolat, Eren 207, 243, 248
Demir, Sefa Onur 174
Demirsoy, Esra Terzi 283
Demirsoy, Uğur 245
Demir, Süleyman 193
Demirtaş, Derya 202, 309
Deniz, Günnur 107
Deveci, Burak 176, 315
Dikici, Hatice Zeynep 297
Dikmen, Yalım 277
Dilek, İmdat 206, 334, 374, 375
Doğan, Ali 335
Doğan, Esra Evrim 320
Doğan, Hamide 196
Doğan, Narin Yıldırım 335
Doğan, Öner 179
Doğan, Özlem 197
Doğrul, Rana Tuna 216
Doğru, Ömer 345
Doğu, Mehmet Hilmi 209, 239, 273, 292, 298, 329
Doğu, Sevilay Yavuz 298
Dokal, Inderjeet 69
Duman, Murat 339
Durcan, Emre 217
Durgut, Himmet 155
Durmaz, Gamze 366
Durna, Ezgi 290, 324, 352
Dursun, Fadime Ersoy 239
Durusoy, Salih Sertaç 201
Dyagil, Iryna 182

E

Ece, Dilek 193, 204
Eğilmez, Emre 369
Eker, İbrahim 56, 200, 245, 345
Eker, Nurşah 157
Ekici, Arzu 342
Ekinci, Ömer 154, 158, 206, 209, 239
Ekinci, Sadiye 178
Elçi, Sıtkı Doğa 169
Elek, Muhammer 174
Elibol, Ömer 174
Elli, Murat 157, 345
Elmas, Abdülbaki 371
Elverdi, Tuğrul 165, 169, 172, 176, 180, 183, 186, 194, 213, 217, 218, 227, 231, 237, 240, 264, 316, 343, 349, 364
Erbaş, Gonca 217
Erben, Nurettin 247
Erbey, Fatih 157, 345
Erbilen, Esra Altan 308
Ercan, Tarık 174, 176, 202, 232, 261, 290, 302, 305, 309, 339
Erçalışkan, Abdülkadir 165, 169, 183, 194, 218, 227, 237, 240, 264, 316, 364
Erdağ, Taner Kemal 336
Erdal, Yüksel 369
Erdem, Arzu Yazal 222
Erdem, Melek 157
Erdem, Ramazan 290
Erdem, Simge 349
Erdoğan, Ebru 154
Erdoğdu, Batuhan 259, 282
Erdoğdu, Halil İbrahim 198
Erduran, Erol 345
Eren, Necmi 270
Eren, Nihal 320
Eren, Rafet 209, 320, 329
Ergin, Melek 191
Ergin, Merve 241
Ergül, Metin 270
Erkek, Esra Turan 212
Erkurt, Mehmet Ali 239
Erkut, Nergiz 262, 293, 294, 340, 368
Ermiş, Gül Yavuz 163, 178, 202, 255, 346
Eroğlu, Hilal 158, 209
Eroğlu, Nilgün 245
Erol, Haşim Atakan 210, 270, 271, 287, 304, 323, 351, 360, 371
Erol, Vedat Buğra 209, 329
Erol, Veysel 322
Ersal, Tuba 155, 189, 235, 250, 269
Ertabaklar, Hatice 190
Ertem, Mehmet 345
Ertuğ, Sema 190
Eşkazan, Ahmet Emre 165, 169, 172, 176, 180, 183, 186, 194, 213, 218, 227, 231, 234, 237, 264, 277, 291, 328, 343, 364
Evim, Melike Sezgin 132, 180, 222, 245, 255, 286, 345
Evran, Demet 186
Eyüpoğlu, Selin 233

F

Felek, Yunus Emre 195
Ferhanoğlu, Ahmet Burhan 57, 152 154, 176, 179, 314, 349
Fidan, Kemal 176, 355
Fidan, Sena 328

G

Gambacorti-Passerini, Carlo 182
Geçgel, Fatma 152
Gedük, Ayfer 154, 210, 270, 271, 287, 304, 323, 351, 360, 371
Gelen, Sema Aylan 222, 249, 345
Gemici, Ali İhsan 154, 209, 273, 320, 329

