

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 Akkus¹, Timur Tuncalı², Yıldız Aydın³, Sevgi Beşışık⁴, Emel Gürkan⁵, Siret Ratip⁶,
Ayşe Salıhoğlu³, Deniz Sargın⁷, Ali Ünal⁸, Ayşegül Turcan⁹, Meral Bektaş¹

¹Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

²Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

³İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

⁴İstanbul Üniversitesi Çapa Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

⁵Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Adana, Türkiye

⁶Acıbadem Sağlık Grubu, Hematoloji, İstanbul, Türkiye

⁷Medipol Sağlık Grubu, Hematoloji, İstanbul, Türkiye

⁸Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Kayseri, Türkiye

⁹Kanser Savaşları 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 ubiquitinasyonunda 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 retiküloze yol açar. PTCH1 genindeki varyant, nevroid 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 miyelom 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 hücrel immün yanıt ve kemik iliğindeki değişen megakaryopoez en çok 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 çağından 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 ITP'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 ortalama 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 tedavisi (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 aspirasyonu ve biyopsi sonuçlarındaki bulgular ve morfolojik özellikler Tablo -1 ve 2'de bildirildi.

Tartışma: Hastalarımızın önemli bir kısmında dismegakaryopoez bulguları izledik. Bu bulgulara sahip hastalarda düşük trombosit sayısı ve tedaviye 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 özgülüğünün olmamasıdır. Evrensel boyama, Romanowsky ve May-Grunwald'dır, ancak immün boyama trend olup daha kullanışlı hale gelmektedir. Üçüncü ve belki de en geçilmemiş sınırlama, o yaş ve hastalık grubundaki hasta sayısının sınırlı olmasıdır.

Anahtar kelimeler: Megakaryosit Dismegakaryopoez İmmün trombositopeni

Kaynaklar

- Marini I and Bakchoul T. Pathophysiology of Autoimmune Thrombocytopenia: Current Insight with a Focus on Thrombopoiesis. Hamostaseologie. 2019 Aug;39(3):227-237.
- Immune Thrombocytopenia: Recent Advances in Pathogenesis and Treatments. Hemasphere. 2021 Jun 1;5(6):e574

- Zulfiqar AA. Idiopathic Thrombocytopenic Purpura in Individuals Older than 75 years: A rare series. Southern Medical Journal 2017 V110-9:603
- 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.
- 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
- 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	>30 x10 ⁹ /L
Değeri	>75 x10 ⁹ /L
Periferik yaymada anlamlı displazi	18
CRP artışı	6
LDH artışı	9
Tedavi türü	Kortikosteroid
	IVIG
	Eltrombopag
Tedavi yanıtı	Tam yanıt
	Kısmi yanıt
	Yanıt yok
Kemik iliğinde retiküler lif	Grade 0/3
	Grade 1/3
	Grade 2/3
Kemik hücreliliği	Normal
	Azalmış
	Artmış

Tablo 2. Morfolojik Gözlemlerin Klinik Değişkenler ile Karşılaştırılması

Morpholojik bulgular		Hasta sayısı (%)	Başlangıç Trombosit Sayıları ile ilişkiler	Tedaviye Yanıt ilişkisi	Başlangıçta yüksek LDH seviyesi ile ilişkiler	Başlangıçta 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 vakuol	-	-	-	-	-
	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 granülasyon	4 (%25)	0.05	0.61	0.68	0.45
Megakaryositlerin hücreliliği	Normal	7 (%43,75)	0.41	0.65	0.005	0.68
	Az	5 (%31,25)	-	-	-	-
	Artmış	6 (%37,5)	-	-	-	-

Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları

SS-03

Referans Numarası: 308

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

İşık Odaman AI, 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) profilaksisi 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	Aseptomatik	Majör (Sünnet)	30 mcg/kg/doz, 2 doz, işlemiden 15 dk önce ve 4 saat sonra
2 3/K	17	42	Bakılmamış	Aseptomatik	Diş dolgusu (Minör)	30 mcg/kg/doz, 1 doz, işlemiden 15 dk önce
3 3,2/K	18,3	18	Faktör eksikliği ile uyumlu	Aseptomatik	VUR op (Majör)	30 mcg/kg/doz, 3 doz, işlemiden 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, işlemiden 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, işlemiden 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, işlemiden 15 dk önce ve 2 saat sonra
7 3,5/K	18	24,8	Normal	Aseptomatik	Tonsillektomi (Majör)	30 mcg/kg/doz, 2 doz, işlemiden 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, işlemiden 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, işlemiden 15 dk önce ve 2 saat sonra
10 6,8/E	19	17,3	Normal	Aseptomatik	Sünnet (Majör)	30 mcg/kg/doz, 1 doz, işlemiden 15 dk önce
11 0,9/E	16,9	29,2	Faktör eksikliği ile uyumlu	Aseptomatik	Pilor stenozu (Majör)	30 mcg/kg/doz, 3 doz, işlemiden 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, işlemiden 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, işlemiden 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 Öztürk¹, Ece Vural², Ceyda Nur Dünder Çağlayan¹, Ünal Ataş², Fadime Nurcan Alhan², Utku İltar², Orhan Kemal Yücel², Ozan Salim², Funda Aydın¹, Levent Ünder²

¹Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı

²Akdeniz 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, $\beta 2$ mikroglobulin, kreatinin, kalsiyum, laktat dehidrojenaz (LDH), hemoglobin düzeyi, ISS (International Staging System) skoru, immünohistokimyasal belirteçler, immünooglobulin alt grupları ile başlangıç PET/BT bulguları (pozitif PET bulguları varlığı; fokal hipermetabolik kemik lezyonları (HKL), en yüksek FDG tutan lezyonun SUVmax 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 skorusunu 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 $\beta 2$ -mikroglobulin düzeyi, hipalbuminemi, artmış LDH, ISS sınıfı, immünohistokimyasal belirteçler ve immünglobulin 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 immünglobulin 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 $\beta 2$ -mikroglobulin düzeyi ile de anlamlı olarak ilişkili idi (Pearson's chi-squared, p=0,009). 10 ve üzerinde HKL'u olan hastaların $\beta 2$ -mikroglobulin düzeyi anlamlı olarak yüksekti. Plazmositom varlığı ile anemi, üremi ve CD19 immünohistokimyasal belirteci arasında da anlamlı fark saptandı (Pearson's chi-squared, sırasıyla p=0,019; 0,012; 0,004). Buna göre plazmositumlu 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 değerlerinden- se HKL'nin klinik prognostik belirteçlerle ilişkisinin daha kuvvetli olduğu görüldü. Özellikle immünglobulin alt tipleri ile CD19 kaybının HKL ile ilişkisi prognostik önem taşıyabilir.

Anahtar Kelimeler: Pozitron Emisyon Tomografisi, Hipermetabolik Kemik Lezyonları, Immünooglobulin

■ Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

SS-05 Referans Numarası: 153

PROFLAKTİK DEFİBROTİD SOS DIŞINDA AKUT GRAFT VS HOST HASTALIĞINDA DA ETKİN

Ekim Kırçalı, Güldane Cengiz Seval, Cemaleddin Öztürk, Hülya Yılmaz, Gül Yavuz Ermiş, Bülent Karakaya, Sinem Civriz Bozdağ, Meltem Kurt Yüksel, Pervin Topçuoğlu, Önder Arslan, Muhi Özcan, Taner Demirel, Osman İlhan, Günhan Gürman, Meral Beksac, Selami Koçak Toprak

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı

Giriş ve Amaç: Defibrotid, baskın olarak tek iplikli polideoksi ribonukleotitlerden oluşan antitrombotik, antiinflamatuvar, 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 yayınlandı [3] [4] ve akut graft versus host hastalığında (aGVH) etkisinin büyük olduğu düşünülen heparanaz gen ekspresyonunu baskıladığı preklinik çalışmalarda gösterildikçe [5] [6] bu ilacın aGVH'de de rolünün olabileceği fikri gelişmiştir. Biz de bu çalışmamızda, bu teoriden hareketle defibrotid ile aGVH 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, profilaktik değil de terapötik olarak getirilerek kullanılabildiği olmalıdır. 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 ortalama 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 ozogamisın 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 profilaktik defibrotid kullanılmıştır. Terapötik amaçlı defibrotid kullanılan hastalar çalışmaya alınmamışlardır. 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, profilaktik defibrotidin aGvHH gelişme riskini anlamlı azalttığı görülmüştür (p= 0,001). Benzer şekilde, aGvHH gelişmiş hastalarda, GvHH'nin derecesi de profilaktik 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 rüksolutinib, 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 profilaktik 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 sayısı ile 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

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.

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				Toplam
	0	1	2	3	
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

■ Multipl Myelom ve Plazma Hücres Hastalıkları

SS-06

Referans Numarası: 46

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

İstemi Serin¹, Sacide Pehlivan³, İlknur Demir², Yasemin Oyacı³, Mustafa Pehlivan²

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği

²Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı

³İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Bilim Dalı

Sirkadiyen saat, günlük aydınlık ve karanlık döngüsüne göre hem fizyolojik hem de biyolojik davranışları 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 polimorfizmi ile immün sistem düzensizliği arasında anlamlı bir ilişki vardır. Bu çalışmada multipl myelom (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 değerlendirilmede 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 myelom, 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

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

Selin Küçükyurt¹, Kübra Şahin², Umut Yılmaz¹, Abdülkadir Erçalışkan¹, Tuba Özkan Tekin¹, Damla Ortaboz¹, Tuğrul Elverdi¹, Ayşe Salihoğlu¹, Muhlis Cem Ar¹, Şeniz Öngören¹, Zafer Başlar¹, Ahmet Emre Eşkazan¹

¹Istanbul Üniversitesi-cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı
²Istanbul Üniversitesi-cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi

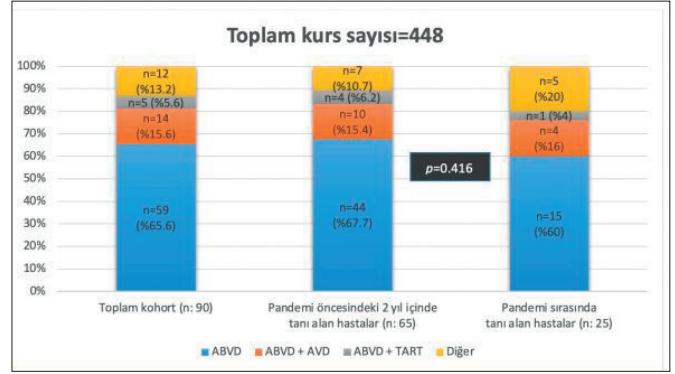
Giriş: Coronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19) pandemisi tüm dünyada hayatı durma noktasına getirdi. Özellikle Türkiye’de en yüksek nüfusa sahip olan İstanbul’da birçok hastane pandemi hastanesi olarak hizmet verdi ve COVID-19 ile enfekte olmayan hastaların muayenesini askıya alması gerekti. Öte yandan 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 yanıtının 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 pozitif.

Bulgular: Bu tek merkezli çalışmaya, ortalama 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 alınırken, 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 başvurmayla çekinmeleri veya sağlık kuruluşuna başvuruda yaşanabilecek zorluklar veya hastaların tolere edilebilir semptomlara sahip olmaları pandemi dönemindeki tanınal 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)	
Lenfosit zengin	9 (10)	7 (10,8)	2 (8)	
Lenfosit 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
Ektranodal 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

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}, Aigül Zhanatay², Emine Tülay Özçelik^{1,2}, Nurcan Özçelik², Mutlu Arat²

¹Demiroğlu Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi, İstanbul Florence Nightingale Hastanesi, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul

²İstanbul Florence Nightingale Hastanesi, Hematopoetik Kök Hücre Nakil Ünitesi, İstanbul

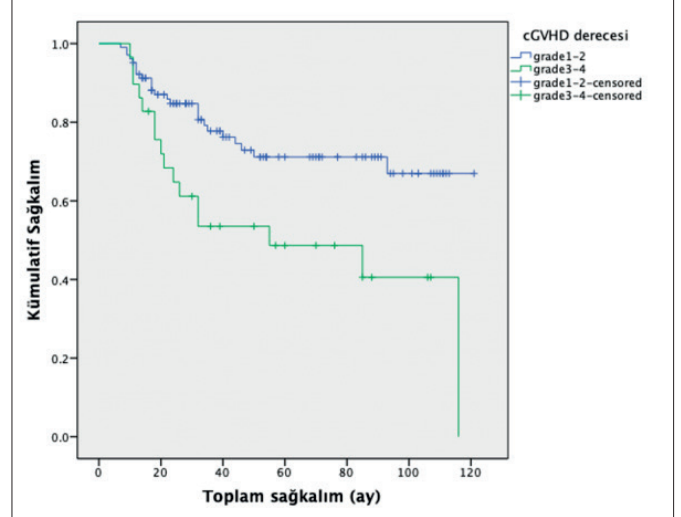
Giriş: Kronik graft versus host hastalığı (cGVHH), allojenik kök hücre nakli sonrası görülen relaps dışı mortalite ve morbiditenin en önemli sebebidir. Son on yılda granülosit koloni uyarıcı faktör (G-CSF) ile mobilize edilmiş periferik kan kök hücre (G-PKKH) greftleri, nakil için giderek artan bir şekilde 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 nedeniyle nakil yapılan hastalardan oluşmaktaydı. Hastaların ve donörlerin demografik özelliklerine ait bilgiler Tablo 1'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 Tablo 2'de gösterilmiştir. İki grup arasında yaş, donör yaşı, donör cinsiyeti, tanı, pre-tx ve post-tx +30. gün-deki 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 belirlenen yüksek CD34+ PKKH ve ferritin düzeylerinin de yine istatistiksel anlamlı olmamakla birlikte gelişen GVHH'nin 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 kök 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 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)
Azaltılmış 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	5 (3.1)
Ex	5 (3.1)
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 Fibrinolitik Bozuklukları

SS-09 Referans Numarası: 343

KALITSAL PLAZMİNOJEN EKSİKLİĞİ VAKALARIMIZ; 11 VAKA

Canan Albayrak¹, Davut Albayrak²

¹Öndokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Bölümü, Samsun

²Samsun 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 fibrinogen 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 konjunktivit, 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 konjunktivit tanısı olarak göz kliniğinden bölümümüze gönderilmişlerdi. Bir aylık bir hasta nöbet ile gelmiş hidrosefali nedeniyle acilen şant operasyonu geçirmiştir. Diş etlerinde odunsu gingivitis bulguları olan iki hastamız vardır. Bir kız hastamız adölesan yaşta imperfore hiyemen 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 konjunktivit, odunsu gingivitis

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. Kızılcak H, Özdemir N, Dikme G, Koç B, Atabek AA, Çokuğraş H, İskeleli G, Dönmez-Demir B, Christiansen NM, Ziegler M, Özdağ 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

ÂİLESEL HEMATOLOJİK KANSERLERDE YENİ NESİL DİZİLEME TABANLI BİYİNFORMATİK YAKLAŞIM

Gizem Şentürk^{1,2}, Özkan Özdemir^{2,3}, Sezer Akyöney^{1,2}, Uğur Özbek^{2,4}, Özden Hatırnaz NG^{1,2}

¹Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı

²Acıbadem Üniversitesi Nadir Hastalıklar ve Yetim İlaçlar Uygulama ve Araştırma Merkezi (acurare)

³Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü

⁴Acıbadem 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 lökogenenez-lenfomagenenez 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.

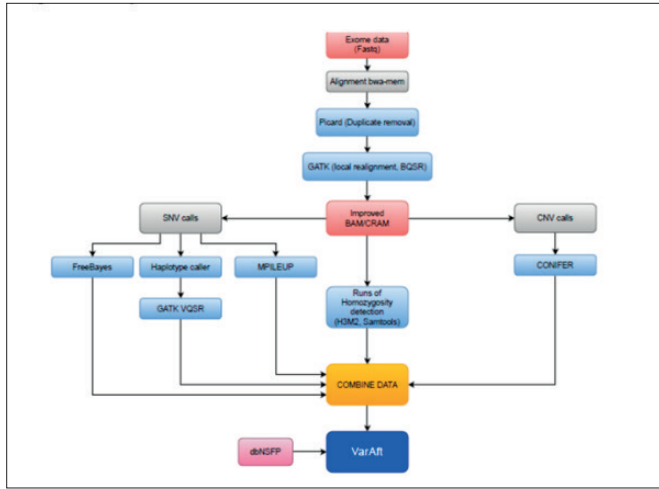
ACUGEN analiz akışı; birden fazla genom analiz aracı içeren bir analiz akışıdır. Bu kapsamda dizileme .fastq verisinin analizi, kalite kontrol, referans genomu hizalama, varyant çağırma ve anotasyon işlemleri ile Linux temelli biyoinformatik paketleriyle ACUGEN Analiz Akışı oluşturulmuştur. (Şekil 1). 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 azaltılmaktadır ve bu işlemler tek bir komut ile hızlı bir şekilde gerçekleştirilmektedir. Bir hasta verisi analiz edilecekse ACUGEN single, çoklu hasta verisi 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

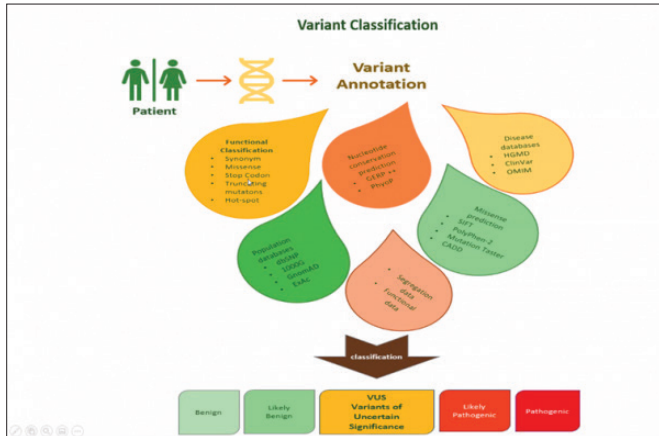
ve hastalık ile ilişkilendirilmiş varyantlar doğrudan dizileme yöntemi ile indeks vakada doğrulanarak ailesel segregasyonları Sanger dizileme ile gerçekleştirilmiştir. Bugüne kadar toplam 30 ailesel lösemi/lenfoma hastası tüm ekzom dizileme yaklaşımı ve ACUGEN analiz aracı ile analiz edilmiş ve aday varyantlar bu yaklaşım ile belirlenmiştir. Çalışmamızın validasyon ve segregasyon aşamaları devam etmektedir.

Sonuç olarak; ailesel hematolojik kanserlerde biyoinformatik yaklaşımı 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

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 Çelen¹, Koray Yalçın¹, Suleimen Zhumatayev¹, Dayanat Pashayev¹, Veysel Korkut², Mais Mazen Jazazi^{1,3}, Mustafa Kemal Demir⁴, Hatice Gülhan Sözen⁵, Mahmut Kara⁶, Vedat Uygun⁷, Gülsün Karasu^{1,7}, Akif Yeşilipek^{1,7}

¹Bahçeşehir Üniversitesi Tıp Fakültesi Medicalpark Göztepe Hastanesi Pediatrik Kemik İliği Nakil Ünitesi, İstanbul

²Bahçeşehir Üniversitesi Tıp Fakültesi Medicalpark Göztepe Hastanesi, İstanbul

³Queen Rania Al-Abdullah Children Hospital, Jordan

⁴Bahçeşehir Üniversitesi Tıp Fakültesi Medicalpark Göztepe Hastanesi Radyoloji, İstanbul

⁵Bahçeşehir Üniversitesi Tıp Fakültesi Medicalpark Göztepe Hastanesi Pediatrik Nöroloji, İstanbul

⁶Bahçeşehir Üniversitesi Tıp Fakültesi Medicalpark Göztepe Hastanesi Pediatrik Yoğun Bakım, İstanbul

⁷Medicalpark 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 hematopoietik 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 ortalama 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 ortalama 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 ekstremiteler 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 immunsupresif tedavi olarak kalsinörin inhibitörü (KNİ) kullanıyordu. PRES saptandığı zamana en yakın ölçülen ortalama plazma siklosporin (CSA) konsantrasyonu 191 (65-650) ng/ml, ortalama takrolimus konsantrasyonu ise 15 (2,6-30) ng/ml olarak saptandı. Hastaların 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 ortalama 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 Akdoğan¹, Abdulkadir Erçalışkan², Tuba Özkan Tekin², Umut Yılmaz², Selin Küçükyurtkaya², Damla Ortaboz², Tuğrul Elverdi², Ayşe Salıhoğlu², Ahmet Emre Eşkazan², Şeniz Öngören Aydın², Zafer Başlar², Muhlis Cem Ar²

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

İmmün trombositopeni (İTP), trombositlerin immün aracılıklı yıkımı ve megakaryositlerden trombosit üretiminin bozulması sonucunda gelişen düşük trombosit sayısı ve ön planda mukozal/cilt kanamaları ile karakterize edinsel otoimmün 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; ortalama 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 sıklıkla 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 İVIG 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.