Geylani, Hadi 345
Goh, Yeow Tee 182
Gökçe, Derda 375
Göker, Berna 216
Göker, Hakan 259, 282
Gökmen, Ayla 170
Göktepe, Şebnem Önen 193
Göktuğ, Mehmet Refik 189
Gönderen, Aysun 291, 296, 363, 374
Gönen, Mustafa Sait 217
Gördü, Zülfükar 345
Gözden, Hilmi Erdem 189
Göze, Hasan 267, 279, 299, 300, 359, 366, 377
Gözmen, Salih 162
Guliyev, Murad 227
Gülbaş, Zafer 252
Gülen, Hüseyin 93, 222, 345
Güler, Elif 251, 309
Güler, Salih 180, 255, 286
Güleşir, Begüm 365, 377
Gülsaran, Sedanur Karaman 158, 206, 289, 367
Gültekingil, Ayşe 195
Gültürk, Emine 307
Gümrük, Fatma 173, 233, 235, 264
Günal, Armağan 271
Günaltılı, Murat 365
Günay, Ayşe 185, 207, 243, 248
Günaydın, Ömür Selin 174
Güncü, Mehmet Mücahit 315
Güncü, Özlem Alhan 315
Günden, Gülçin 192
Gündüz, Eren 158, 174, 209, 215, 232, 234, 247, 253, 259, 265, 341
Güneş, Adalet Meral 180, 222, 255, 286
Güneş, Ajda 284
Güneş, Burçak Tatlı 222
Güneş, Tuğçe Kübra 196
Güney, Elif 258
Güney, Tekin 334, 374, 375
Gürbüz, Büşra 235
Gürbüz, Emre 180
Güren, Ceren Uzunoğlu 211
Gürer, İnanç Elif 276
Gürkan, Emel 161, 294
Gürman, Günhan 163, 178, 202, 224, 255, 346
Gürpınar, Erol 204
Gürsoy, Vildan 152, 155, 189, 206
Güven, Serkan 208, 214, 254, 265, 305, 316
Güven, Zeynep Tuğba 158, 187, 206, 209, 336, 355
Güzel, Adnan Nuri 194, 231

H

Hacıbekiroğlu, Tuba 176
Hacıhanefioğlu, Abdullah 210, 270, 271, 287, 304, 323, 351, 360, 371
Hacıoğlu, Sibel Kabukçu 239, 322
Hacısalihoğlu, Şadan 345
Hacıyeva, Gülnare 321
Haliloğlu, Göknur 264
Hanedar, Esra 226, 251
Han, Ünsal 242
Harmandalı, Aybüke 154
Hatipoğlu, Tevfik 336
Hayran, Kadir Mutlu 185
Hekimgil, Mine 347
Hemşinlioğlu, Cansu 154, 174
Herek, Celalettin 279
Hindilerden, Fehmi 306, 307
Hindilerden, İpek Yönal 322, 349
Hizmetçi, Akın 244
Hunutlu, Fazıl Çağrı 342
Huq, Gülben Erdem 359, 369
Huseynov, Valeh 309
Hu, Xiaozhou 336
Hüseynov, Valeh 262, 321

I-İ

Iltar, Utku 163, 232, 268, 276, 295, 323, 343, 356, 362
Işık, Bilgen 157, 342
Işık, Ömer 176
Işık, Sevgi 192
Işıksoy, Serap 253
İcin, Buket Büşra 285
İcin, Mehmet 285
İhtiyaroğlu, İlker 264
İlhan, Osman 163, 178, 202, 255, 332, 346
İnan, Cihan 308
İnce, Dilek 157
İnce, İdris 209, 329
İnci, Ayşe 278
İpek, Nursena 371
İpek, Yıldız 154, 158, 212
İşel, Işıl Nur 359

J

Jafarova, Huraman 262
Jazazi, Mais Mazen 168, 184

K

Kadıoğlu, Pınar 231
Kağnıcı, Mehtap 271
Kahraman, Selda 260, 266, 318
Kahveci, Hüseyin Nadir 315
Kakcı, Merve 191
Kalyon, Hakan 179, 314, 328, 347
Kançağı, Derya Dilek 154, 174
Karaali, Rıtvan 277
Kara, Ateş 157
Kara, Buket 157
Karabulut, Erdem 173
Karadağ, Fatma Keklik 152, 206, 246, 274, 284, 288, 301
Karadaş, Nihal 193, 204, 245, 345
Karadeniz, Mine 259, 282, 340
Karagenç, Ayşe Özkan 345
Karagün, Barboros Şahin 157
Karağaçlı, Esra 174
Karakaş, Zeynep 157
Karakaya, Burak 214
Karakaya, Bülent 163, 178, 202, 224, 255, 346
Karakılıç, Ayşe 365
Karakurt, Neslihan 345
Karakuş, Gözde 174
Karakuş, Sema 158, 209
Karakuş, Volkan 152, 209, 271, 290, 324, 329, 352
Karakükçü, Musa 158
Kara, Mahmut 168
Karaman, İrem 184
Karaman, Kamuran 157
Karaman, Serap 245, 345
Kara, Osman 199
Karapınar, Deniz 204
Karapınar, Tuba Hilkay 162, 222, 345
Karasu, Gülsün 168, 184
Karataş, Aylin Fatma 174, 208, 214, 232, 254, 305, 316
Karataş, Ayşe 158
Karataş, Hakan Ömer 290, 305
Kara, Tuğçe Tural 251
Karışmaz, Abdülkadir 273
Kars, Taha Ulutan 331
Kartal, İbrahim 157, 158
Kar, Yeter Düzenli 309
Kasar, Mutlu 154, 307, 312, 337, 351
Kavaklı, Kaan 245
Kavlak, Sedef Şeyma 202
Kayadibi, Hüseyin 215
Kaya, Özge Özer 272
Kaya, Selin Küçükyurt 158, 183, 209, 218, 231, 264, 364
Kaya, Zühre 245
Kaygusuz, Işık Atagündüz 176
Kayıkçı, Ömür 136
Kaynar, Lale Aydın 216
Kaynar, Leylagül 187, 206
Kazancı, Elif Güler 157, 342
Kebudi, Rejin 157, 345
Keklik, Fatma 174, 232
Keklik, Muzaffer 187, 355
Kelebek, Elif Bilge 200
Kelebek, Halil 352
Keleş, Süheyla 320
Keser, Celalet 294
Keskin, Dilek 231, 291, 296, 343, 363, 374
Keskin, Emre 175
Keskin, Melike 365
Keskin, Zuhal 345
Kestane, Merve 176, 262, 293, 294, 326, 340, 368
Kılıçaslan, Emrah 152, 348, 353
Kılıçaslan, Işın 360
Kılıç, Suar Çakı 237
Kırcalı, Ekin 163, 178, 202, 224, 255, 346
Kırgızlar, Hakkı Onur 127, 152, 154, 206, 232, 289, 367
Kırkızlar, Tuğcan Alp 232, 289, 367
Kırmızıbekmez, Heves 237
Kızmazoğlu, Deniz 272
Kim, Dong-Wook 182
Kimyon, Özge Şahin 217
Kiş, Cem 158, 307, 312, 337, 351
Kocaaslan, Erkam 219
Kocabaş, Fatih 252
Kocagöz, Ayşe Sesin 174
Kocaoğlu, Miyase Ezgi 174
Kocatürk, Evin 215

Koç, Ahmet 157, 345
Koçak, Burak 347
Koçak, Selami 176
Koçak, Ülker 157, 345
Koç, Begüm Şirin 237, 345
Koçer, Emrah 307, 337
Koç, İklil Nur 209
Kolik, Beyza Kal 365
Koluman, Başak Ünver 322
Korkmaz, Berker 193
Korkmaz, Gülten 242
Korkmaz, Selçuk 206
Korkmaz, Serdal 239
Korkut, Veysel 168
Korur, Aslı 312, 351
Koyun, Derya 170, 178, 202, 221, 224, 346
Kozanoğlu, İlknur 119, 312, 351
Köker, Mustafa Yavuz 249
Köker, Nezihe 249
Köktürk, Nurdan 217
Köse, Doğan 157
Köse, Murat 357, 358, 379
Kul, Ayşe Nilgün 209, 212
Kuran, İbrahim 259
Kurtoğlu, Erdal 271, 290, 324, 352
Kurtuluş, Gözde 231
Kurucu, Nilgün 157
Kutlay, Nüket 226
Kutlu, Özce 319
Kuzu, Işınsu 332
Küçük, Can 336
Küçükdiler, Ayşe Hilal Eroğlu 198, 261
Küçükyurtkaya, Selin 169
Küçükyurt, Selin 165, 194, 227, 234, 237, 240, 291, 310, 316, 328, 343
Küçükzeybek, Betül Bolat 266
Küme, Tuncay 339
Küpesiz, Funda Tayfun 204, 251, 309, 345
Küpesiz, Osman Alphan 251, 309
Kürekçi, Emin 345
Kürüm, Zeynep 351