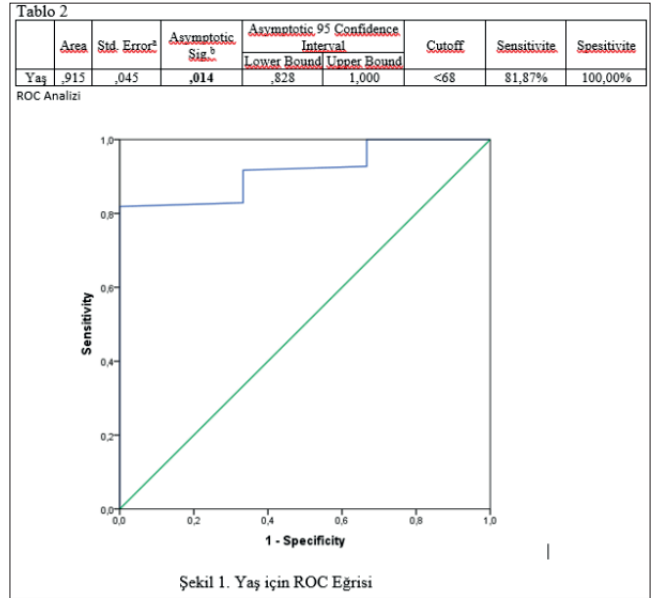
Anahtar Kelimeler: İmmün Trombositopeni(İTP), Yaşlı Popülasyon, Sağkalım, Tedavi

Tablo 1. Yaş Açısından Sağkalıma Dayalı Eşik Değer

	Sağkalım						p
	SAĞ			ÖLÜ			
	Ort	ss	Medyan	Ort	ss	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.



Şekil 1. Yaş için ROC eğrisi

■ Koagülasyon ve Fibrinolitik Bozuklukları

SS-13 Referans Numarası: 7

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

Fatma Burcu Belen Apak¹, Tuğba Ertan Bolelli², Kayhan Bolelli², Sıtkı Doğa Elçi³

¹Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Onkoloji Bilim Dalı, Ankara

²Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Anabilim Dalı, Ankara

³Lumilabs Inc, Ankara

Giriş: Hayatını kaybeden Covid-19 olgularında yaşayan olgulara göre artmış D-dimer ile giden yoğun koagülopati saptanmış ve heparin tedavisi uygulanmaya başlanmıştır. Biz de SARS-Cov2'nin host hücre 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, fondaparinux) 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, fondaparinux, DMAH bileşikler (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-dideoksiestreptamin 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 antikoagülan 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.

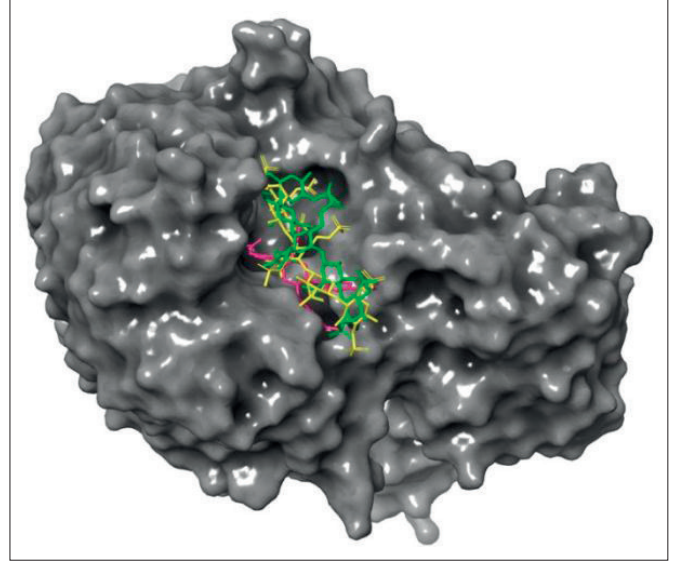
Bulgular: Bu çalışmada anfraksiyone heparin (UFH) ve DMAH (Enoksaparin, Dalteparin, Tinzaparin), varfarin, antiplatelet ajanlar (asetil salisilik asit, klopidogrel, dipiridamol), direkt trombin inhibitörleri (argatroban, dabigatran) ve faktör Xa inhibitörleri (rivaroroksaban, apiksaban, fondaparinux) ile host proteazları arasındaki etkileşimleri incelemek üzere doking çalışmaları yapılmıştır. Proje kapsamında yapılan doking çalışmaları sonucunda, furin ile en iyi etkileşim gösteren bileşik fondaparinux olarak tespit edilmiştir. (Tablo 2) (Şekil 3).

Sonuç: Yapılan doking çalışmaları sonucunda, furin ile en iyi etkileşim gösteren bileşik fondaparinux ve DMAH olarak tespit edilmiştir. Bu sonuçlara göre özellikle fondaparinux 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. Fondaparinuxun 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 3. Fondaparinux (yeşil), AnaGA (sarı), doğal ligand (pembe) (furin enziminin aktif yoresindeki ceplere uyumlulukları)

Tablo 1. Glide skor ve doking skor değerlerine göre bileşiklerin sıralaması

Bileşik adı	Doking skoru	Glide skoru
SMIM-ligand	-8.155	-8.155
Fondaparinux-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
Klopidogrel	-3.174	-3.196
R-warfarin	-2.983	-3.003

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyoloji

SS-14

Referans Numarası: 227

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

Derya Koyun¹, Uğur Şahin², Ayla Gökmen², Muhit Özcan¹

¹Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı, Ankara

²Medicana International Ankara Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı, Ankara

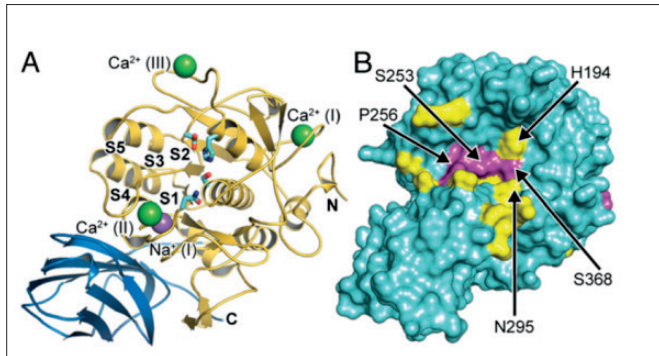
Giriş ve Amaç: Relaps/Refrakter (R/R) Non-Hodgkin lenfoma (NHL) sonlanımı oldukça kötü olup, kök hücre nakli (KHN) için uygun olmayan ve nakil sonrası R/R olan hastalarda tedavi seçenekleri sınırlıdır.¹

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, lenalidomid, rituximab (iR²) kombinasyonunun etkinlik ve güvenirliliğini değerlendirmeyi amaçladık.

Hastalar-Method: Çalışmaya 1998-2021 tarihleri arasında iR² 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 (DBHL) rituximab 375 mg/m² iv 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



Şekil 1. 2,5-dideoksistreptamin türevi inhibitör (doğal ligand) ile kompleks halindeki furin kristal yapısı (PDB ID: 5MIM)



Şekil 2. Furin aktif yoresi

sistemi lenfoma (PSSSL) tanımlı hastalar DBBHL protokolü ile tedavi edildi. Hastalık yanıt değerlendirilmesi Lugano sınıflamasına göre PET-BT ve/veya BT-bazlı yanıt kriterleri kullanılarak tedavi siklus süresince 1-3 ayda bir yapıldı.^{4,5,6} Tedavi sonrası yanıt, tedavi ilişkili toksisite ve genel sağkalım oranları değerlendirildi.

Bulgular: Hasta özellikleri, iR² kullanımına kadar aldığı tedavi sayısı, son tedavi ile iR² arası ortalama 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 ortalama 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 ortalama başlangıç dozu 15 mg/gün (15-25 mg) idi. Tedavi sırasında 1 hastada doz reduksiyonu, 1 hastada doz artırma yapıldı. Hastalar ortalama 3 (aralık 1-15) kür iR² aldı. Yanıt değerlendirilmesi 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.

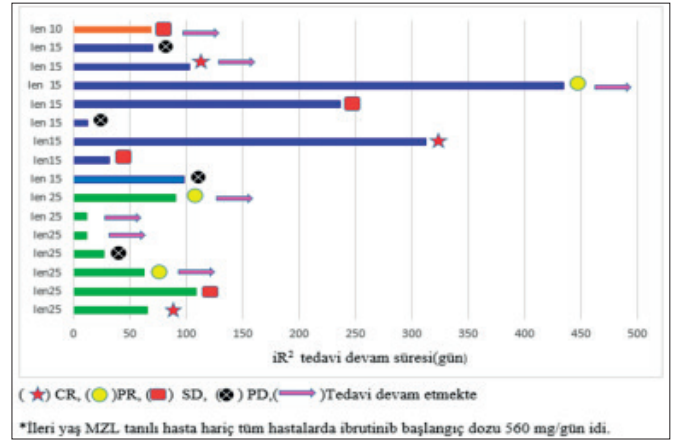
Hastalarımız ağırlıklı ileri evre, DBBHL'da non-GCB alt grubunda olmasına rağmen, bu yönetimi zor hasta grubunda bile yanıt oranları yüksektir. Tedavi süresince sık takip aralıkları ile izlem ve aralıklı g-CSF desteği başta hematolojik olmak üzere, gelişecek olası AEs en aza indirecektir. Çalışmamızın 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.

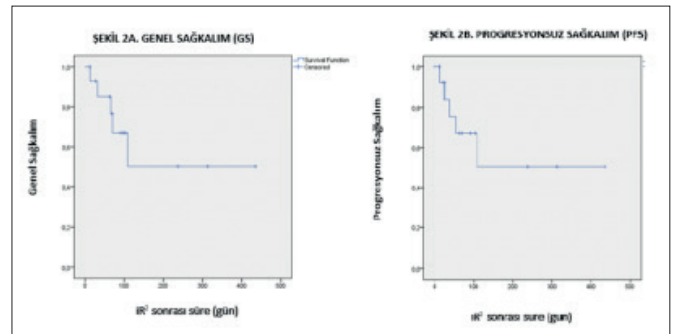
Anahtar Kelimeler: R/R NHL, iR²

Kaynaklar

- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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. Lenalidomide dozu ve yanıt değerlendirilmesi



Şekil 2. Genel ve Progresyonsuz Sağkalım

Tablo 1. Hasta Özellikleri

Cinsiyet, n (%)	Erkek	8 (50,0)
	Kadın	8 (50,0)
Yaş, ortalama (min-max)		61 (24-84)
NHL alt grubu	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)
iR ² kombinasyon öncesi tedavi basamak sayısı	2	6 (38,0)
	3	5 (31,0)
	4	2 (12,5)
	5	2 (12,5)
	6	1 (6)
iR ² kombinasyon öncesi Bulky Hastalık		5 (31,0)
iR ² kombinasyon öncesi KHN, ibrutinib, len kullanımı	OKHN	9 (56,0)
	OKHN+AKHN	2 (12,5)
	Ibrutinib	4 (25)
	Lenalidomide	2 (12,5)
Tamamı kemik iliği tutulum durumu		3 (25,0)
DBBHL/PSS subtipi	GCB	2 (15)
	ABC	5 (39)
	NOS	3 (23)
	N/A	3 (23)
iR ² öncesi son tedaviye göre hastalık durumu	Primer Refrakter	5 (31)
	Relaps	6 (38)
	Relaps/Refrakter	5 (31)
Son tedavi ile iR ² ortalama süre, gün (min-max)		56 (0-1731)
Len: lenalidomide N/A.Bilinmeyen GCB: germinal merkez B lenfom benzer ABC:Aktive B cell, NOS:Başka türlü sınıflandırılmayan		

■ Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

SS-15 Referans Numarası: 230

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

Mert Bektaş¹, Tanır Onur Tiryaki², Tuğrul Elverdi³, Ayşe Salihoğlu³, Muhlis Cem Ar³, Şeniz Öngören³, Zafer Başlar³, Meliha Nalçacı², Teoman Soysal², Ahmet Emre Eşkazan³

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

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

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

Giriş ve Amaç: Kronik miyeloid lösemide (KML) sağkalım, tirozin kinaz inhibitörleri (TKI) 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 skor geliştirme 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.

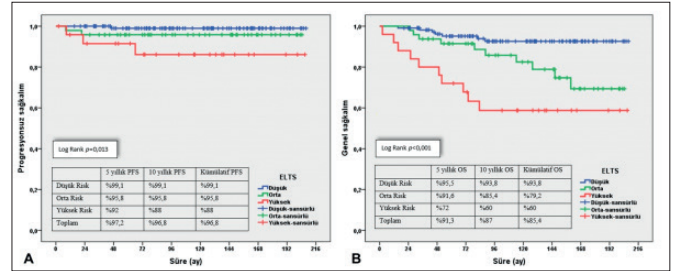
Bulgular: Çalışma kohortuna 185 hasta dahil edilmiştir. Bu hastaların 103'ü (%55,7) erkek, ortalama yaş 47'dir (Tablo 1). ELTS skoruna göre hastaların %60,5'i düşük, %25,9'u orta, %13,5'i yüksek riskli iken, yaş, cinsiyet ve blast yüzdesi değişkenleri kullanılarak elde edilen yeni skora göre bu oranlar sırasıyla %64,9, %20,5 ve %14,6 olmuştur (Tablo 1). Tüm takip süreleri boyunca 6 hasta progresse olmuş, toplamda ise 27 hasta kaybedilmiştir. KM analizlerine bakıldığında, PFS ve OS açısından hem ELTS'nin (p değerleri sırasıyla 0,013 ve <0,001) (Şekil 1A-B), hem de yeni risk skorunun (p değerleri sırasıyla 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 ortalama 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 prognozunu 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 TKI kullanan hastalarda da sınanması gereklidir.

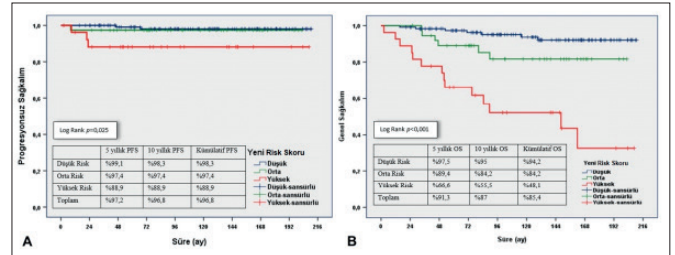
Anahtar Kelimeler: ELTS, İmatinib, Kronik Miyeloid Lösemi (KML), Sağkalım, Sokal, Yeni Risk Skoru

Tablo 1. Çalışma be validasyon kohortlarının özellikleri

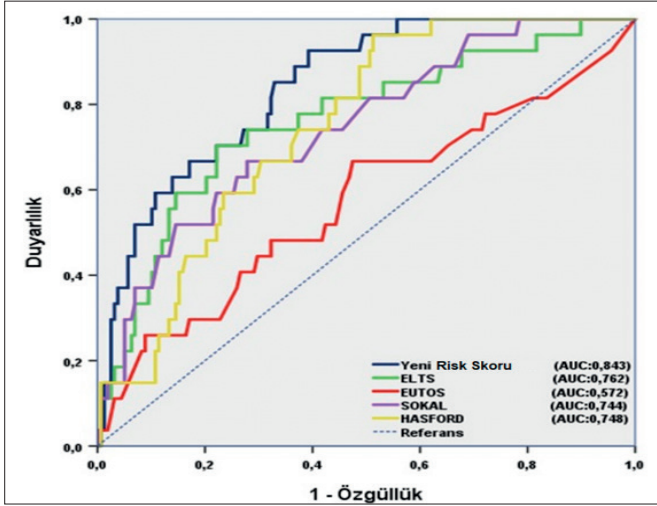
Özellik	Çalışma Kohortu	Validasyon Kohortu
Cinsiyet (Erkek/Kadın), n (%)	103 (55,7) / 82 (44,3)	46 (53,5) / 40 (46,5)
Yaş (yıl), ortalama (aralık)	47 (16-81)	44 (24-77)
Hemoglobin (g/dL), ortalama (aralık)	11,5 (5,55-16,1)	11,5 (5,5-16,9)
Lökosit (x10 ⁹ /L), ortalama (aralık)	100,7 (6,4-527,5)	134,3 (5,6-477,6)
Trombosit (x10 ⁹ /L), ortalama (aralık)	414 (91,2-1845)	392 (140-1701)
Nötrofil (%), ortalama (aralık)	87 (50,5-96,3)	87 (33,4-96,6)
Eozinofil (%), ortalama (aralık)	2 (0-12)	1,4 (0-10,8)
Bazofil (%), ortalama (aralık)	2 (0-12)	0,9 (0-18)
Blast (%), ortalama (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)
Hipertirosemi, 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 obstrüktif akciğer hastalığı, n (%)	5 (2,7)	1 (1,2)
Astım, n (%)	4 (2,2)	1 (1,2)



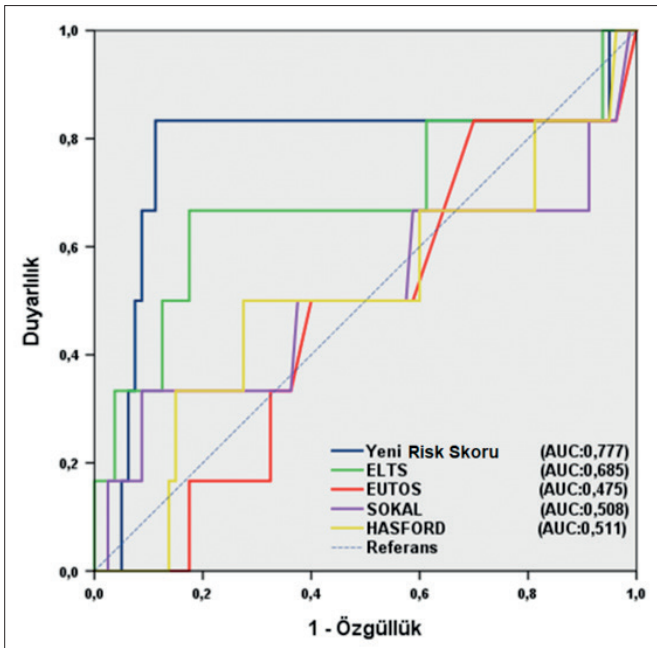
Şekil 1. Çalışma kohortunda ELTS risk gruplarına göre progresyonsuz sağkalım (A) ve Genel sağkalım (B)



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 Aksu¹, Namık Yaşar Özbek², Ayça Koca Yozgat², Eren Müngen¹, Erdem Karabulut³, Şule Ünal¹, Fatma Gümrük¹

¹Hacettepe Üniversitesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bölümü

³Hacettepe 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 ortalama 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 ortalama ferritin değeri 3836 mg/dl olup, diğer gruplara göre yüksekti. Kombinasyon tedavisi kullanan 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* ortalama değeri 10,8 olan G2 hastalarında kombinasyon tedavisi sonrası bu ortalama değer 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, ortalama)	20	18	0,819
Splenektomi	8 (%38)	6 (%60)	0,441
DFS doz (mg/kg)	38 (27-40)	37,5 (21-40)	0,400
DFFP doz (mg/kg)	70 (42-100)	75 (48-90)	0,306
Bazal ferritin (mg/dl, ortalama)	3836 (1701-9594)	1870 (751-5279)	0,017
Kombinasyon sonrası 12. Ay ferritin (mg/dl, ortalama)	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, ortalama)	32 (3,2-66)	10,8 (8,5-32)	0,002
Kombinasyon öncesi T2* karaciğer (msn, ortalama)	2 (1-10)	1,3 (1-5,8)	0,126
Kombinasyon sonrası 12. ay T2* kalp (msn, ortalama)	27 (3,1-56)	23 (15-30)	0,412
Kombinasyon sonrası 12. ay T2* karaciğer (msn, ortalama)	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

■ Kemik İliği Yetersizliği ve Myelodisplastik Sendromlar

SS-17 Referans Numarası: 368

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

Fergün Yılmaz¹, Tarık Ercan¹, Pınar Tarkun², Hayrunnisa Albayrak³, Ali Zahit Bolaman³, Atakan Turgutkaya³, Ünal Atas⁴, Ozan Salim⁴, Vildan Özkocaman⁵, İbrahim Ethem Pınar⁶, Fatma Keklik⁶, Elif Gülsüm Ümit⁷, Müzeyyen Aslaner Ak⁸, Ayşe Uysal⁹, Aylin Fatma Karataş¹⁰, Eren Gündüz¹¹, Ali Ünal¹², Tayfur Toptaş¹, Tülin Tuğlular¹, Işık Kaygusuz Atagündüz¹

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

²Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Hematoloji Bilim Dalı

³Ankara Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Hematoloji Bilim Dalı

⁴Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı

⁵Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı

⁶Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı

⁷Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı

⁸Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı

⁹Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı

¹⁰Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı

¹¹Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı

¹²Erciyes 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 allojenik kök hücre nakli oluşturur. Ancak son yıllarda yapılan çalışmalar sonrasında oral non-peptid trombopoetin reseptör agonisti olan eltrombopag relaps refrakter ve yeni tanı hastalarının tedavisinde yerini almıştır. Çalışmamızda eltrombopag tedavisinin aplastik anemi hastalarındaki etkinlik ve güvenilirliğini 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 ortalama 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 ortalama 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 ortalama %5 (1-30) olarak saptandı. Kemik iliğinden sitogenetik analiz 36 hastada (%81.8) yapıldı. 5 hastada metafaz elde edilemediği için değerlendirme yapılamadı. Metafaz elde edilen hastalarda sitogenetik anomali saptanmadı. PNH klonu hastaların %18.1'sinde pozitif ve ortalama %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, kısmi 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 özellikle 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

COVID-19 ENFEKSİYONUNDA ACB-IP 1.0 ÜNİVERSAL PATOJEN İÇERMİYEN KONSANTRE KOKTEYL PLAZMANIN ETKİNLİĞİ

Çansu Hemsinlioglu¹, Nil Banu Pelit², Koray Yalçın³, Ömür Selin Günaydın¹, Nihal Şahin², Esra Karaçayır³, Ömer Elbol³, Sefa Onur Demir³, Evren Şafak³, Raife Dilek Turan¹, Goncagül Çelebi¹, Miyase Ezgi Kocaoğlu¹, Gözde Karakuş¹, Bulut Yurtsever¹, Cihan Taştan¹, Selen Abanuz¹, Didem Çakırsoy¹, Derya Kaççağı¹, Zeynep Torun¹, Utku Seyiş¹, Muhammed Elek¹, Rehile Zengin³, Ayşe Sesin Kocagöz³, Çağlar Çuhadaroglu³, Nur Birgen³, Siret Ratip³, Ercüment Ovalı¹

¹Acıbadem Labcell Hücresele Tedavi Merkezi

²Acıbadem Labmed Kan Bankası

³Acıbadem 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 izohemagglütinin 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 titrlerinden beşinin s/co değeri FDA'nın önerdiği COVID-19 enfeksiyonundan korumak için gerekli olan alt sınırının (12 s/co) altında olduğu, ancak beş adet ACB-IP 1.0 plazmasının beşinde antikor titreleri 12 s/co'nun üzerinde olduğu bulunmuştur. ACB-IP 1.0 plazma örneklerinin hepsinin FDA'nın 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 prelinik 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 Malignitelere Sitogenetik ve
Moleküler Biyoloji / İmmunofenotipleme

SS-19 Referans Numarası: 137

LÖSEMİLERDEKİ FÜZYON GENLERİNİN TARANMASINA YÖNELİK YENİ NESİL DİZİLEME PANELLERİNİN GELİŞTİRİLMESİ

Sadık Çiğdem¹, Emre Keskin²

¹Ankara Üniversitesi, Biyoteknoloji Enstitüsü

²Ankara Üniversitesi, Ziraat Fakültesi, Su Ürünleri Mühendisliği

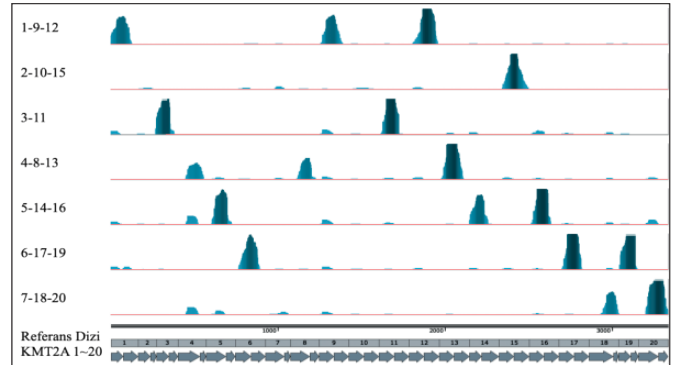
Hematolojik malignitelerin tanısı sitolojik, sitogenetik ve moleküler genetik analizleri içeren multidisipliner yaklaşımlara dayanır. Kanser genomisindeki ilerlemeler çeşitli kanserlerde belirgin prognostik değere sahip tekrarlayan mutasyonların tanımlanmasını sağlamıştır. Şimdiye kadar akut lösemilerde 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

■ Kronik Lenfositör Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar

SS-20

Referans Numarası: 171

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

Fergün Yılmaz¹, Tanık Ercan¹, Özgür Mehtap², Emel Merve Yenihayat², Mehmet Sönmez³, Merve Kestane³, Ayşe Uysal⁴, Mustafa Merter⁴, Burak Deveci⁵, Deram Büyüktürk⁶, Burhan Ferhanoglu⁶, Ali Ünal⁷, Kemal Fidan⁷, Olga Meltem Akay⁸, Cenk Sunu⁹, Tuba Hacıbekiroğlu⁹, Funda Ceran¹⁰, Gülsüm Özet¹⁰, Nur Soyer¹¹, Selami Koçak¹², Ömer Işık¹, Tayfur Toptaş¹, Işık Atagündüz Kaygusuz¹, Tulin Tuğlular¹

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

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

³Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı

⁴Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı

⁵Özel Medstar Antalya Hastanesi Hematoloji Bölümü / İstanbul Gelisim Üniversitesi

⁶Vkv Amerikan Hastanesi Hematoloji Bölümü

⁷Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı

⁸Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı

⁹Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı

¹⁰Sağlık Bakanlığı Ankara Şehir Hastanesi, Hematoloji Bölümü

¹¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı

¹²Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı

Giriş: KLL, klonal lenfositlerin periferik kan, kemik iliği, lenf nodu ve dalakta proliferasyonu ile karakterize erişkindeki en sık lösemidir. Günümüzde farklı hedefe yönelik tedavi ve kemoterapi seçenekleri mevcuttur. Obinutuzumabın, anti-CD20 monoklonal antikor, 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 ikilenme 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 basamak 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 venetoklastı. 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 venetoklast ve 6 (%10.4) hastada ise fludarabin / siklofosfomid bazlı kemoterapiler uygulandı. 41 hastada yanıt değerlendirildi. 18 hastada (%43.9) tam yanıt elde edildi. 20 hastada (%48.7) kısmi yanıt, 2 hastada stabil (2.6) ve 1 hastada (%2.6) ise progresse hastalık tespit edildi. Relaps refrakter grupta tam ve kısmi yanıt oranları sırasıyla %23 ve %29 idi. Tedavi naif hasta grubunda ise tam ve kısmi 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 venetoklast, ibrutinib, rituksimab bazlı kombinasyon kemoterapileri idi.

Güvenirlilik verilerini incelediğimizde, hastalarda en sık yan etki 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 gözlemlendi. 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 Muradov¹, Ali Osman Polat¹, Tuğrul Elverdi², Ayşe Salihoğlu², Muhlis Cem Ar², Şeniz Öngören², Zafer Başlar², Ahmet Emre Eşkazan²

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

²İstanbul 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 yanıtı, sağkalımları ve bunlara etki eden faktörleri incelemeyi amaçladık.

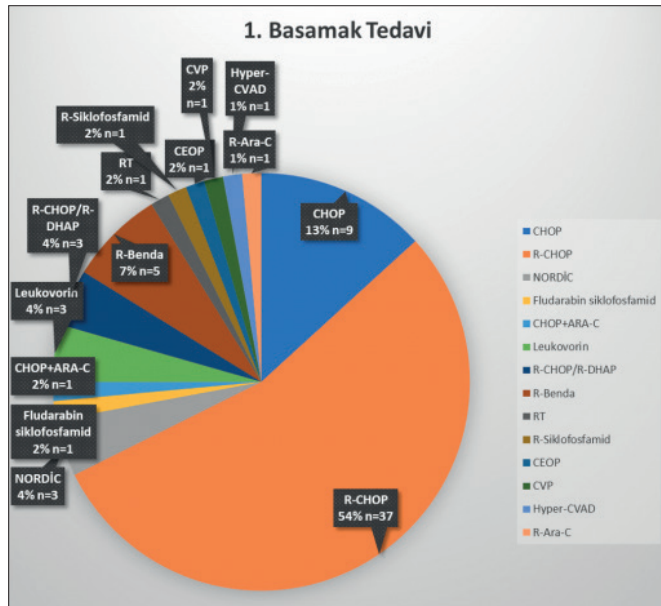
Yöntem: 1999-2020 yılları arasında tanı almış MHL hastalarının dosyaları geriye dönük olarak incelendi. Hastaların demografik verileri, ECOG skoru, ek hastalıkları, laboratuvar, görüntüleme ve patoloji sonuçları, uygulanan tedaviler ve tedavi yanıtı ile tedavi toksiteleri incelenmiştir. Ayrıca MHL International 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 yılı (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 anlamlı bir ilişki olduğu saptandı (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 gözlemlendi. 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) =

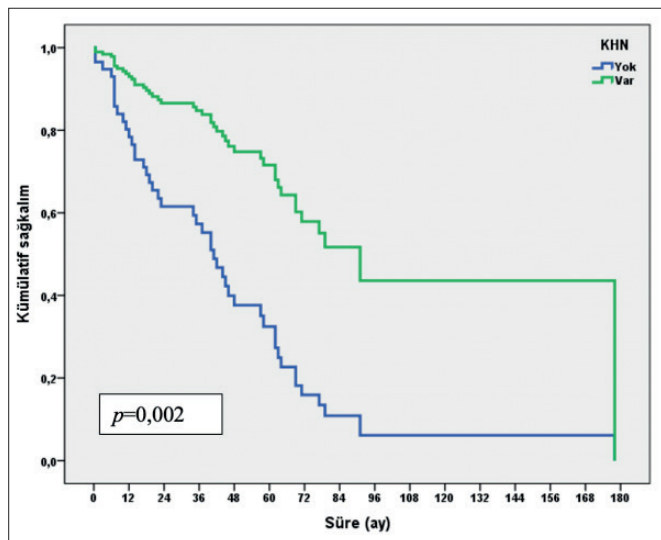
0,066 (0,012, 0,356), $p=0,002$) (Tablo 2). Çalışma yapıldığında hastaların 29'u (%38,7) yaşıyorken, 46'sı ölmüştü (%61,3) ve ortalama PFS 21 ay (aralık, 0,5-178 ay), ortalama OS ise 40 ay (aralık, 0,5-178 ay) olarak saptandı.

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 seçeneklerinin tercih edilmesini, idame rituksimabın mortalite üzerine önemli ölçüde katkısını desteklemektedir.

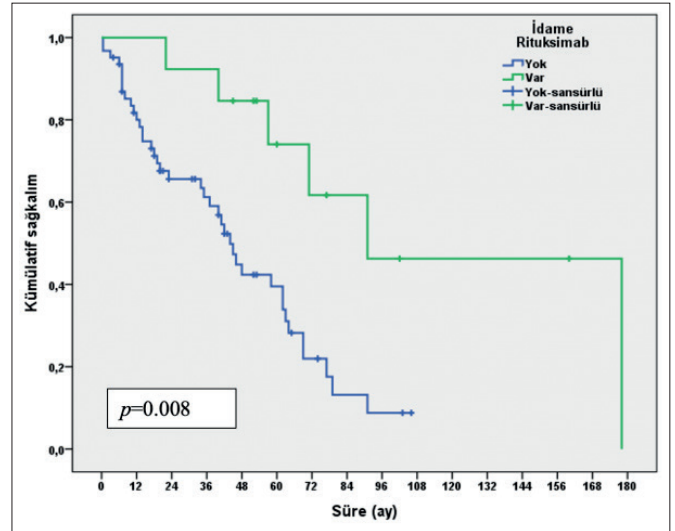
Anahtar Kelimeler: Mantle hücreli lenfoma (MHL), Kök hücre nakli (KHN), genel sağkalım



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)	*0,184
CCI skor	-0,322	0,012*	2 (1, 3)	3 (2, 4)	*0,035*
MIPI	-0,357	0,002*	4 (3, 5)	5 (4, 7)	*0,012*
Ki-67	-0,378	0,008*	30 (10, 50)	40 (15, 60)	*0,398
	Ortanca (Q1, Q3)	p değeri	n (%)	n (%)	p değeri
MIPI-C Risk		*0,100			*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		*0,037*			*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		*0,026*			*0,144
Normal	23 (13, 50)		18 (46,2)	21 (53,8)	
Yüksek	17 (8, 28)		9 (29)	22 (71)	
Kök hücre nakli		*0,002*			*0,007*
Yok	18,5 (8, 31)		14 (28)	36 (72)	
Var	34 (16, 53)		15 (60)	10 (40)	

r=Pearson korelasyon katsayısı *Mann-Whitney U test, sonuçlar medyan (birinci çeyreklik, üçüncü çeyreklik) şeklinde sunulmuştur. *Pearson ki-kare test *Fisher's exact test *Kruskal-Wallis test, sonuçlar medyan (birinci çeyreklik, üçüncü çeyreklik) şeklinde sunulmuştur. *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

Erişkin Akut Lösemiler

SS-22

Referans Numarası: 381

T/B LENFOLASTİK LENFOMA TANILI HASTALARIN YENİ TEDAVİLER İŞİĞİNDE RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ

Bülent Karakaya¹, Hakan Akbulut¹, Cemalettin Öztürk¹, Derya Koyun¹, Ekin Kırcaçlı¹, Hülya Yılmaz², Gül Yavuz Ermiş¹, Güldane Cengiz Seval¹, Sinem Civriz Bozdağ¹, Selami Koçak Toprak¹, Pervin Topçuoğlu¹, Önder Arslan¹, Muhit Özcan¹, Taner Demirel¹, Osman İlhan¹, Meral Bektaş¹, Günhan Gürman¹, Meltem Kurt Yüksel¹, Sadiye Ekinci²

¹Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı

²Ankara 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 neoplazmidir. 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 aspirasyonu 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 nüks 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 hiçbirmediastinal kitle ile presente olmadı. 24 hastada (%66,7) indüksiyon tedavisi sonrası PR/CR yanıt elde edildi, 5 hasta (%13,9) yanıtızsız, 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.

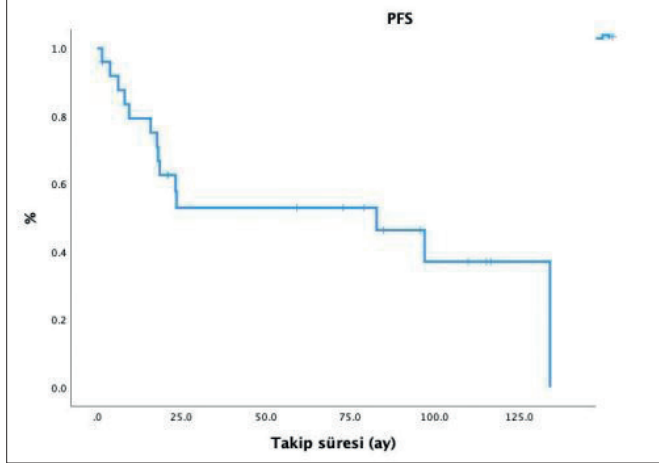
Olguların %72,2'si (n:26) T Lenfoblastik Lenfoma, %27,7'si (n:10) B Lenfoblastik Lenfoma tanılı idi. T Lenfoblastik Lenfoma olgularında medyan yaş 32 (22-58), B Lenfoblastik Lenfomaların ise 38 (25-61) idi. 11 B LBL, 2'si T LBL olmak üzere 3 hastada BOS tutulumu saptandı. Değerlendirilebilen 19 hastanın hiçbirinde Ph(+)'liği, 14'ünde herhangi bir genetik anormali 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.

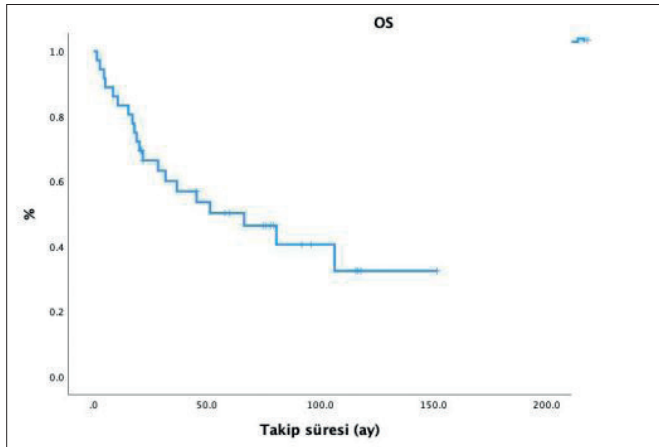
Anahtar Kelimeler: Lenfoblastik Lenfoma, Prekürsör B Lenfoblastik Lenfoma, Prekürsör T Lenfoblastik Lenfoma

Kaynaklar

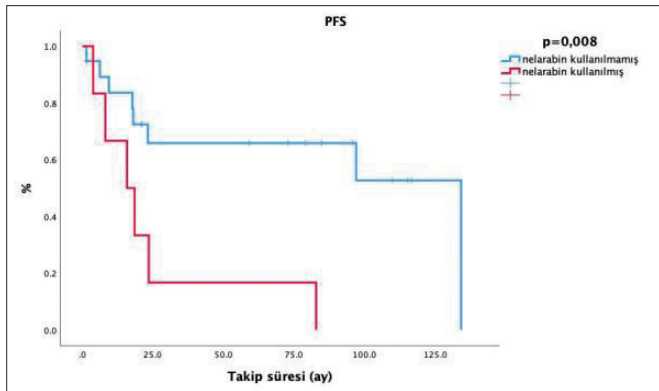
1. Kline, K. A., Kallen, M. E., Duong, V. H., & Law, J. Y. Acute Lymphoblastic Leukemia and Acute Lymphoblastic Lymphoma: Same Disease Spectrum but Two Distinct Diagnoses. Current Hematologic Malignancy Reports, 2021. p. 1-10.
2. Bassan, R., Maino, E., & Cortelazzo, S. Lymphoblastic lymphoma: an updated 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

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

SS-23

Referans Numarası: 295

KOÇ SAĞLIK MERKEZLERİ (VKV AMERİKAN HASTANESİ VE KOÇ ÜNİVERSİTESİ) FOLİKÜLER LENFOMA VERİLERİ

Ebru Pekgüç¹, Zeha Şahin Tırnova², Serdar Örnek¹, Emre Osmanbaşoğlu², Hakan Kalyon², Deram Büyüktaş¹, Olga Meltem Akay², Tülay Tecimer³, Öner Doğan², Burhan Ferhanoğlu¹

¹Vkv Amerikan Hastanesi

²Koç Üniversitesi Hastanesi

³Acıbadem Sağlık Grubu

⁴İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi

Giriş: Folliküler lenfoma (FL) indolen B-lenfoproliferatif hastalık olup transforme folliküler merkez B lenfositlerden orijinini alır. Yaygın lenfadenomegali, kemik iliği tutulumu, splenomegali ile karakterize olup ekstrasnodal tutulum nadirdir. Folliküler 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]. Asemptomatik hastanın tedavisiz gözleendiği 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-Siklofosamid 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 ölüm varan enfeksiyöz süreç belirlendi.