L

Leblebisatan, Göksel 90
Leip, Eric 182
Leone, Jocelyn 182

M

Malkan, Ümit Yavuz 259, 303, 340
Malyalı, Duru 225
Mammadli, Nigar 261
Mammadova, Afsana 309
Maral, Senem 154, 158, 242, 275, 284, 303, 312, 338, 344, 373, 376
Mastanzade, Metban Güzel 154, 349
Medetalibeyoğlu, Alpay 357, 358, 379
Mehtap, Özgür 78, 152, 176, 199, 206, 210, 211, 270, 271, 287, 304, 323, 351, 360, 371
Mengüç, Meral Uluköylü 152, 281, 283, 285
Meriç, Neslihan 252
Mersin, Sinan 210, 270, 271, 287, 304, 323, 351, 360, 371
Merter, Mustafa 154, 176, 206, 232, 239
Meşe, Sevim 357
Mirzeyeva, Zenfira 262
Miskioğlu, Hayriye Mine 333, 352, 370
Muradov, İlkin 176
Mutlu, Melis 199
Müngen, Eren 173, 235, 264

N

Nalçacı, Meliha 172, 322, 349
Ng, Özden Hatırnaz 167, 217
Ng, Yuk Yin 217
Noyan, Figen 154

O

Odabaşı, Zekaver 315
Oğuz, Görkem 193
Oğuzman, Sedanur 341
Okan, Vahap 274, 280, 286, 312
Olcay, Lale 222
Olgun, Neslihan 275
Orhan, Bağnu 377
Orhan, Bedrettin 155, 235, 250, 269, 372
Orhaner, Betül 342, 345
Orhan, Fatih 345
Orhan, Mehmet Fatih 157, 222
Ortaboz, Damla 165, 169, 183, 194, 218, 227, 237, 240, 310, 316, 364
Oruç, Özen 202, 309
Osmanbaşoğlu, Emre 179, 328
Ovalı, Ercüment 154, 174, 314
Ovalı, Gülgün 333
Oyacı, Yasemin 164, 201, 357, 358, 379
Oymak, Yeşim 138, 162, 222, 345

Ö

Önal, Irmak 333
Önder, Mustafa 376
Önen, Şebnem 204
Öner, Ahmet Fayik 345
Öngören, Şeniz 165, 172, 176, 180, 183, 186, 194, 213, 218, 227, 231, 237, 264, 343
Ören, Ceyda 339
Ören, Hale 158, 222, 245, 286, 339, 345
Örnek, Serdar 154, 179, 314
Özarslan, Derya 274
Özay, Alihan 316
Özbalak, Ezgi Pınar 349
Özbalak, Murat 349
Özbalak, Mustafa Murat 360
Özbaş, Hasan Mücahit 307, 371
Özbek, Namık Yaşar 157, 173, 222, 245, 345
Özbek, Uğur 167
Özcan, Alper 345
Özcan, Muhit 163, 170, 178, 202, 221, 224, 255, 332, 346
Özçelik, Emine Tülay 166
Özçelik, Nurcan 166
Özçimen, A. Ata 196
Özdemir, Çiğdem 363
Özdemir, Evren 260, 266
Özdemir, Gül Nihal 158, 209
Özdemir, Özkan 167
Özdoğu, Hakan 307, 312, 337, 351
Özer, Erdener 254
Özet, Gülsüm 176, 242, 282
Özgeyik, Müfide Okay 185
Özgüven, Aykan 157
Özkalaycı, Hande 281, 283
Özkalemkaş, Fahir 152, 155, 189, 206, 235, 250, 269, 327, 342, 372
Özkan, Atilla 199
Özkan, Gülkan 193, 199
Özkan, Hasan Atilla 193
Özkan, Tuba 218, 264, 319, 364
Özkılınç, Sena 288
Özkocaman, Vildan 155, 174, 189, 232, 235, 250, 269, 327, 342, 372
Özkurt, Zübeyde Nur 154, 185, 216, 217
Özlü, Can 291, 296, 363, 374
Özlük, Dilek Özden 322, 349, 360
Özsan, Güner Hayri 154, 208, 214, 265, 305, 316, 336
Özsan, Hayri Güner 254
Özsoy, Sevil 249
Özsürekçi, Yasemin 233
Öztürk, Ayça Arçay 163
Öztürk, Cemaleddin 163, 178, 202, 255, 346
Öztürk, Erman 206, 241
Öztürk, Gülyüz 222
Öztürk, Hacer Berna Afacan 241, 242, 275, 284, 303, 312, 338, 344, 373, 376
Öztürkmen, Aslı Yüksel 307
Öztürk, Osman Can 209
Öztürk, Şule Mine Bakanay 158, 209
Özünal, Işıl Erdoğan 241, 348, 353
Özütemiz, Saliha 202, 346
Özyurt, Beyhan Cengiz 352, 370

P

Pagnano, Katia 182
Parlak, Ayşe 255
Pashayev, Dayanat 168, 184
Pashayev, Tural 288, 301
Pata, Cengiz 193
Paydaş, Semra 158, 191, 206
Payzın, Bahriye 97, 266, 302
Pehlivan, Mustafa 164, 201, 357, 358, 379
Pehlivan, Sacide 164, 201, 357, 358, 379
Pehlivan, Umur Anıl 294
Pekgüç, Ebru 57, 154, 179, 314
Pektaş, Gökhan 318
Pelit, Nil Banu 174
Pempe, Gözde 245
Pepedil, Funda 152
Pınar, İbrahim Ethem 155, 174, 189, 206, 235, 250, 269
Pirdal, Betül Zehra 320
Pişkin, Ferhat Can 294
Polar, Hayri 369
Polat, Ali Osman 176
Polat, Emel Merve 271
Polat, Gökçen Merve 211, 271
Polat, Merve Gökçen 210, 270, 287, 304, 323, 351, 360, 371
Purcell, Simon 182
Pusti, Adem 354
Puyan, Fulya Öz 206

R

Ratip, Siret 154, 161, 174
Rüstamlı, Nigar 218

S

Saba, Rabin 315
Sağlam, Buğra 241, 275, 284, 303, 312, 338, 344, 373, 376
Sahin, Handan Haydaroglu 201
Sakız, Damlanur 306
Salihoğlu, Ayşe 125, 154, 161, 165, 169, 172, 176, 180, 183, 186, 194, 213, 218, 227, 231, 237, 264, 316, 319, 343, 364
Salim, Ozan 65, 152, 163, 174, 199, 206, 232, 268, 276, 295, 323, 343, 356, 362
Sargın, Deniz 154, 161
Sarı, Nagehan Didem 280, 365, 366
Sarıoğlu, İrem 304
Sarper, Nazan 222, 245, 249, 345
Savaş, Emine Merve 217
Saya, Evin 258
Saydam, Güray 152, 154, 206, 246, 274, 284, 288, 301
Sayınalp, Nilgün 185
Sayın, Cenk 308
Sayın, Gözde Yeşil 357, 358, 379
Sayitoğlu, Müge 122, 217
Sekibağ, Yonca 277
Selim, Cem 190, 261
Selvi, Nüket 346
Selvi, Nükhet 202
Serhatlıoğlu, Semih 292
Serin, Huriye 377
Serin, İstemi 164, 201, 209, 239, 267, 273, 278, 279, 280, 292, 298, 299, 300, 320, 329, 350, 354, 357, 358, 359, 365, 366, 369, 377, 379
Seval, Güldane Cengiz 163, 178, 202, 221, 224, 255, 346
Sevgili, Bahar 288, 301
Sevindik, Ömür Gökmen 154, 209, 329
Sevinir, Betül 157
Seyhan, Duygu 240
Seyis, Utku 154, 174
Sezer, Serdar 226, 251
Sezgin, Aslıhan 154
Sezgin, Gülay 157
Silici, Sibel 196
Siviş, Zühal Önder 272
Sivrice, Ayşe Çiğdem 309
Solmaz, Şerife 266, 302
Somer, Ayper 157
Soyer, Nur 176, 246, 274, 301, 347
Soysal, Teoman 172, 180, 186, 194, 218, 343, 349, 364
Söker, Murat 345
Sönmez, Abdi İbrahim Halil 274, 286, 312
Sönmez, Bircan 262
Sönmez, Derya 377
Sönmez, Mehmet 154, 176, 262, 293, 294, 326, 340, 368
Sönmez, Özge 291, 310
Sözel, Hasan 232
Sözen, Hatice Gülhan 168
Stather, David 229
Sungurlu, Hilal 365
Sunu, Cenk 176
Sünger, Erdem 300