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. İndüksiyon 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 edilirken, 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 yanıtla halen takip edilmektedir. 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

- 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
- Freedman A, et al. Follicular lymphoma: 2020 update on diagnosis and management. *Am J Hematol*. 2020;95(3):316-327.
- Dada R. Diagnosis and management of follicular lymphoma: A comprehensive review. *Eur J Haematol*. 2019;103(3):152-163.
- Casulo C. How I manage patients with follicular lymphoma. *Br J Haematol*. 2019 ;186(4):513-523.
- Matasar MJ, et al. Follicular Lymphoma: Recent and Emerging Therapies, Treatment Strategies, and Remaining Unmet Needs. *Oncologist*. 2019;24(11):e1236-e1250.
- 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)

■ Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları

SS-24 Referans Numarası: 135

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

Emre Gürbüz¹, Gökalep Rüstem Aksoy², Salih Güler², Melike Sezgin Evim², Adalet Meral Güneş²

¹Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

²Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı

Giriş: Beta talasemi ve hemoglobinopati 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 açısından; ön hipofiz fonksiyonları, tiroid fonksiyonları, gonadotropik hormon düzeyleri, kemik metabolizma tetkikleri (kalsiyum, fosfor, alkalen fosfat, 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, BTİ ve OHA grupları arasında boy kısalığı açısından fark saptanmadı. Boy kısalığı olan talasemi hastalarının büyük çoğunluğu (%97) 10 yaş ve üzerindedir. Boy kısalığı olan hastalarda hipogonadizm görülme oranı daha yüksek saptandı (p=0,037).

Hipogonadizm görülen hastaların tamamı BTM hastasıydı ve erkeklerde 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'ünde 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. Dislipidemi ve osteoporozu olanlarda ilımlı karaciğer demir birikimi oranı yüksek saptandı. BTM grubunda %83 hastada, BTİ grubunda %75 hastada, OHA grubunda %50 hastada en az bir endokrin komplikasyon gelişti. 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 farkındalıklarının yükselmesi ve multidisipliner 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 Bektaş¹, Tuğrul Elverdi², Ayşe Salıhoğlu², Muhlis Cem Ar², Şeniz Öngören², Zafer Başlar², Teoman Soysal², Ahmet Emre Eşkan²

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

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

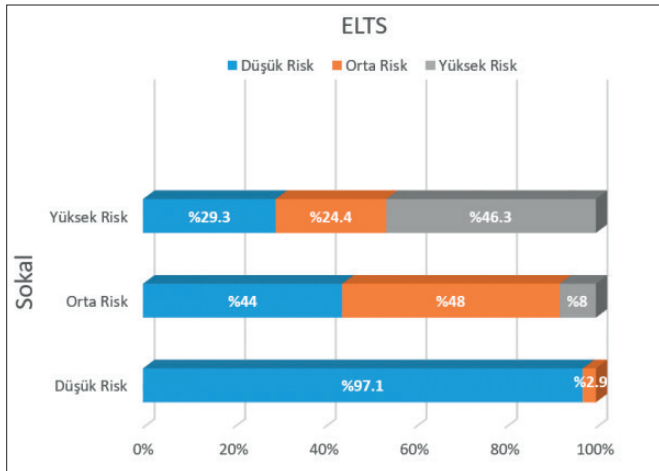
Giriş ve Amaç: Kronik evre kronik miyeloid lösemi (KE-KML) tanılı hastalarda tarihsel sıralamaya göre Sokal, Hasford, EUTOS ve ELTS olmak üzere dört farklı prognostik skor kullanılabilmektedir. Bunlardan en sık kullanılanları ise Sokal ve ELTS skorudur. ELTS skoru aralarında en günceli olup, prognostik 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.

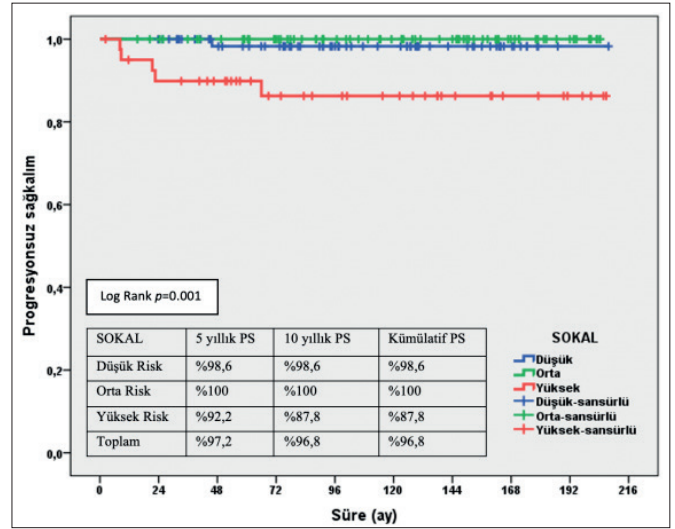
Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 185 hastanın 103'ü (%55,7) erkekti ve ortalama yaş 47 idi (Tablo 1). ELTS skoruna göre hastaların %60,5'i düşük riskli, %25,9'u orta riskli, %13,5'i ise yüksek riskli iken, Sokal'a göre ise bu oranlar sırası ile %37,3, %40,5 ve %22,2 olmuştur. Sokal yüksek riskli grubun 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-ABL1S<%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 TKI 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 progresse olabilecek hastaları tahmin etmede ELTS skorunu kullanmaları, kötü prognozlu hastaların önceden tahmin edilip, bu hastaların daha etkin tedavi ve takip edilmelelerini mümkün kılacaktır.

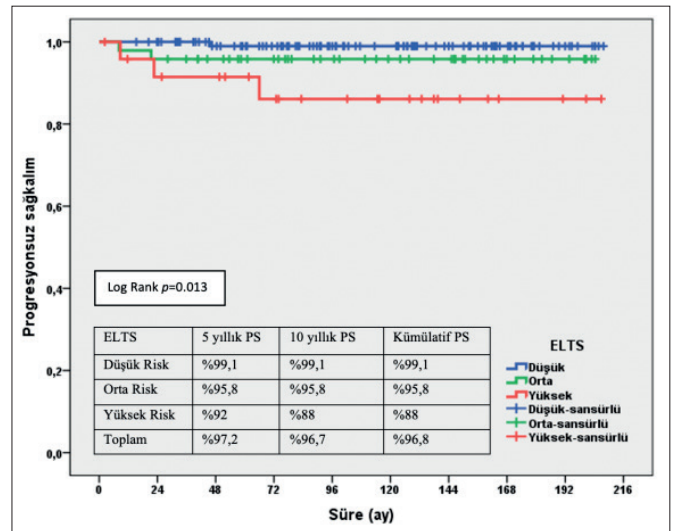
Anahtar Kelimeler: ELTS, Imatinib, Kronik Miyeloid Lösemi (KML), Sağkalım, Sokal



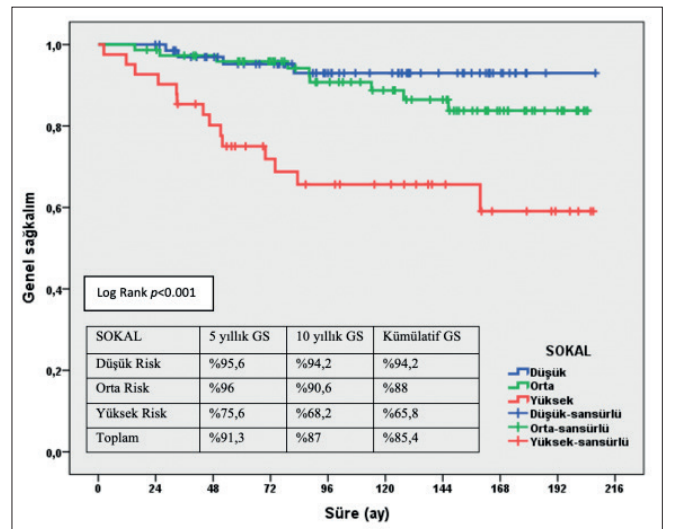
Şekil 1. Sokal ve ELTS risk grupları hasta sayılarının karşılaştırılması



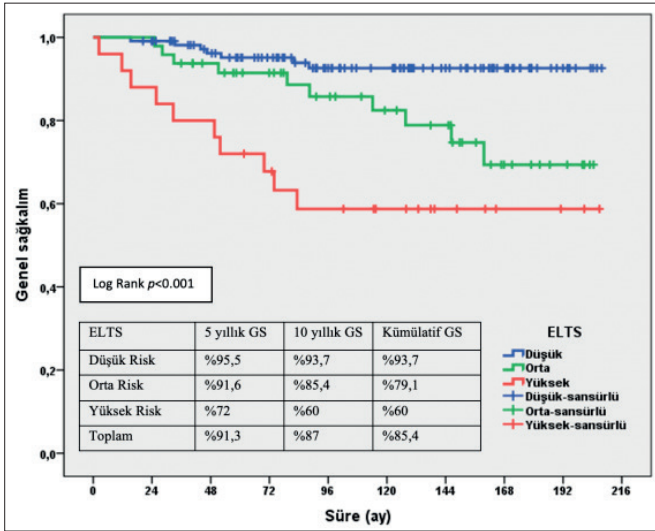
Şekil 2. Sokal risk gruplarının progresyonsuz sağkalım eğrileri



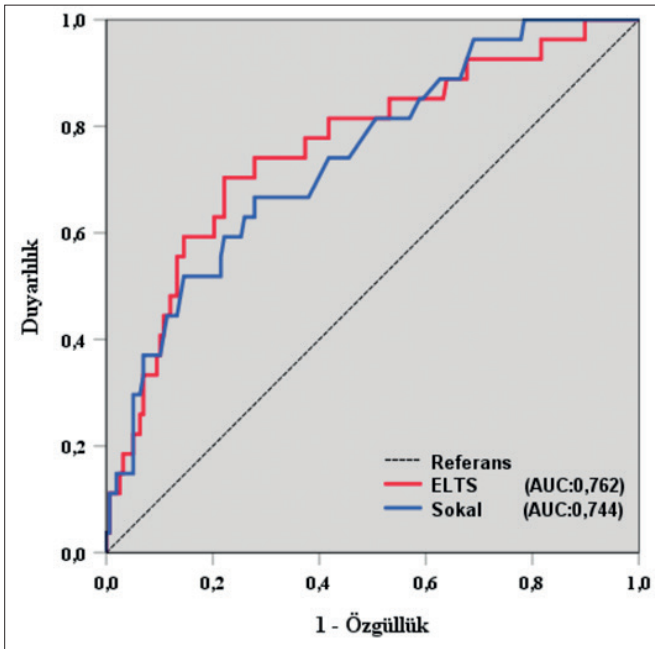
Şekil 3. ELTS risk gruplarının progresyonsuz sağkalım eğrileri



Şekil 4. Sokal risk gruplarının genel sağkalım eğrileri



Şekil 5. ELTS risk gruplarının genel sağkalım eğrileri



Şekil 6. Genel 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), ortalama (aralık)	47 (16-81)
Hemoglobin (g/dL), ortalama (aralık)	11,5 (5,55-16,1)
Lökosit (x109/L), ortalama (aralık)	100,7 (6,4-527,5)
Trombosit (x109/L), ortalama (aralık)	414 (91,2-1845)
Nötrofil (%), ortalama (aralık)	87 (50,5-96,3)
Eozinofil (%), ortalama (aralık)	2 (0-12)
Bazofil (%), ortalama (aralık)	2 (0-12)
Blast (%), ortalama (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 obstrüktif akciğer hastalığı, n (%)	5 (2,7)
Astım, n (%)	4 (2,2)
3. ay tam hematolojik 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-LINE BOSUTINIB FOR PATIENTS WITH CHRONIC PHASE CHRONIC MYELOID LEUKEMIA: FINAL 10-Y RESULTS OF A PHASE

Carlo Gambacorti-Passerini¹, Tim H. Brümmendorf², Dong-Wook Kim³, Yeow Tee Goh⁴, Iryna Dyagil⁵, Katia Pagnano⁶, Arpad Batai⁷, Anna G. Turkina⁸, Eric Leip⁹, Simon Purcell¹⁰, Jocelyn Leone⁹, Andrea Viqueira¹¹, Jorge E. Cortes¹²

¹University of Milano-Bicocca, Monza, Italy

²Universitätsklinikum RWTH Aachen, Aachen, Germany

³Seoul St. Mary's Hematology Hospital, Leukemia Research Institute, The Catholic University of Korea, Seoul, Republic of Korea

⁴Singapore General Hospital, Duke-NUS Medical School, Singapore

⁵National Research Center for Radiation Medicine, Kiev, Ukraine

⁶Hematology and Hemotherapy Center, University of Campinas, Campinas, Brazil

⁷Joint St. Stephen and St. László Hospital, Budapest, Hungary

⁸National Research Center for Hematology, Moscow, Russia

⁹Pfizer Inc, Cambridge, MA, USA

¹⁰Pfizer Ltd, London, UK

¹¹Pfizer SLU, Madrid, Spain

¹²Georgia 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 MR⁴ 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 MR⁴ $>50\%$ 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 $\geq 40\%$ 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 ($\geq 2\%$ 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 Birsin¹, Nafia İnan Kardelen Ohtaroğlu Tokdil³, Damla Ortaboz², Umur Yılmaz², Selin Küçükyurt Kaya², Tuba Özkan Tekin², Abdülkadir Erçalışkan², Burçak Kılıçkiran Avcı³, Tuğrul Elverdi², Ahmet Emre Eşkazan², Muhlis Cem Ar², Şeniz Öngören², Zafer Başlar², Ayşe Salihioğlu²

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

²İstanbul Üniversitesi-cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Hematoloji Anabilim Dalı

³İstanbul 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 anlaşılamamakta 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), hereditör 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).

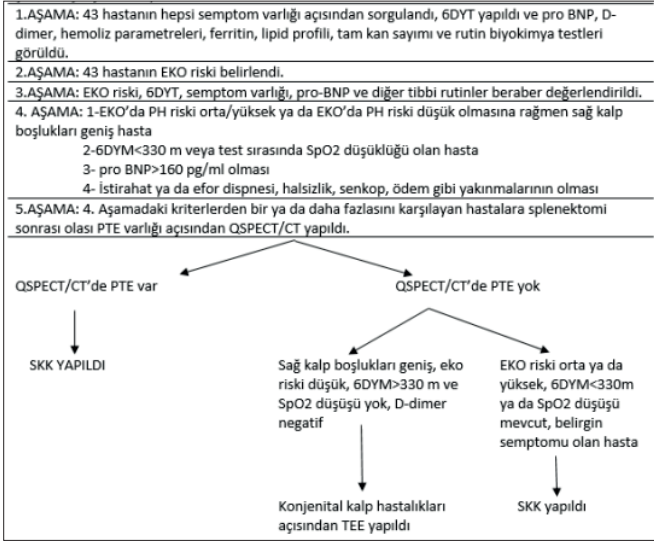
Bulgular: Hemolitik anemi ve İTP tanılı hastaların sırasıyla splenektomi sonrası ortalama takip süreleri 25 (15-43) ve 9 (2-29) yıl olarak saptandı. Hastalar splenektomi sonrası EKO ile PH açısından değerlendirildiğinde; hastaların %88,3'ünde (n:38) EKO ile PH riski düşük iken, %11,7'sinde (n:5) orta-yüksek 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 yokluğundan bağımsız bir etkisinden ziyade altta yatan splenektomi nedeni ile ilişkili görünmektedir.

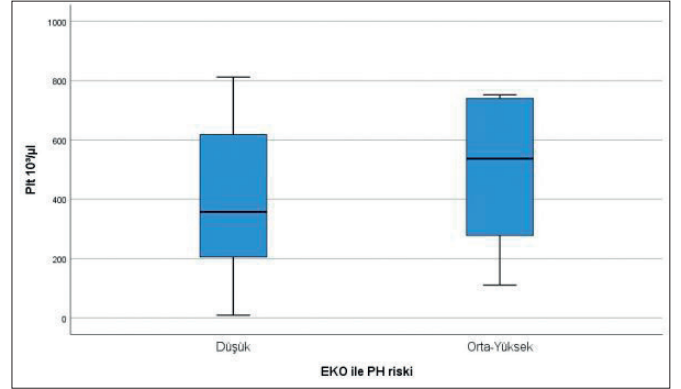
Anahtar Kelimeler: Splenektomi, PH, EKO, Hemolitik anemi

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, Ios 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. Cray 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 (AEPCC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). Eur Heart J. 2016;37(11):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 Dizayını



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 Yalçın¹, Suleimen Zhumatayev¹, Suna Çelen¹, Dayanat Pashayev¹, İrem Karaman², Mais Mazen Jazazi^{1,3}, Vedat Uygun⁴, Gülsün Karasu^{1,4}, Akif Yeşilipek^{1,4}

¹Bahçeşehir Üniversitesi Tıp Fakültesi Medicalpark Göztepe Hastanesi Pediatrik Kemik İliği Nakil Ünitesi, İstanbul

²Bahçeşehir Üniversitesi Tıp Fakültesi Medicalpark Göztepe Hastanesi, İstanbul

³Queen Rania Al-Abdullah Children Hospital, Jordan

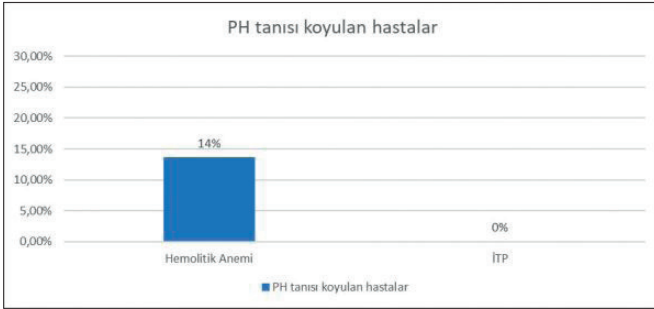
⁴Medicalpark Antalya Hastanesi Pediatrik Kemik İliği Nakil Ünitesi, Antalya

Giriş: Graft versus host hastalığı (GvHH) profilaksisinde belkemiğini oluşturan kalsinörin inhibitörlerinden siklosporin pediatrik kemik iliği naklinde 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.