Ş

Şafak, Evren 174
Şahin, Deniz 199
Şahin, Deniz Gören 75, 166
Şahin, Ezgi 306
Şahin, Fahri 246, 274, 284
Şahin, Handan Haydaroğlu 154, 274, 280, 312
Şahin, Kübra 165
Şahin, Muhammet Akif 280
Şahin, Nihal 174
Şahin, Serdar 231
Şahin, Uğur 170
Şanlı, Neslihan Mandacı 355
Şengöz, Ceyda Özçelik 158, 262, 293, 326, 340, 368
Şen, Hilal Susam 157, 200
Şenkal, Naci 357, 358, 379
Şentürk, Gizem 167, 217
Şeydaoğlu, Gülşah 191
Şeyhanlı, Ahmet 336
Şık, Nihan 339
Şimşek, Ayşe 157, 334, 365
Şimşek, Bengü Çöbanoğlu 206
Şimşek, Sercan 374
Şirinoğlu, Tuğçe 195

T

Tabak, Fehmi 277
Tanrıverdi, Uygur 310
Tarkun, Pınar 174, 210, 232, 270, 271, 287, 304, 323, 351, 360, 371
Taştan, Cihan 154, 174
Tay, Zekiye Nur 209
Tecimer, Tülay 179, 314
Tekbaş, Ali 274, 286, 312
Teke, Hava Üsküdar 215, 234, 247, 253, 259, 265, 341
Tekgündüz, Emre 136
Tekinalp, Atakan 152, 154, 209, 297, 329
Tekin, Tuba Özkan 165, 169, 183, 194, 227, 237, 240, 310, 316
Tekkesin, Funda 237
Ten, Tuğba 244
Tezduyan, Çağla 296
Tığlıoğlu, Mesut 241, 275, 284, 303, 312, 338, 344, 373, 376
Tığlıoğlu, Pınar 241, 275, 284, 303, 338, 344, 373, 376
Tırnova, Zelal Şahin 179
Tiftik, Eyüp Naci 244
Timur, Çetin 345
Tiryaki, Tarık Onur 172, 322, 349
Tok, Birgül 371
Tokdil, Nafia İnan Kardelen Ohtaroğlu 183
Tokgöz, Hüseyin 157, 334, 345, 365
Tokuç, Gülnur 157
Tombak, Anıl 239
Topaloğlu, Özlem 229
Topçu, Deniz İlhan 195
Topçuoğlu, Pervin 134, 163, 178, 202, 221, 224, 255, 332, 346
Topkarcı, Zeynep 306
Toprak, Selami Koçak 163, 178, 202, 224, 255, 346
Toptaş, Tayfur 152, 174, 176, 196, 202, 211, 219, 232, 261, 290, 302, 305, 309, 339
Torun, Zeynep 174
Töbü, Mahmut 246
Töret, Ersin 157, 158, 345
Tuğcu, Deniz 157, 345
Tuğlular, Tülin 174, 176, 196, 202, 211, 219, 232, 302, 309
Tuğlular, Tülin Fıratlı 261, 290, 305, 339
Tuncalı, Timur 161
Tuncel, Defne 157
Tunç, Ali 227
Tunçcan, Özlem Güzel 217
Tunç, Sertaç 234
Turan, Mustafa 258
Turan, Raife Dilek 154, 174
Turcan, Ayşegül 161
Turgut, Burhan 239, 273
Turgutkaya, Atakan 174, 232, 261, 310
Turhan, Görkem 200
Turkina, Anna G. 182
Tüfekçi, Özlem 110, 157, 222, 286
Tükek, Tufan 357, 358, 379
Tüncer, Elif Nur 209
Türkkan, Emine 157, 345
Türkmen, Aydın 347
Türkoğlu, Hasan 258
Tüzüner, Nükhet 343

U

Uçar, Mehmet Ali 152
Ulaş, Turgay 239
Ulutan, Taha Kars 297
Umut, Aytuğ 289
Uyguner, Zehra Oya 262
Uygun, Kübra Yel 297
Uygun, Vedat 168, 184, 337
Uysal, Ayşe 174, 176
Uzel, Hülya 157, 345
Uzun, Emine 306