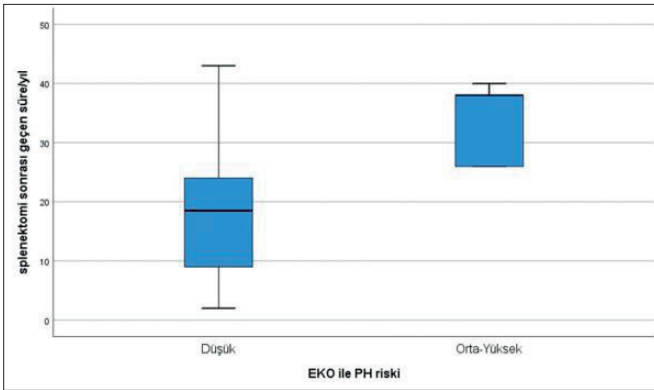
Metod: Bu çalışma kapsamında Ocak 2017 – Aralık 2020 tarihleri arasında merkezimizde talasemi tanısıyla hematopoetik kök hücre nakli uygulanan 129 çocuk hasta GvHH profilaksisinde kullanılan kalsinörin inhibitörünün türüne göre iki gruba ayrılmıştır. Birinci gruptaki hastalar GvHH profilaksisinde siklosporin (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 metoteksat ve anti-timosit globulin (ATG) kullanılmıştır. Tüm nakillerde myeloablative 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 ortalama 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 ortalama 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 engraftman sendromu, venoklüzif hastalık, CMV reaktivasyonu, PRES ve graft reddi açısından da değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlı fark izlenmemiştir.



Şekil 2. Hemolitik Anemi ve İTP Hastalarında SKK ile PH Olanları



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	3,3 (2,6-4,2)	2,4 (2-3,1)	0,001 ²
Ortanca (min-maks)			
EKO Riski n(%)			
Düşük*	2 (%40)	36 (%94,7)	0,003 ¹
Orta	1 (%20)	2 (%5,3)	
Yüksek	2 (%40)	0 (%0)	
SKK ile PH n(%)			
Yapılmadı	2 (%40)	37 (%97,4)	-
Normal	0 (%0)	1 (%2,6)	
Grup 4-5 PHT	3 (%60)	0 (%0)	

¹Fisher exact test, ²Mann Whitney u test, *Post hoc testlerde anlamlı grup.

Şekil 4. Semptom Varlığına Göre Hastaların Tanı ve EKO Riskleri Dağılımı

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: MANTISCOPE

Olgu Erkin Çınar¹, Müfide Okay Özgeyik², Asena Başer³, Mert Burak Çötel⁴, Ayşe Günay⁴, Kadir Mutlu Hayran⁵, Zübeyde Nur Özkurt², Nilgün Sayınalp¹

¹Hacettepe Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı

²Eskişehir Şehir Hastanesi Hematoloji Bölümü

³Gazi Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı

⁴Hacettepe Teknokent A.Ş.

⁵Hacettepe 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 özneliği, 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 kılacak, çok sayıda örneğin varlığında hastaların bazı ön tanımlar 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 çözümlen yapay zekâ 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 tedaviye 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.

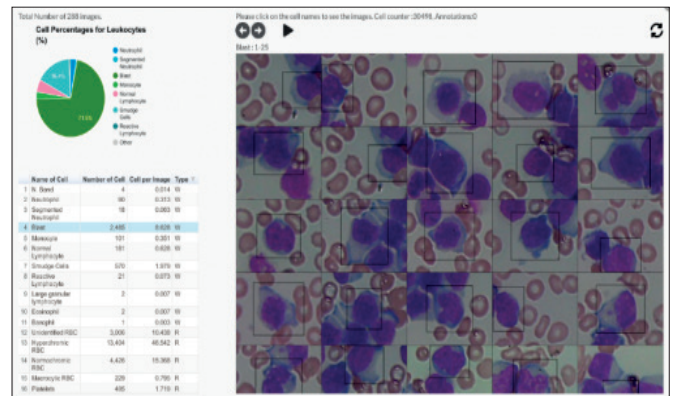
Anahtar Kelimeler: yapay zekâ, Mantiscope, akut lösemi, AML, ALL, AI, periferik yayma

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 taramasını takiben erişilebilir görüntüler ve yapay zekânın sunduğu rapor örneği

Tablo 1. Her tekil hücre ve bulgu için hassasiyet 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

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'ünde (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 sağkalım (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 istatistiksel 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 olgulara 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

■ Kronik Lenfositik Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar

SS-30 Referans Numarası: 178

KLL HASTALARINDA HIPOGAMAGLOBULİNEMİ SIKLIĞI VE HIPOGAMAGLOBULİNEMİNİN KLİNİK ÖZELLİKLER İLE SAĞKALIM ÜZERİNE ETKİLERİ

Demet Evran¹, Tuğrul Elverdi², Ayşe Salıhoğlu², Muhlis Cem Ar², Şeniz Öngören², Zafer Başlar², Teoman Soysal², Ahmet Emre Eşkazan²

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

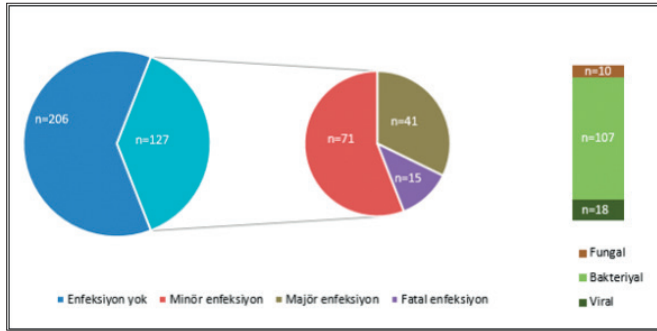
²İstanbul Üniversitesi-cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı

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

Tablo 1. Hastaların tanı ve takipteki demografik, laboratuvar ve klinik özellikleri

Özellik	Değer
Tanı yaşı, ortalanca (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), ortalanca (aralık)	216,5 (113-1621)
Tanı IgG (mg/dl), ortalanca (aralık)	1020 (241-5420)
Tanı IgA (mg/dl), ortalanca (aralık)	134 (11-798)
Tanı IgM (mg/dl), ortalanca (aralık)	45 (3,6-1914)
Tanı IgG <700 mg/dl / 700-1600 mg/dl / >1600 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 <40 mg/dl / 40-230 mg/dl / >230 mg/dl, n (%)	137 (41,3) / 187 (56,3) / 8 (2,4)
Tanı lökosit/µL, ortalanca (aralık)	24570 (1890-352130)
Tanı hemoglobin (g/dl), ortalanca (aralık)	13 (4,3-18)
Tanı trombosit/µL, ortalanca (aralık)	197800 (5000-584000)
Tanı lenfosit, ortalanca (aralık)	17450 (1300-332280)
Tedavi (Alan/Almayan), n (%)	150 (45,1) / 183 (55,9)
TFS (gün), ortalanca (aralık)	632 (0-7812)
Tedavi yaşı, ortalanca (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)
IVIG (Alan/Almayan), n (%)	51 (15,3) / 282 (84,7)
Enfeksiyon (Yok / Var), n (%)	206 (61,9) / 127 (38,1)
İmmün komplikasyon (Yok/TP/OİHA/İmmün nöropati/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 takipte hipogamaglobulinemi varlığına ilişkin karşılaştırmalar

	Tanıda hipogamaglobulinemi			Takipte hipogamaglobulinemi		
	Var n (%)	Yok n (%)	*p değeri	Var n (%)	Yok n (%)	*p değeri
Tanı yaşı						
≤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						
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						
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 (6,4)	
Tedavi						
Yok	17 (42,5)	154 (55)		11 (15,5)	160 (64,3)	
Var	23 (57,5)	126 (45)		60 (84,5)	89 (35,7)	
IVIG						
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						
Yok	20 (50)	174 (62,1)		24 (33,8)	170 (68,3)	
Var	20 (50)	106 (37,9)		47 (66,2)	79 (31,7)	

*Mann-Whitney U test, *Pearson ki-kare test, *p<0,05

Tablo 3: İmmüoglobulin düzeylerine göre tedavisiz sağkalım değerlendirmeleri

	Tedavisiz sağkalım süresi		Tedavi almayan n (%)	Tedavi alan n (%)	p değeri
	Ortalanca (Q1, Q3)	p değeri			
Tanı IgG					
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					
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					
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					
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)	

*Mann-Whitney U test, *Kruskal-Wallis test *Pearson ki-kare test *p<0,05

Tablo 4. İmmüoglobulin düzeylerine göre genel sağkalım değerlendirmeleri

	Sağkalım süresi		Sağ n (%)	Ölü n (%)	p
	Ortalanca (Q1, Q3)	p			
Tanı IgG					
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 (32,2)	11 (47,8)	
Tanı IgA					
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 (36,5)	27 (43,5)	
>400 mg/dl	38,04 (22,13, 50,66)		6 (85,7)	1 (14,3)	
Tanı IgM					
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					
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)	

*Mann-Whitney U test, *Pearson ki-kare test, *p<0,05

Kronik Lenfositik Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar

SS-31

Referans Numarası: 314

İBRUTİNİB TEDAVİSİ ALAN KRONİK LENFOSİTİK LÖSEMİLİ HASTALARDA GELİŞEN SEKONDER HİPOGAMAGLOBULİNEMİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Serhat Çelik¹, Leylagül Kaynar^{1,3}, Zeynep Tuğba Güven¹, Mustafa Baydar¹, Muzaffer Keklik¹, Mustafa Çetin^{1,4}, Ali Ünal¹, Fatih Demirkan²

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

²Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, İzmir

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

⁴Medstar Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Antalya

Giriş ve Amaç: Sekonder Hipogamaglobulinemi (SHG), serum immüno-globulin (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).

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 dönüşsüz 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. Ölümünün %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 etkeri, toksin opsonizasyonu ve bakteriyel 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 ($\text{IgG} < 400$ veya 500 mg/dL) ve tekrarlayan enfeksiyonlar olduğunda önerilmektedir. Hastalarımızda $\text{IgG} < 500 \text{ mg/dL}$ ve tekrarlayan enfeksiyonlar olduğunda IVIg tedavisi verdik. Çok değişkenli analizde ibrutinib başlangıcındaki IgG düzeyi SHG gelişimini öngörmede etkili değeri ($p=0,001$). 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 gözlemlendi. Çalışmamızda ibrutinib başlangıcındaki IgG düzeyi kesme değeri ROC-eğrisi analizinde 650 mg/dL ve negatif prediktif değeri ise %94.4. Bu nedenle ibrutinibe başlarken $\text{IgG} 650 \text{ mg/dL}$ '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 mevcuten en fazla 1 yıl sonra oluştu. İbrutinib başlangıcındaki IgG seviyesi, SHG'yi tahmin etmedeki en önemli faktör olarak gözlemlendi.

Anahtar Kelimeler: Bruton tirozin kinaz, kronik lenfositik lösemi, hipogamaglobulinemi, ibrutinib, immün yetmezlik

Kaynaklar

- 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.
- 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.
- Winqvist M, Askid 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.
- 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.
- 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 ^a
WBC ($10^3/\mu\text{L}$)	24 (11.9 – 87)	31.8 (2.7 – 262)	0.38 ^a
Lym ($10^3/\mu\text{L}$)	19.9 (7.9 – 80)	24.2 (2 – 243)	0.38 ^a
Neu ($10^3/\mu\text{L}$)	3.9 (1.5 – 7.1)	4.65 (0.6 – 25.4)	0.72 ^a
Hb (g/dL)	12.8 ± 2.2	11.3 ± 2.4	0.14 ^a
PLT ($10^3/\mu\text{L}$)	146.6 ± 53.1	215.7 ± 80.1	0.03 ^a
LDH (u/L)	297 (154-810)	248.5 (179 -767)	0.43 ^a
B ₂ MG (mg/dL)	0.53 (0.42-3.94)	0.55 (0.24 -1.57)	0.57 ^a
IgG (mg/dL)	830.2 ± 194	1304 ± 425	0.004 ^a
Takip zamanı (ay)	77 (28-120)	33.5 (16-131)	0.05 ^a

^a Mann-Whitney U test, B₂MG: beta 2 mikroglobulin Hb: hemoglobin, IgG: immunoglobulin G, LDH: laktat dehidrojenaz, Lym: lenfosit, Neu: nötrofil, PLT: trombosit, WBC: beyaz kan hücreleri.

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 ^a
erkek (n,%)	4, 14.8	12, 44.4	
Bulky Lezon <5 cm (n,%)	3, 11.1	13, 48.1	0.053 ^a
≥5 cm (n,%)	6, 22.2	5, 18.5	
Sitogenetik del(17p) (n)	1	7	0.2 ^a
del(11q) (n)	1	2	0.54 ^a
del(13q) (n)	2	1	0.25 ^a
Trizomi 12 (n)	0	0	-
Normal (n)	5	8	0.78 ^a
Kompleks karyotip (n)	1	2	1.0 ^a
İbrutinib başlangıçta EFS RAI 1+2(n)			1.0 ^a
3+4(n)	5	10	
ECOG	4	8	
0+1	8	16	1.0 ^a
2	1	2	
CIRS <8	8	16	0.44 ^a
>8	1	2	
Tedavi cevabı TR + KR	7	6	0.029 ^a
SH + PH	2	12	
İbrutinib ile ilgili Yan etkiler	9/9	2/18	<0.001 ^a
İbrutinib öncesi tedavi sayısı			0.32 ^a
1	1	7	
2	4	6	
3	4	5	
İbrutinib tedavistenden 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

^a Chi-square test, EFS: Event-free survival, RAI: Rai staging, TR: trombositopeni, KR: kanama, SH: şiddetli hipotansiyon, PH: periferik hipertansiyon, CIRS: Charlson Comorbidity Index, EFS: Event-free survival, RAI: Rai staging, TR: trombositopeni, KR: kanama, SH: şiddetli hipotansiyon, PH: periferik hipertansiyon, CIRS: Charlson Comorbidity Index.

Tablo 3. İbrutinib ile ilgili diğer yan etkiler

Numara	Sekonder Hipogamaglobulinemisi olan KLL hastaları ($\text{IgG} < 500 \text{ mg/dL}$)	İbrutinib ile ilgili diğer yan etkiler	Son durum
No.3	+	Trombositopeni	Yasıyor
No.7	+	İshal	Yasıyor
No.15	+	Makülopapüler döküntü	Yasıyor
No.16	-	Pnömoni + sepsis	exitus
No.18	+	Pnömoni + nötropeni	Yasıyor
No.19	-	İshal	Yasıyor
No.21	+	Atriyal fibrilasyon + hipertansiyon	Yasıyor
No.23	+	İshal	Yasıyor
No.24	+	Makülopapüler döküntü + pnömoni	Yasıyor
No.26	+	nötropeni + pnömoni	Yasıyor
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
Torutinin 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

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

Vildan Gürsoy¹, Mehmet Refik Göktaş², İbrahim Ethem Pınar¹, Hilmi Erdem Gözden¹, Tuba Ersal¹, Vildan Özkocaman¹, Fahir Özkalemkas¹, Rıdvan Ali¹

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

²Bursa 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 neoplazmdir. 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 ektranodal 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 (AHSC) 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 azalttığı 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%)
Lenfosit zengin	15 (6.58%)
Lenfosit 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%)

■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

SS-33

Referans Numarası: 334

YENİ TANI MULTIPL MYELOM TANILI HASTALARDA PARAZİT GÖRÜLME SIKLIĞI

Cem Selim¹, İrfan Yavaşoğlu¹, Sema Ertuğ², Hatice Ertabaklar², Ali Zahit Bolaman¹

¹Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Erişkin Hematoloji Bilim Dalı

²Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Parazitoloji Anabilim Dalı

Giriş-Amaç: Multipl myelom (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 sağlığının 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 hastalarının 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 yansımaları gösteriyor olabilir.

Anahtar Kelimeler: multipl myelom, Blastocystis hominis, parazit

Kaynaklar

- Robak P, Drozd J, Szemraj J, Robak T. Drug resistance in multiple myeloma. Cancer Treat Rev. (2018) 70 pp: 199–208.
- Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. CA Cancer J Clin. (2018) 68, pp: 7–30.
- 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%)

SS-34 Referans Numarası: 127

HODGKİN LENFOMADA MİKROÇEVRE PROFİLİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Merve Kakkı¹, Semra Paydaş², Arbil Açıklan³, Melek Ergin³, Gülşah Şeydaoğlu⁴

¹Yozgat Şehir Hastanesi

²Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı

³Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı

⁴Çukurova 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 patogeneze 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 tedaviyanıt (p=0,03), hipalbuminemi (p=0,01), lenfosit sayısının <1000/mm³ olması (p<0,001), yükseknötrofil/lenfosit oranı (p=0,009), yüksek lökosit/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 pozitif. 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 anlamlı bulunmadı (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'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

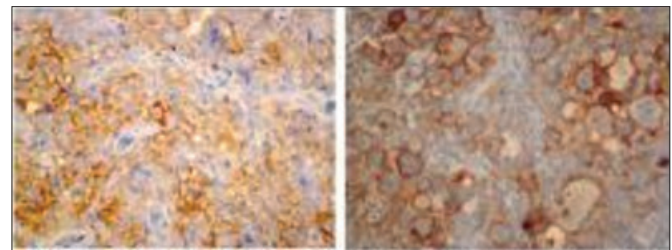
Kaynaklar

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

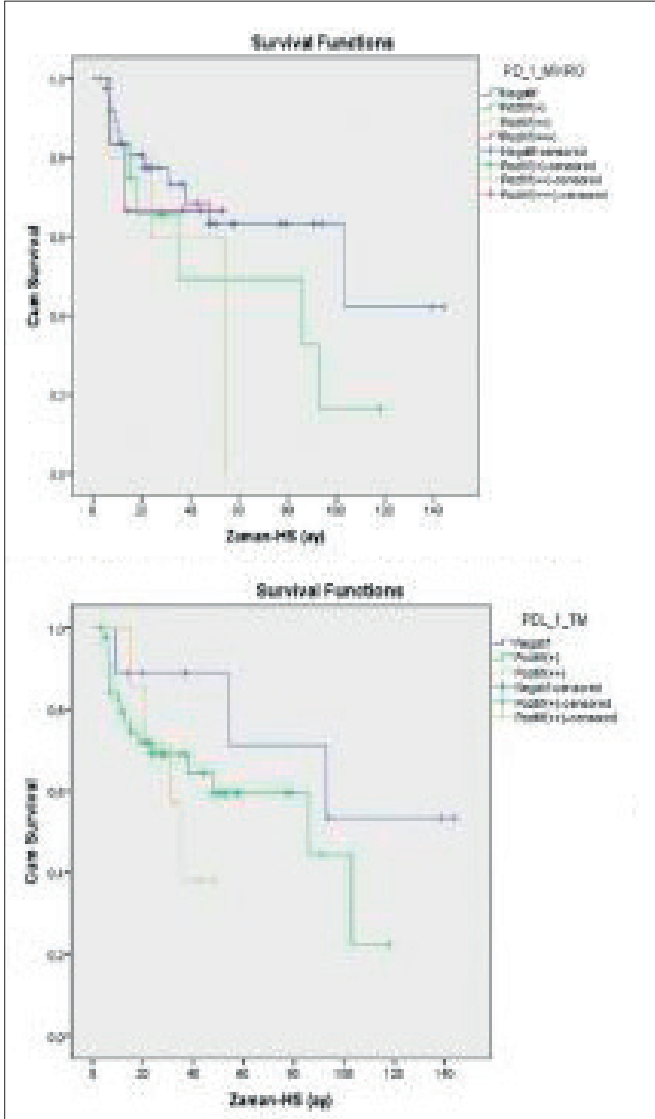
7. Hagn M, Jahrsdörfer B. Why do human B cells secrete granzyme B? Insights into a novel B-cell differentiation pathway. Oncoimmunology. 2012 Nov 1; 1(8): 1368-1375.
8. Hehmann-Titt G, Schiffer S, Berges N, Melmer G, Barth S. Improving the Therapeutic Potential of Human Granzyme B for Targeted Cancer Therapy. Antibodies. 2013;2, 19-49.