Ü

Üçdal, Mete Tuğcan 259, 282, 340
Ümit, Elif Gülsüm 103, 161, 174, 206, 289, 308, 367
Ünal, Ali 161, 174, 176, 187, 207, 232, 243, 248, 336, 355
Ünal, Demet Kiper 266, 302
Ünal, Melike Nur 266
Ünal, Selma 345
Ünal, Serkan 210, 270, 271, 287, 304, 323, 351, 360, 371
Ünal, Şule 173, 233, 235
Ündar, Levent 163, 232, 268, 276, 295, 323, 343, 356, 362

Üner, Ayşegül 209
Ünüvar, Ayşegül 245, 345
Üre, Ümit Barbaros 199, 328, 314
Ürkmez, Seval 277

V

Veliyeva, Şebnem 321
Vergin, Canan 162
Viqueira, Andrea 182
Vural, Ece 163, 268, 276, 295, 323, 343, 356, 362
Vural, Filiz 154, 246, 288
Vural, Ömer 157
Vural, Özge 200

Y

Yağcı, Münci 216, 217
Yakarışık, Selin 193, 337
Yakın, Murat 350
Yalçın, Cumali 155, 235, 250, 269
Yalçın, Koray 154, 168, 174, 184
Yaman, Fatih 232, 234, 247, 253, 259, 265
Yaralı, Neşe 222, 245
Yarşılıkal, Filiz 298
Yavasoglu, Filiz 345
Yavaş, İrfan 232
Yavaşoğlu, İrfan 101, 190, 198, 261, 310
Yavuz, Boran 208, 214, 254, 305, 316
Yaylamaz, Selver 237, 319
Yazar, Cansu 313
Yazgan, Coşkun 221
Yeğen, Gülçin 360
Yeğin, Zeynep Arzu 154, 216, 217
Yelken, Berna 347
Yenerel, Mustafa Nuri 349
Yenihayat, Emel Merve 176, 210, 270, 287, 304, 323, 351, 360, 371
Yeral, Mahmut 307, 312, 337, 351
Yeşilipek, Akif 168, 184
Yıldırım, Ayşen Türedi 222
Yıldırım, Murat 206
Yıldırım, Mustafa 366
Yıldırım, Ülkü Miray 237
Yıldırmak, Yıldız 345
Yıldız, Abdülkerim 241, 303, 312
Yıldız, Şeyma 217
Yılmaz, Adalet Nur 291
Yılmaz, Asu Fergün 196, 202, 211, 219, 309, 315
Yılmaz, Aylin 232, 309
Yılmaz, Barış 345
Yılmaz, Durgül 339
Yılmaz, Fatma 241, 275, 284, 303, 312, 338, 344, 373, 376
Yılmaz, Fergün 174, 176, 232, 261, 290, 302, 305, 339
Yılmaz, Güven 211, 212
Yılmaz, Hülya 178, 217, 255, 346
Yılmaz, Mehmet 199
Yılmaz, Şebnem 67, 286
Yılmaz, Umut 165, 169, 183, 194, 218, 227, 231, 234, 237, 240, 264, 310, 316, 328, 364
Yilmaz, Hülya 163, 202, 224, 332
Yoğurtçu, Özge 370
Yokuş, Osman 267, 278, 279, 292, 299, 300, 320, 350, 354, 359, 366, 369, 377
Yozgat, Ayça Koca 157, 173
Yörük, Gülce 255
Yumak, Büşra 318
Yurtsever, Bulut 154, 174
Yüce, Gülbahar 195
Yücel, Elçin Erdoğan 208, 214, 254, 305, 316
Yücel, Orhan Kemal 163, 199, 232, 268, 276, 295, 323, 343, 356, 362
Yüce, Zeynep Türe 315
Yüksel, Meltem Kurt 83, 154, 163, 178, 197, 200, 202, 206, 224, 226, 251, 255, 346
Yüksel, Merve 197
Yüksel, Seher 332
Yüzbaşıoğlu, Mebrure Burçak 364

Z

Zengin, Buğse Güleç 200
Zengin, Burak Alper 200
Zengin, Emine 129, 222, 249
Zengin, Rehile 174
Zhantay, Aigul 166
Zhumatayev, Suleimen 168, 184
Zulfaliyeva, Guldana 194
Zülfikar, Bülent 147, 345