Tablo 1. Patolojik özellikler ve prognoz ilişkisi

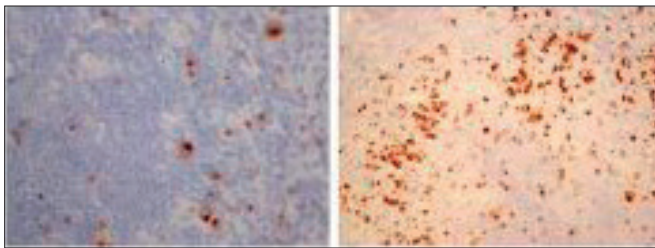
		Son durum		Relaps/ölüm		Toplam	
		Yaşayan		Relaps/ölüm		Toplam	
		N	%	N	%	n	p
PD-1 tümör	Negatif	37	(97,4)	24	(100,0)	61	(98,4)
	Pozitif (+)	1	(2,6)	0	(0)	1	(1,6)
	Pozitif (++)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
	Pozitif (+++)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
	3 Pozitif (++++)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
PD-L1 tümör	Negatif	6	(15,8)	3	(12,5)	9	(14,5)
	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)
	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)
	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)
	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)
	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/PDL-1 mikroçevrede koekspresyon	Her ikisi (-)	8	(21,1)	1	(4,2)	9	(14,5)
	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)
	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)
	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



Şekil 2. PD-1 ve PDL-1 ekspresyonu ve sağ kalım eğrisi



Şekil 3. Granzim B RS hücrelerinde ve mikroçevrede boyanması

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 görmeye 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 gözlemlendi (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 kemo-terapi 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 grubumuzda 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

■ Hematolojik Malignitelerde Sitogenetik ve
Moleküler Biyoloji / İmmünofenotipleme

SS-35 Referans Numarası: 34

MDS'DE NADİR ANOMALİLER VE KLİNİK İLE İLİŞKİSİ

Sevgi Işık¹, Neslihan Andıç², Gülçin Günden¹, Beyhan Durak Aras¹

¹Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

²Eskişehir 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

Tablo 1.

Hasta No	Cinsiyet/ Yaş	Karyotip	İpss-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)(Q14Q21)[28]	Yr	-	Ex	-
6	K/60	46,Xx,Del(6)(Q21Q25)[3]/46,Xx[32]	?	?	Sağ	?
7	K/69	46,Xx,Der(18)Del(18)(P7)[3]/46,Xx[8]	?	Metastatik Kolon Ca	Sağ	?
8	E/81	46,Xy,Der(4)Del(4)(Q7)[3]/46,Xy[14]	Çyr	-	Ex	-
9	K/63	46,Xx,Del(22)(Q7)[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,Idem,+21[2]/47,Xx,+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)(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,Del(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,Xx,Inv(11)(Q21q23)[2]/46,Xx[14]	Dr	-	Sağ	-
27	K/85	46,Xx,Inv(5)(Q34q21)[3]/46,Xx[2]	Or	-	Sağ	-
28	K/56	46,Xx,Der(4Q7),Del(5)(Q22),Der(15Q2)[9]/46,Xx[2]	?	-	Sağ	+
29	E/73	46,Xx,Der(2)Add(2)(Q7),Del(5)(Q31),Der(5)Del(5)(P7)Inc(6p6)/46,Xx[2]	Yr	Endometrium Ca	Ex	-
30	E/78	46,Xy,Der(6)Add(6)(P7),Der(16)Add(16)(P7),Der(18)Add(18)(P7)Inc(21)46,Xy[5]	Çyr	Prostat Ca	Ex	-
31	E/76	46,Xy,Der(19)(Q7)[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)(T6;13)(P21;Q13),-7,-13,Der(16),Der(17),-17,-18,Del(21)(Q22),+R(7)[Cp10]/46,Xy[3]	Or	-	Ex	+
40	K/59	Kompleks Karyotip	Çyr	-	Ex	+
41	E/70	43~46,Xy,(12)(Q10),Del(5)(Q31),Del(7Q31)Inc[16]	Çyr	-	Ex	?
42	K/67	46,Xx,Der(2),T(5;11)(Q13;Q23)[6]/47,Xy,+Mar[1]/46,Xx[2]	?	?	Sağ	?
43	K/75	46,Xx,T(6;9)(P22;Q34)[10]/47,Xx,Idem,+13[16]	?	-	Ex	+
44	K/78	41~43,Xx,Der(3)Del(3)(P7),Del(5)(Q31),Der(7)(Q7),-10,-10,Der(12)(P13),Der(15)Add(15)(P7),Der(21)Add(21)(P7)[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)[11]/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)(P7)[11]/43,Xx,Sl,Del(5)(Q31),-9,Der(12)(T12;15)(P13;P7),-15,Der(21)Add(21)(Q7)[Cp12]	Çyr	Tubal Karsinom	Sağ	-
49	E/90	41~45,X,-Y,Der(4)(P7),-5,-14,-17,-19,+Mar1nc(Cp7)/46,Xy[11]	Çyr	-	Ex	-
50	E/79	46,Xy,Der(3)(P7),Del(5)(Q22q35)[11]/47,Xy,Idem,+Mar[2]/48,Xy,Idem,+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]	?	?	?	?

Pediatric Akut Lösemiler

SS-36

Referans Numarası: 167

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

Gökrem Oğuz¹, Yılmaz Ay², Şebnem Önen Göktepe³, Süleyman Demir⁴, Selin Yakanışık², Dilek Ece³, Nihal Karadaş³, Berker Korkmaz⁴

¹Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

²Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Hematoloji Bilim Dalı

³Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Hematoloji Bilim Dalı

⁴Pamukkale 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 trombozudur. 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 Thromboscope (Calibrated Automated Thrombogram "CAT" / Maastricht - 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 hiperkoagülabileiteyi desteklemiyor.ALL hastalarında hiperkoagülabileite 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

Deneyisel Hematoloji / Gen Tedavisi / Rejeneratif Tıp / Hücre Tedavileri

SS-37

Referans Numarası: 340

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

Gülkan Özkan¹, Hasan Atilla Özkan¹, Cengiz Pata²

¹Yeditepe Üniversitesi, İç Hastalıkları-hematoloji Bilim Dalı

²Yeditepe Üniversitesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı

Giriş: Sinusoidal obstruksiyon sendromu (SOS) olarak da bilinen hepatik veno-oklüziv hastalık (VOD) sıklıkla yüksek doz kemoterapi ve hemato-poetik 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, ağırlı 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 başı probe ile bir gecelik açlık sonrası değerlendirildi. 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 profilaksisi 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 çalışmalarıyla desteklenmesi gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: sinusoidal obstruksiyon sendromu, fibroscan

Kaynaklar

1. Colechia 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.

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

SS-38

Referans Numarası: 397

TOKSİSİTE NEDENİYLE BLEOMİSİN TEDAVİSİ KESİLEN HODGKIN LENFOMA HASTALARINDA İNDÜKSİYON YANITLARININ İNCELENMESİ

Umut Yılmaz¹, Guldane Zulfaliyeva², Adnan Nuri Güzel², Damla Ortazob², Selin Küçükuyurt¹, Tuba Özkan Tekin¹, Abdulkadir Erçalışkan¹, Tuğrul Elverdi¹, Ayşe Salıhoğlu¹, Ahmet Emre Eşkazan¹, Şeniz Öngören¹, Zafer Başlar¹, Teoman Soysal¹, Muhlis Cem Ar¹

¹Istanbul Üniversitesi-cerrahpaşa Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı

²Istanbul 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 grade- li 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 bleomisin- siz devam eden (Grup 2) hastaların yanıtlarını karşılaştırmaktır. 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 değerlendirilmede PET/BT Deauville skoru 1-3, tedavi sonunda 1-2 olan hastalar tam yanıtla 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 verileri 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 nodüler sklerozan (%46.7) alt tipi gözlenmişti. Hastaların 164'üne (%92.1) indüksiyon tedavisinde ABVD uygulandığı gözlemlendi 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 öngörmeye 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 istatistik 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

- 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
- 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;378(9):878]. N Engl J Med. 2018;378(4):331-344. doi:10.1056/NEJMoa1708984
- 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
- 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 Fibrinolitik Bozuklukları

SS-39

Referans Numarası: 8

COVID-19 OLGULARINDA PULMONER İNTRAVASKÜLER KOAGÜLASYON PATOGENEZİNDE HEMOSTATİK PARAMETRELERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Fatma Burcu Belen Apak¹, Gülbahar Yüce², Deniz İlhan Topçu³, Ayşe Gültekingil⁴, Yunus Emre Felek⁵, Tuğçe Şirinoğlu⁶

¹Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Onkoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

²Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

³Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

⁴Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Acil Tıp Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

⁵Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

⁶Ankara 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 koagülopati (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-PIK' olarak tanımlayarak yayınlamıştık. Bu çalışmamızda Covid-19 olgularında başvuru sırasında alınan kan örneklerinde PIK patogenezinde yer alan hemostatik parametrelerin değerlendirilmesi hedeflenmiştir.

Yöntem: Prospektif vaka kontrol çalışmamıza Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi'nde 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 (Endotelial protein C reseptörü-EPCR, solubl E-selektin, tromboomodulin), tehlike sinyal molekülü (High mobility group box protein-1/HMGBP-1), fibrinolitik sistem belirteçleri ve fibrin yıkım ürünleri (plazminogen aktivatör inhibitörü (PAI-1), doku plazminogen aktivatörü (TPA), fibrinojen, D-dimer, solubl fibrin monomer kompleksi), platelet aktivasyon belirteçleri (sP-selektin, Platelet derived mikroparticles (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.

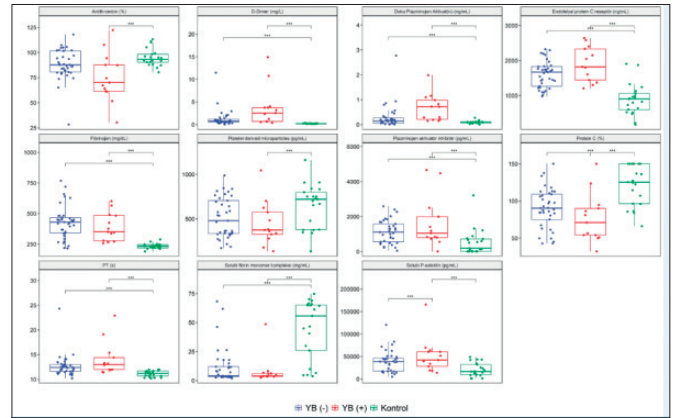
Bulgular:

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.

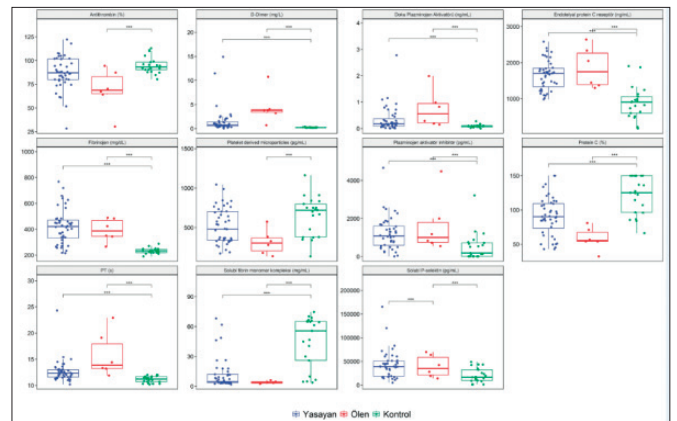
Laboratuvar bulguları: Hasta ve kontrol grubu değerlendirildiğinde; fibrinojen, EPCR,D-dimer, PT, sE-selektin, PAI-1,TPA, solubl fibrin monomer kompleksi, sP-selektin, PDMP, antitrombin ve protein C düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı olarak farklı saptandı (p<0.05). (Tablo 2). Endotel aktivasyon 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 fibrinolizis 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

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
Endotelial 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 Çapar¹, Tayfur Toptaş³, Tuğçe Kübra Güneş², Asu Fergün Yılmaz³, Işık Kaygusuz Atagündüz³, Ayşe Tülin Tuğlular³

¹Düzici Devlet Hastanesi, Dahiliye Anabilim Dalı, Osmaniye

²Afşin Devlet Hastanesi, Dahiliye Anabilim Dalı, Kahramanmaraş

³Marmara 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 gidişli 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-indeksi 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 istatistiksel açıdan anlamlı saptadık.

Sonuç: Biz bu çalışmamızla erken evre HL'de prognozu ve nüksüz 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 MİYELOİD LÖSEMİ HÜCRELERİNDE ZEYTİNYAĞI BAZLI TÜRK PROPOLİSİ VE METİLPREDNİZOLON'UN İN VİTRO ANTİLÖSEMİK ETKİLERİ

Hamide Doğan¹, A. Ata Özçimen¹, Sibel Silici²

¹Mersin Üniversitesi Fen-edebiyat Fakültesi Biyoloji Anabilim Dalı

²Erciyes Üniversitesi Seyrani Ziraat Fakültesi Tarımsal Biyoteknoloji Hayvansal Biyoteknoloji Anabilim Dalı

Lösemi, hematopoetik sistemden köken alan malign bir hastalıktır. Akut Miyeloid Lösemi (AML), lösemilerin 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 Propolis'i'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 Propolis'i'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 Propolis'i'nin HL-60 hücrelerinde IC₅₀ dozu 0,5 µL/mL olarak belirlenmiştir. Metilprednizolon'un IC₅₀ dozu daha önce yapmış olduğumuz çalışmada 5x10⁻⁴M olarak belirlenmiştir. Deney grupları; Kontrol, tek başına MP, tek başına Zeytinyağı Bazlı Türk Propolis'i ve MP+Zeytinyağı Bazlı Türk Propolis'i 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 Propolis'i ve MP ile kombinasyon, 24. saatte HL-60 hücrelerinin hücre döngüsünün G₂/M fazında tutuklanmasını sağlamıştır. İnkübasyonun 48. saatinde kombinasyonun uygulandığı HL-60 hücrelerinde hücre döngüsü G₀/G₁ 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 Propolis'i ve kombinasyonun uygulandığı hücrelerde kontrol grubuna göre anlamlı bir şekilde daha fazla apoptoz gözlemlenmiştir.

Sonuç olarak Zeytinyağı Bazlı Türk Propolis'i uygulanan HL-60 hücrelerinde apoptozun indüklendiği ve hücre döngüsünün G₀/G₁ ve G₂/M fazında durdurulduğu gözlemlenmiştir. Bu nedenle Zeytinyağı Bazlı Türk Propolis'i'nin kemoterapinin etkisini arttırabileceği düşünülmektedir. Bu çalışma sonuçları ile doğal ürünlerin tedavi destek ürünü olabilmek kapasitesi ve içerdikleri bileşiklerin ilaç olma kapasitesini amaçlayan çalışmalara yol gösterici olacaktır.

Anahtar Kelimeler: Zeytinyağı Bazlı Türk Propolis'i, Akut Miyeloid Lösemi (AML), HL-60, Apoptoz, Hücre Döngüsü.

■ Deneyisel 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 Yüksel¹, Özlem Doğan², Meltem Kurt Yüksel³

¹Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

²Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Bilim Dalı

³Ankara 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 ferroz 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 ferroz sülfat tedavisi başlanan hastalar, birinci grupta 2*1günlük, ikinci grupta 1*1 günlük ve üçüncü grupta gün aşırı 1*1 şeklinde 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 grupta sırasıyla 1.38±1.04 ve 1.03±0.48 artarak ≥ 1 g/dl iken, gün aşırı verilen grupta ise 0.69±0.36 artarak <1 g/dl

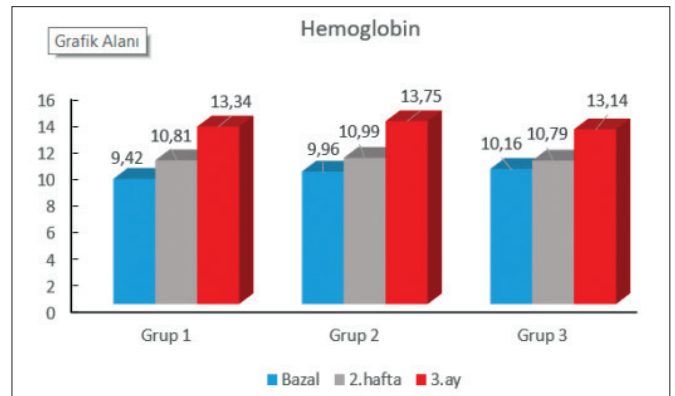
kalmıştır (sırasıyla p= 0.020, p=0.019). Üçüncü ay sonunda ise her üç grupta Hb düzeyinde anlamlı yükselme olduğu tespit edildi (p<0.001) ve gruplar arasında Hb artışı benzerdi(p>0.05). Ferritindeki değişim incelendiğinde birinci grupta (2*1); ikinci ve üçüncü gruba göre ferritin istatistiksel olarak 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 grupta benzer oranda saptandı(p>0.05). ikinci hafta ve başlangıç hepsidin arasında değişim en fazla ikinci grupta gözlemlendi(p<0.024) ve 3 grup arasında ise hepsidin değişimi benzerdi (p=0.708). Gastrointestinal yan etki 2*1 alan birinci grupta, 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 grupta anemi anlamlı derecede düzeldi ve Hb artışı benzerdi. Ancak birinci grupta 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.

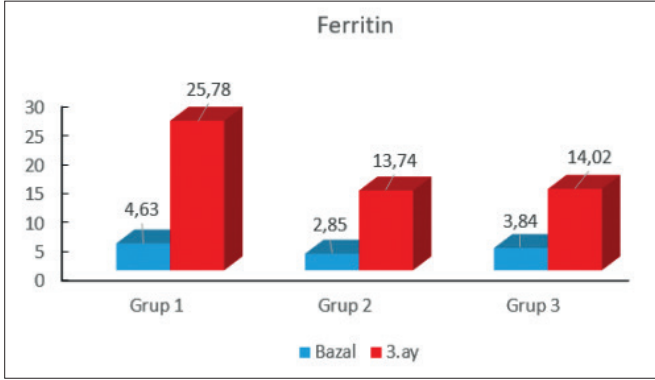
Anahtar Kelimeler: Demir Eksikliği Anemisi, Hepsidin, Ferröz Sülfat, Hemoglobin

Kaynaklar

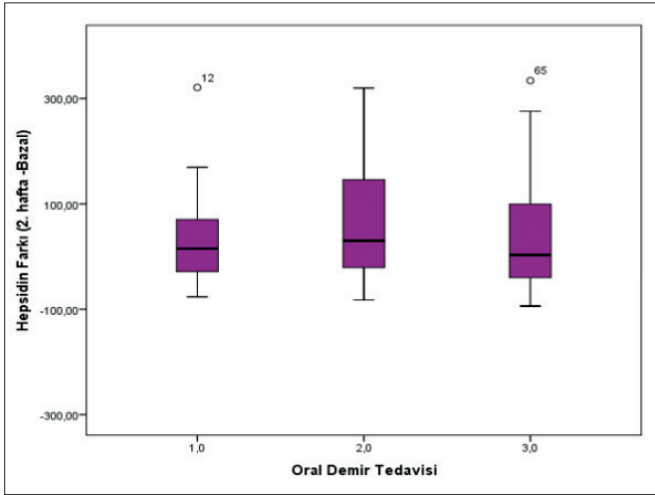
1. Camaschella C. Iron-deficiency anemia. N Engl J Med. 2015;372(19):1832-43.
2. Camaschella C. Iron deficiency. Blood. 2019;133(1):30-9.
3. Camaschella C. New insights into iron deficiency and iron deficiency anemia. Blood reviews. 2017;31(4):225-33.
4. Lopez A, Cacoub P, Macdougall IC, Peyrin-Biroulet 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.



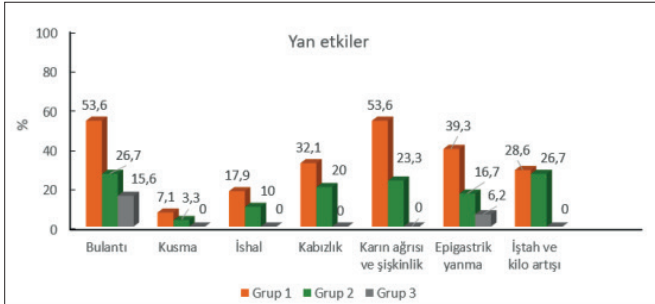
Şekil 1. Tedavi Gruplarında Hb Değişimi



Şekil 2. Tedavi Gruplarında Ferritin Değişimi



Şekil 3. Tedavi gruplarında Hepsidin Zamana Göre Değişimi



Şekil 4. Tedavi Gruplarında Yan Etki Görülme Oranları

Tablo 1. Tedavi gruplarında bazaldan 2.haftaya ve bazaldan 3.aya olan Hb değişimleri

	Grup 1 (n=13)	Grup 2 (n=23)	Grup 3 (n=22)	Test İstatistiği	p*
Hemoglobin Değişimleri	Ort±SS Ortanca (Min-Max)	Ort±SS Ortanca (Min-Max)	Ort±SS Ortanca (Min-Max)		
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)	$\chi^2=7.537$	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)	$\chi^2=4.041$	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*
Kilo artış Miktarı	Ort±SS Ortanca (Min-Max)	Ort±SS Ortanca (Min-Max)	Ort±SS Ortanca (Min-Max)		
	1.29±2.11 / 0 (0-6)	0.90±1.69 / 0 (0-5)	- / 0 (0-0)	$\chi^2=0.475$	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 / İmmünofenotipleme

SS-43

Referans Numarası: 289

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

Ayşe Hilal Eroğlu Küçükçıldır¹, İrfan Yavaşoğlu¹, Halil İbrahim Erdoğan², Ali Zahit Bolaman¹

¹Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi, Erişkin Hematoloji Bilim Dalı

²Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi 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. Bugünkü bilgilere 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 Navios 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-0032) kullanılarak dizi analizi yapıldı. Elde edilen ham data verileri aynı laboratuvarında 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 sınırdı. 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 Akay¹, Sait Berk Barlas¹, Hayrunnisa Cengiz², Özgür Mehtap², Deniz Şahin³, Osman Kara⁴, Cafer Adıgüzel⁴, Gülkan Özkan⁵, Atilla Özkan⁵, Ünal Atas⁵, Orhan Kemal Yücel⁶, Ozan Salim⁶, Melis Mutlu⁷, Mehmet Yılmaz⁷, Ümit Barbaros Üre¹, Elif Birtaş Ateşoğlu¹

¹Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı

²Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı

³Demiroğlu Bilim Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı

⁴Bahçeşehir Üniversitesi Medikal Park Göztepe Hastanesi

⁵Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı

⁶Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı

⁷Sanko 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 COVID-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 otolog 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 otolog 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, kontrol grubunun ise %10'in anksiyete yönünden risk altında olduğu saptandı. Hasta ile kontrol 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, kontrol grubunun ise %25'in depresyon yönünden risk altında olduğu saptandı. Hasta ile kontrol grubu arasında HAD-D puanı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir saptanmadı ($p=1$).

HAD ölçek sonuçları nakil tipine göre 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 gözlemlendi.

Sonuç: COVID-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

■ 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 Kelebek¹, Özge Vural², Hilal Susam Şen³, Nihan Çakaloğulları⁴, İbrahim Eker³

¹Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ad

²Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Onkoloji Bilim Dalı

³Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Bilim Dalı

⁴Afyonkarahisar 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 oluşması-na 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 grubu olarak dahil edildi. Vaka grubunda 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 grubu 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. Ölçekte 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 grubunu oluşturdu. Vaka grubundaki 21 çocuğun kardeşi lösemi, 10 çocuğun kardeşi ise solid tümörleiydi. Vaka grubunun yaş ortalaması $12,35 \pm 3,3$ yıl, kontrol grubunun $12,03 \pm 2,9$ yıl idi. Vaka ve kontrol grubunun yaş ortalamaları ve cinsiyet dağılımları arasında fark saptanmadı. Vaka grubunun psikososyal sağlık skoru ortalaması ($67,2 \pm 13,3$) kontrol grubundan ($84,2 \pm 16,1$) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktü ($p<0.001$). Vaka grubunun fiziksel sağlık skoru ortalaması ($70,2 \pm 16,9$) da, kontrol grubundan ($83,2 \pm 10,7$) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktü ($p<0.01$). Toplam sağlık skoru ortalaması da aynı şekilde, vaka grubunda ($68,3 \pm 13,8$), kontrol grubundan ($81,7 \pm 9$) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktü ($p<0.001$). Vaka grubu kardeşi lösemi ve solid tümörlü olanlar şeklinde sınıflandırıldığında veya cinsiyetlerine göre sınıflandırıldığında, gruplar arasında PedsQL skorları açısından anlamlı fark saptanmadı. Kanserli çocukların tanısından geçen ortalama süre 16 aydı (2-48 ay). Kanserli çocukların kanser tanısından geçen süre arttıkça, sağlıklı kardeşlerinin psikososyal sağlık skorları ($r:-0.46, p=0.009$) ve toplam sağlık skorları ($r:-0.43, p=0.014$) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalmakta iken, fiziksel sağlık skorları da azalsa da anlamlı saptanmadı.

Tartışma: Çalışmamızda kanserli çocukların kardeşlerinin yaşam kalitesinin olumsuz etkilendiği, etkilenenin 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, Kliegman 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

Buğçe Güleç Zengin¹, Burak Alper Zengin¹, Gökrem Turhan¹, Meltem Kurt Yüksel²

¹Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

²Ankara 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 otoimmün hemolitik anemiler ve immün trombositopenik purpura gibi çeşitli B hücre ilişkili otoimmün 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 tanılarını 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, immun-supresif 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 $3,4 \pm 2$ 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 ($p=0,241$). Nüks kadar geçen süre min 6 ay max 10 yıl olup ortalama $3,9 \pm 2,3$ 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 gözlemlendi.

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.

■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

SS-47

Referans Numarası: 48

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

İstemi Serin¹, İlknur Demir², Sacide Pehlivan³, Handan Haydaroglu Sahin², Salih Sertaç Durusoy², Yasemin Oyacı³, Mustafa Pehlivan²

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği

²Gaziantep Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı

³İstanbul Üniversitesi, İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı

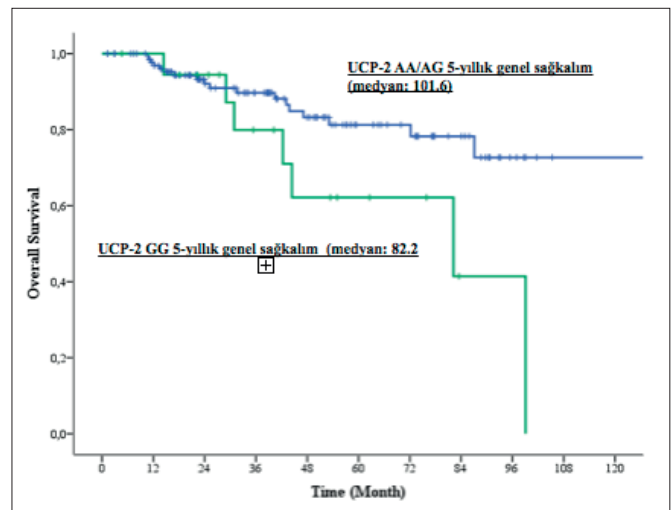
Amaç: Multipl miyelomlu (MM) hastaların genetik arka planına yönelik çalışmalar giderek artmaktadır; bu tür çalışmalarda dikkate alınan iki önemli faktör, ayırıcı protein-2 (UCP-2) ve nükleer reseptör alt ailesi 3 grup C üye 1 (NR3C1)'dir. Çalışmamızda, MM'nin NR3C1 ve UCP-2 gen polimorfizmleri ile ilişkisini ortaya çıkarmayı amaçladık. Bu prospektif çalışmaya Ocak 2009-2018 yılları arasında tanı almış 200 hasta ve 200 sağlıklı birey dahil edildi. Ototolog 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

Tablo 1. Tüm MM hastaları ve sağlıklı kontrol grubu arasında UCP-2 gen varyantlarının karşılaştırılması

Genotip	MM	Sağlıklı Kontrol	OR	95% CI	p ^a
	n (%)	n (%)	Exp(B)		
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	Sağlıklı kontrol	OR	95% CI	p ^a
	OKİT	n (%)	Exp(B)		
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)); ^aFisher's exact test, p < 0.05

Tablo 3. OKİT öncesi yanıt alt grupları arasında UCP-2 gen varyantlarının karşılaştırılması

Genotype	En az PR	Yanıtız	OR	95% CI	p ^a
	n (%)	n (%)	Exp(B)		
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 ^a	0.531 ^a

OR: odds ratio (95% confidence interval (CI)); ^aFisher's exact test, p < 0.05

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 retrospektif 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 kladribin aldığı saptandı. Hastalarda en sık görülen yan etki olan nötropenik ateş 8 hastada (%23.5) gözlemlendi. 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 basamak tedavi aldı. İkinci basamak tedaviye kadar geçen 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 basamak 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 analogu 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 Ermiş¹, Hülya Yılmaz¹, Saliha Özütemiz², Nühket Selvi², Cemalettin Öztürk¹, Ekin Kırçalı¹, Bülent Karakaya¹, Derya Koyun¹, Güldane Cengiz Seval¹, Sinem Cıvız Bozdağ¹, Selami Koçak Toprak¹, Pervin Topcuoğlu¹, Muhit Özcan¹, Önder Arslan Arslan¹, Taner Demirer¹, Meral Beksac¹, Osman İlhan¹, Günhan Gürman¹, Meltem Kurt Yüksel¹

¹Ankara Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı

²Ankara 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 pozitifdir. Hastaların %80'i kanama, %20'si tromboz kliniği ile başvurur (2).

■ Erişkin Akut Lösemiler

SS-48

Referans Numarası: 277

TÜYLÜ HÜCRELİ LÖSEMİ TANILI HASTALARDA RETROSPROSEKTİF 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 analogu olan kladribin birinci basamak tedavide tercih edilen ilaçtır.

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 diferansiasyon 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 ulaşamadı. 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: 10.1046/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, Loggisci 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.

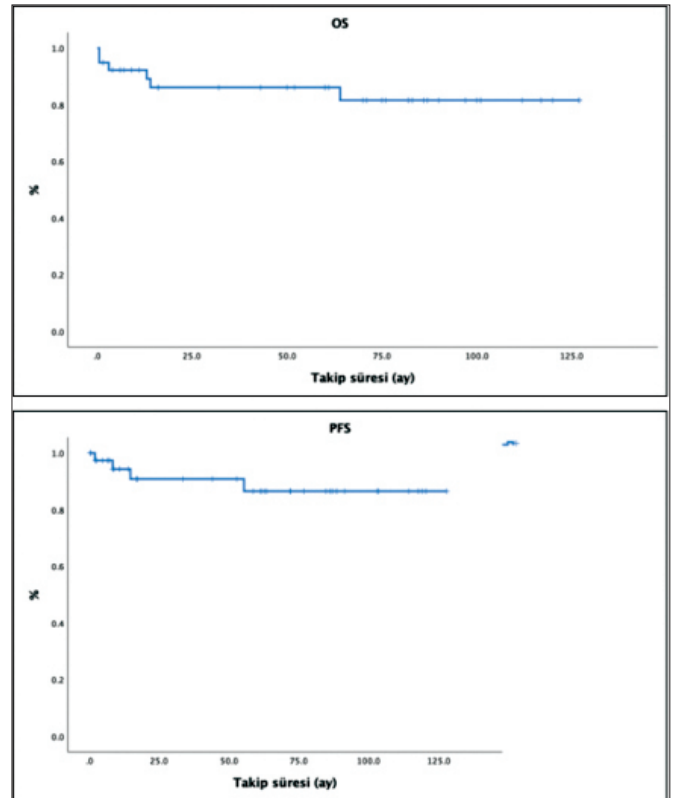
Tablo 1. Hastaların özellikleri

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	21 (%52,5)
Tromboz	1 (% 2,5)
Diğer	17 (%42,5)
Beyaz küre (x10 ⁹ /L)	1,94 (0,46-40,1)
Trombosit (x10 ⁹ /L)	53 (8-238)
Hemoglobin (g/dl)	9,25 (6-14,4)
Fibrinojen (g/l)	1,46 (0,72-4,57)
D-dimer (ng/ml)	2501 (10-61400)
Risk sınıflaması * n(%)	
Düşük	19 (%47,5)
Orta	10 (%25)
Yüksek	8 (%20)
Ekstramedüller hastalık varlığı n(%)	2 (%5)
Akım sitometride anormal pozitiflik(CD2,CD9) n(%)	21 (%52,5)

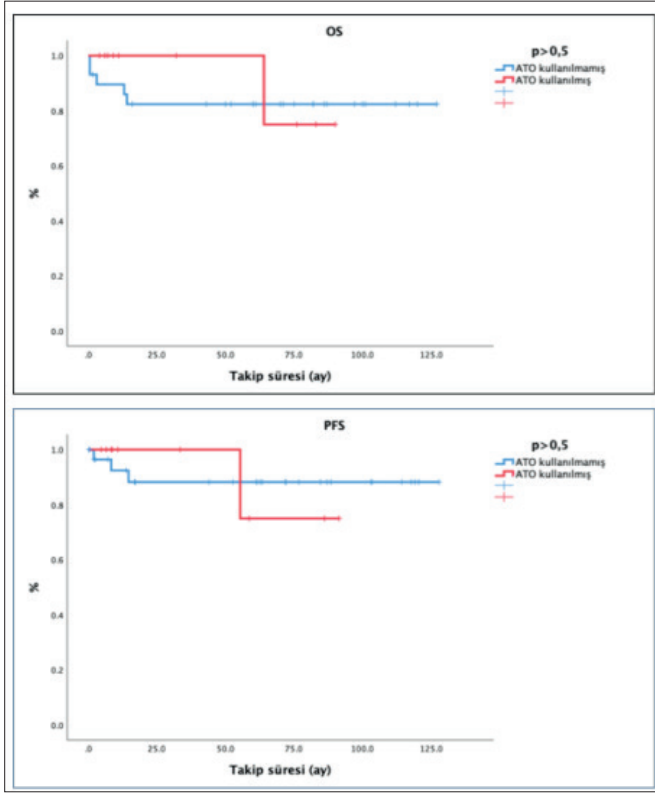
*Sanz risk skorlamasına göre sınıflandırılmıştır.

Tablo 2. Hastaların özellikleri

Özellikler	Değer n(%)
Erken ölüm oranları	2 (%5)
İndüksiyon tedavisi sırasında gelişen Yan etkiler	
Diferansiasyon sendromu	7 (%17,5)
Hafif	2 (%5)
Ciddi	0
KC toksisitesi	4 (%10)
Hafif	0
Ciddi	0
Nörotoksikite	2 (%5)
Hafif	1 (%2,5)
Ciddi	0
Kardiyotoksikite	1 (%2,5)
Hafif	1 (%2,5)
Ciddi	0
Yoğun bakım ünitesi yatış ATRA sendromu	2 (%5)
Nörolojik	1 (%2,5)
Kardiyak	1 (%2,5)
Diğer	1 (%2,5)
İndüksiyon tedavi rejimi	
ATRA+İDA	33 (%80)
ATRA+ATO	8 (%20)
ATRA+ATO+İDA	4 (%10)
ATRA+ATO+GO	1 (%5)
İndüksiyon tedavisini tamamlayan hematolojik yanıt olan hastaların moleküler yanıtı	36 (%91)
Reindüksiyon tedavisi	2 %5
Konsolidasyon tedavi rejimi	
ATRA+KT	31 (%77,5)
ATRA+ATO	26 (%65)
Diğer	5 (%12,5)
Konsolidasyon sonrası yanıt idame tedavi rejimi	
KT (MTX-MP)	4 %10
ATRA	12 %30
ATRA+MP+MTX	8 %20
Nüks n (%)	
Hematolojik	4 (%10)
Moleküler	6 (%15)
Erken nüks	1 (%2)
Kurtarma tedavisi	4 (%10)
ATRA+Arsenik	1 (%2,5)
ATRA+KT	3 (%7,5)



Şekil 1. 5 yıllık OS ve PFS



Şekil 2. ATO ve ATRA alan ve almayan hastaların 5 yıllık OS ve PFS

■ Yaşam Kalitesi / Etik / Hukuk / Sosyal İçerikler

SS-50 Referans Numarası: 35

HEMATOLOJİ UZMANLARININ ÖĞRENME STİLLERİNİN BELİRLENMESİ VE EĞİTİM BAŞARISI ÜZERİNE ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Funda Tayfun Küpesiz¹, Erol Gürpınar²

¹Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Onkoloji Bilim Dalı

²Akdeniz 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 çıktıların elde edilmesini sağlayacaktır. Kolb Öğrenme Stilleri Ölçeği, 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) ayrıştırıcı, 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 stiline bitirme sınav skoru üzerine etkisinin olmadığı görüldü (P > .05).

Sonuç: Hematoloji uzmanları ağırlıklı olarak ayrıştırıcı 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 Aydınok¹, Nihal Karadağ¹, Şebnem Önen¹, Dilek Ece¹, Deniz Karapınar¹, Can Balkan¹, Selen Bayraktaroğlu²

¹Ege Üniversitesi Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi Bilim Dalı

²Ege 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 şelasyonu 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 kT2* 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). İzlemede kc.R2 ve kT2* kategorilerinde, bazal değerden iyileşme gözlemlendi (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.

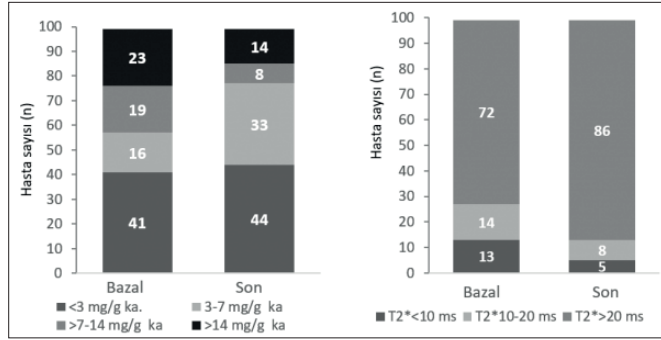
TM'lu 99 hastanın 415 kc.R2 ve ilgili SF arasında güçlü bir korelasyona ($r=0.833$, $p<0.0001$), 315 segmentte kc.R2 ve SF % değişimi arasında da daha zayıf anlamlı korelasyon ($r=0.464$, $p<0.001$) izlendi (Şekil 2 ve 3). TM'lu hastaların 470 kT2* ve SF arasında zayıf ancak anlamlı negatif korelasyon ($r=-0.259$, $p<0.0001$), 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 yönetimi SF eğilimlerinin, uygun aralıklarla karaciğer ve kalp MR izlemiyle doğrulanmasına gereksinim olduğu değerlendirildi.

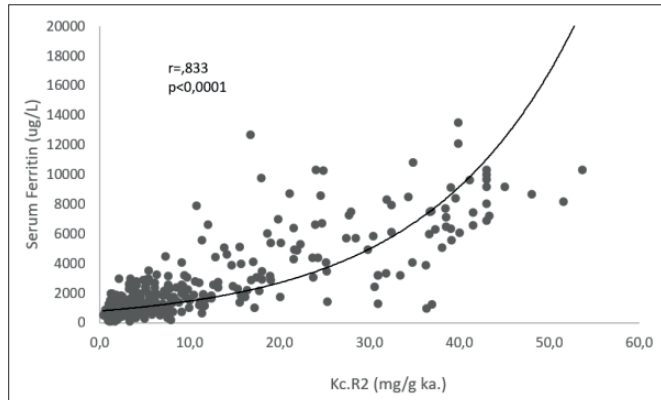
Anahtar Kelimeler: Talasemi major, karaciğer demir, kalp demir, serum ferritin, magnetik rezonans

Kaynaklar

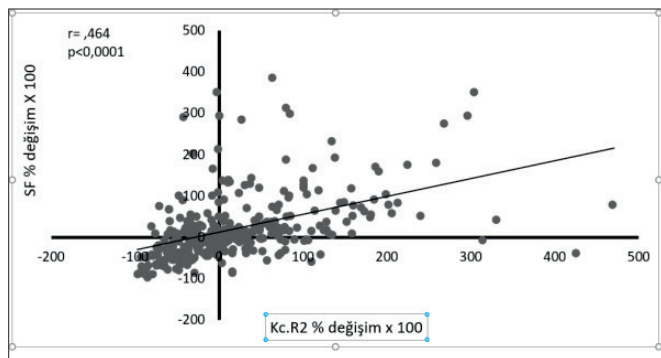
1. Aydinok Y, Kattamis A, Viprakasit V. Current approach to iron chelation in children. Br J Haematol. 2014;165(6):745-55.
2. Aydinok Y. Iron Chelation Therapy as a Modality of Management. Hematol Oncol Clin North Am. 2018;32(2):261-275.
3. Cappellini MD, Farmakis D, Porter J, Taher A, et al. Guidelines for the management of transfusion-dependent thalassemia (TDT). 4th ed. Nicosia, Cyprus: Thalassaemia International Federation, 2021.



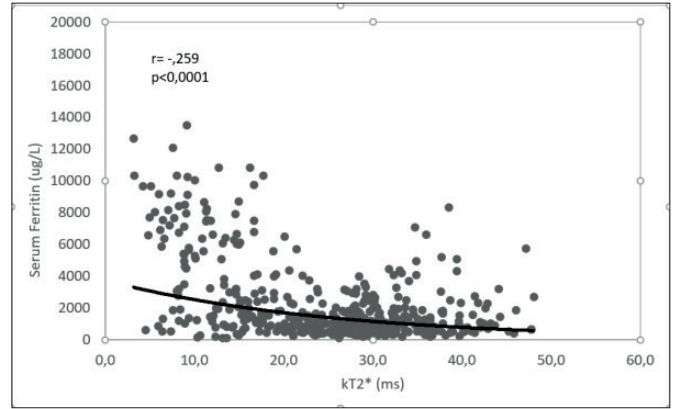
Şekil 1. TM olgularında izlem süresi sonunda bazale göre kT2* (ms) ve kc.R2 (mg/g ka.) kategorilerindeki değişim



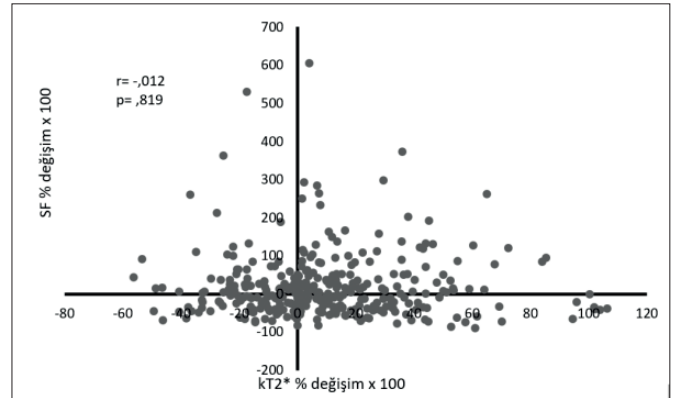
Şekil 2. TM (n=99) olgularında, izlemde 415 kc.R2 (mg/g ka.) ve ilgili SF düzeyleri arasındaki ilişki



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

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

Ufuk Demirci¹, Hakkı Onur Kırkızlar¹, Elif Gülsüm Ümit¹, Vildan Gürsoy², İbrahim Ethem Pınar², Fahir Özkalemkaş², Zeynep Tuğba Güven³, Leylagür Kaynar³, Fatma Keklik Karadağ⁴, Güray Saydam⁴, Ömer Ekinç⁵, Mustafa Merter⁵, Merih Reis Aras⁶, Mustafa Albayrak⁶, Sedanur Karaman Gülsaran¹, Volkan Baş¹, Berrin Balık Aydın⁷, Hüseyin Saffet Beköz⁷, Ferda Can⁸, İmdat Dilek⁸, Özgür Mehtap⁹, Erman Öztürk¹⁰, Bengü Çobanoğlu Şimşek¹⁰, Murat Yıldırım¹¹, Meltem Aylı¹¹, Ünal Atas¹², Ozan Salim¹², Mesut Ayer¹³, Elif Birtaş Ateşoğlu¹⁴, Olga Meltem Akay¹⁴, Meltem Kurt Yüksel¹⁵, Semra Paydaş¹⁶, Selçuk Korkmaz¹, Fulya Öz Puyan¹, Ahmet Muzaffer Demir¹

¹Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bölümü

²Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bölümü

³Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bölümü

⁴Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bölümü

⁵Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bölümü

⁶Dış Kapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bölümü

⁷Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bölümü

⁸Ankara Şehir Hastanesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bölümü

⁹Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bölümü

¹⁰Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bölümü

¹¹Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bölümü

¹²Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bölümü

¹³Çam Sakura Eğitim Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bölümü

¹⁴Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bölümü

¹⁵Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bölümü

¹⁶Çukurova 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 parametre 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) DBBHL hastası geriye dönük olarak tarandı. Yüz altmış dokuz hastada (%6.84) immünohistokimyasal olarak CD5 pozitifliği saptandı ve 131 hastanın verileri mevcuttu. Bulgular ayrıntılı olarak tablo ve figürlerde verildi.

Tartışma: Ülkemizde CD5 pozitifliği oranı literatür ile uyumlu 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 immünohistokimyasal 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 Ekspresör

Kaynaklar

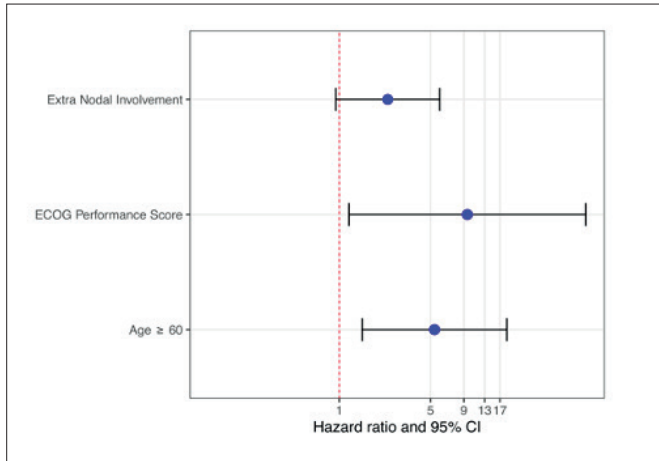
1. Jaffe E.S, Campo E, Harris N.L, and et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Introduction and overview of the classification of lymphoid neoplasm. 2017, 190-198
2. Huang S, Nong L, Wang W, and et al. Prognostic impact of diffuse large B-cell lymphoma with extra 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
Yas (Ortalama, Aralık)	59 (18-88)
Yas <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	20 (15,9 %)
Stage II	22 (17,5 %)
Stage III	26 (20,6 %)
Stage IV	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. İmmünohistokimyasal 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	< 0.001
Yüksek - < 3 kat	51.61	43.87 – 59.36	
≥ 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 Günay¹, Ali Ünal², Eren Demirpolat¹

¹Erciyes Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Klinik Eczacılık Anabilim Dalı

²Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı

Giriş: İlaç-ilaç etkileşimleri advers ilaç olaylarının önemli bir sebebidir. İlaç-ilaç etkileşimlerinin önlenilebilir 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 olog 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 olog 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 görüldükçe, olog 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. Olog 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 görüldükçe 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. Bucaş, 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+	95	Flukonazol+	56	Flukonazol+	74
Deksametazon		Granisetron		Granisetron	
Asetazolamid+	67	Deksametazon+	55	Flukonazol+	62
Lansoprazol		Flukonazol		Levofloksasin	
Asetazolamid+	60	Deksametazon+	51	Flukonazol+	61
Valasiklovir		Furosemid		Lansoprazol	
Flukonazol+	58	Flukonazol+	42	Flukonazol+	58
Granisetron		Lansoprazol		Metronidazol	
Deksametazon+	57	Siklosporin+	41	Amikasin+	57
Flukonazol		Ursodeoksikolik asit		Piperasilin	
Granisetron+	48	Siklosporin+	41	Amikasin+	54
Sulfametoksazol		Valasiklovir		Valasiklovir	
Deksametazon+	48	Deksametazon+	39	Granisetron+	53
Melfalan		Siklosporin		Levofloksasin	
Flukonazol+	45	Furosemid+	37	Granisetron+	53
Lansoprazol		Lansoprazol		Metronidazol	
Flukonazol+	38	Flukonazol+	33	Siklosporin+	47
Sulfametoksazol		Siklosporin		Ursodeoksikolik asit	
Siklosporin+	37	Lansoprazol+	30	Siklosporin+	44
Valasiklovir		Siklosporin		Valasiklovir	
Siklosporin+	36	Granisetron+	25	Flukonazol+	43
Ursodeoksikolik asit		Metronidazol		Pantoprazol	
Flukonazol+	35	Granisetron+	22	Levofloksasin+	42
Trimetoprim		İzoniyazit		Metronidazol	
Deksametazon+	34	Furosemid+	21	Metotreksat+	42
Siklofosfamid		Valasiklovir		Siklosporin	
Deksametazon+	33	Flukonazol+	21	Metotreksat+	40
Furosemid		Metronidazol		Valasiklovir	
Flukonazol+	31	Deksametazon+	20	Flukonazol+	37
Siklosporin		İzoniyazit		Siklosporin	

■ 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

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 yapılabilmüş olup 30 hasta tedaviye yanıtı 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).

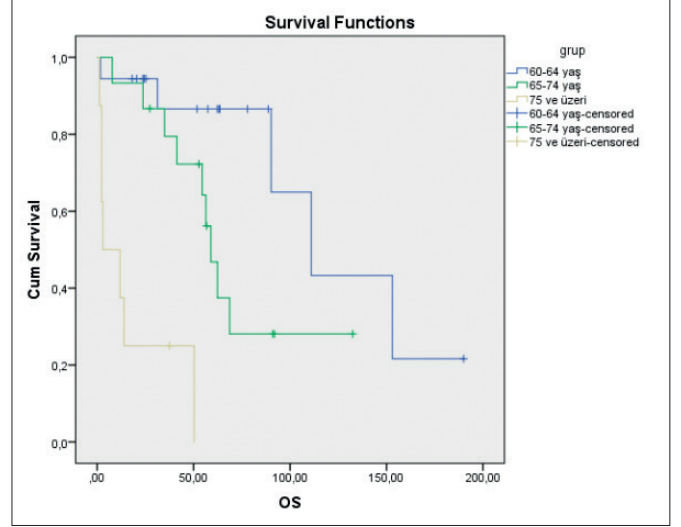
Ortalama sağ kalım ile histolojik tip, hastaların eşlik eden komorbiditeleri (Diyabetes Mellitus, hipertansiyon, iskemik kalp hastalığı, böbrek ve karaciğer yetmezliği vb.), B semptom varlığı, IPS (Uluslararası prognostik skorlama) arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Genel sağkalım ile ektranodal tutulum ($p=0.013$), hastalık evresi ($p=0.01$) arasında anlamlı ilişki saptandı.

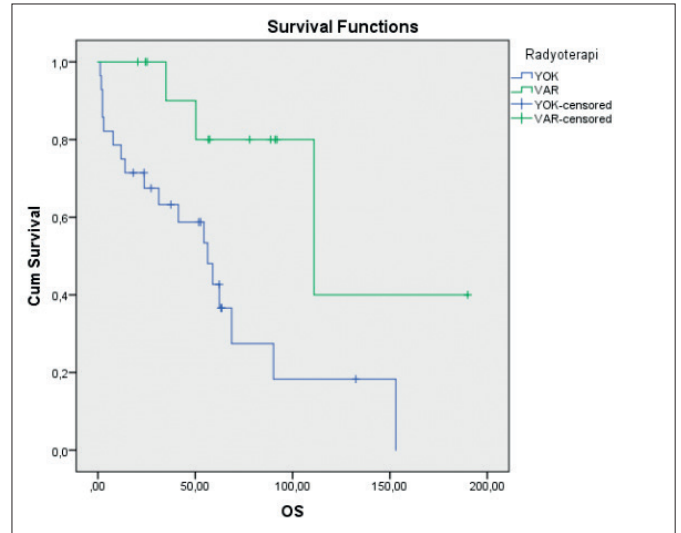
Radyoterapi ve kemoterapinin 60 yaş üstü hastalarda da sağ kalımı arttırdığı saptadı.

Hodgkin lenfomanın tanı anındaki evresi, ektranodal tutulum varlığı ve ileri yaş genel sağ kalımda bağımsız risk faktörleri olup, çalışmamız literatür ile uyumludur.

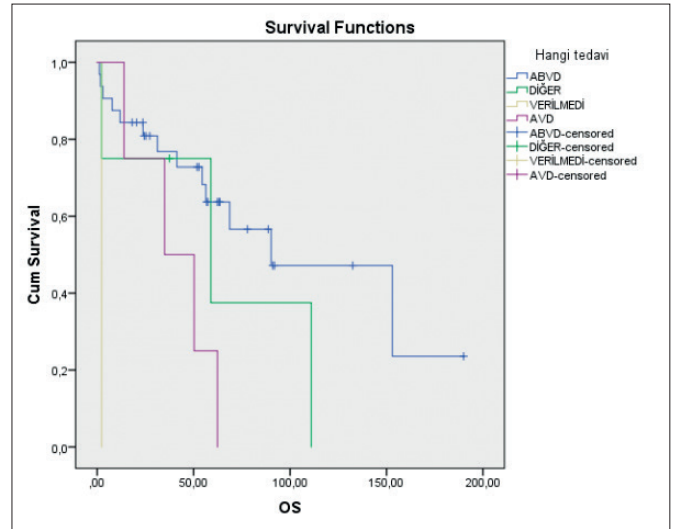
Anahtar Kelimeler: Hodgkin Lenfoma, ileri yaş, tedavi



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)
Lenfosit zengin	4 (10)
Lenfosit 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	

■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

SS-55 Referans Numarası: 83

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

Ali İhsan Gemicî¹, Vedat Buğra Erol², İstemi Serin³, Mehmet Hilmi Doğu⁴, İdris İnce⁵, Rafet Eren⁶, Atakan Tekinalp⁷, Volkan Karakuş⁸, İklil Nur Koç⁹, Zeynep Ece Arslan⁹, Zekiye Nur Tay⁹, Elif Nur Tüncer⁹, Ömür Gökmen Sevinç¹

¹İstanbul Medipol Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

²İstanbul Medipol Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

³İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul, Türkiye

⁴İstinye Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

⁵Dr. Ersin Arslan Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Bölümü, Gaziantep, Türkiye

⁶Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Bölümü, İzmir, Türkiye

⁷Necmettin Erbakan Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı, Konya, Türkiye

⁸Alaattin Keykubat Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı, Alanya, Türkiye

⁹İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, İstanbul, Türkiye

Amaç: Günümüzde Multipl Miyelom uzun süreli ve etkin tedavilerin kullanıldığı ancak inkübrabl 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 örneğinde 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 Kanseri Araştırma ve Tedavi Organizasyonu'nun çekirdek hayat kalitesi anketi olan QLQ-C30 ve MM hastalarına özel Myelom modülü QLQ-MY20 anketleri kullanıldı ve sonuçlar istatistik olarak raporlandı.

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 üzerindiydi. 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, Pejso 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

■ Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

SS-56 Referans Numarası: 316

SİSTEMİK MASTOSİTOZ ULUSAL KAYIT ÇALIŞMASI

Osman Can Öztürk¹, Yahya Büyükaşık², Ayşegül Üner³, Zeynep Güven⁴, Gülsüm Akgün Çağlayan⁵, Ömer Candar⁶, Hilal Eroğlu⁷, Selin Küçükyurt Kaya⁸, Ömer Ekinç⁹, Ayşe Nilgün Kul¹⁰, Aydan Akdeniz¹¹, Şule Mine Bakanay Öztürk¹², Eren Gündüz¹³, Gül Nihal Özdemir¹⁴, Sema Karakuş¹⁵

¹İzmir Foça Devlet Hastanesi, İç Hastalıkları, İzmir

²Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara

³Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Ankara

⁴Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Kayseri

⁵Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Denizli

⁶Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Bursa

⁷Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Aydın

⁸Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul

⁹Elazığ Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Elazığ

¹⁰Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi, Hematoloji, İstanbul

¹¹Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Mersin

¹²Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara

¹³Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Eskişehir

¹⁴İstinye Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul

¹⁵Ankara Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara

Giriş: Sistemik mastositoz (SM) hematopoetik progenitor 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; ortalama 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 anafaksi 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 gözlemlendi. 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. 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) tanılarını 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 pigmentosa, D816V, anafaksi

■ Erişkin Akut Lösemiler

SS-57 Referans Numarası: 325

AKUT LENFBLASTİK 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 Hachanifoğlu

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Uygulama Hastanesi

Ligandı (PD-L1) ile programlanmış ölüm (PD-1) proteini, hücrel 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 tedavilerle 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 remisyonunda 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 çalışmalarda nüks eden veya blinatumomab dirençli hastalardaki sonuçların aksine, PD-L1 düzeyinin hastaların prognozu ile ilişkili olmadığı gözlemlendi. 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

- 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.
- Vassilakopoulos, T.P., et al., Immunotherapy in Hodgkin Lymphoma: Present Status and Future Strategies. Cancers (Basel), 2019. 11(8).
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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. Hastamızın 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)

Kudimlar: HT: Hipertansiyon DM: Tip 2 Diyabete Mellitus

PERİFERİK T HÜCRELİ LENFOMADA OTOLOG KÖK HÜCRE NAKLİNİN SAĞKALIM ÜZERİNE ETKİSİ

Ceren Uzunoğlu Güren¹, Tayfur Toptaş², Özgür Mehtap³, Güven Yılmaz⁴, Gökçen Polat³, Asu Fergün Yılmaz², Işık Atagündüz², Tülin Tuğlular²

¹Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

²Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı

³Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı

⁴Kartal 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 ortalama 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 sahipti. 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 remisyona, %19.7'si primer dirençli olarak kabul edilmiştir. Tüm kohortun ortalama 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 skoru- nun ≥ 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.

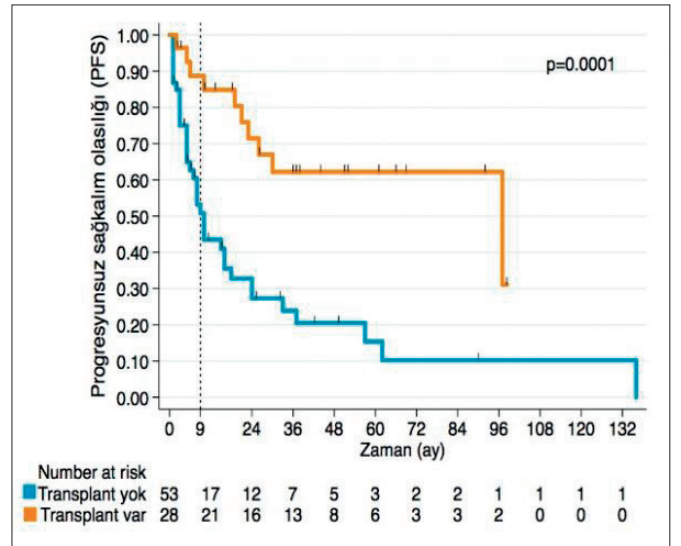
Anahtar Kelimeler: Lymphoma, T-Cell, Peripheral, Transplantation, Peripheral Stem Cell

Tablo 1. Progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım üzerine etkili faktörlerin çok değişkenli analizi

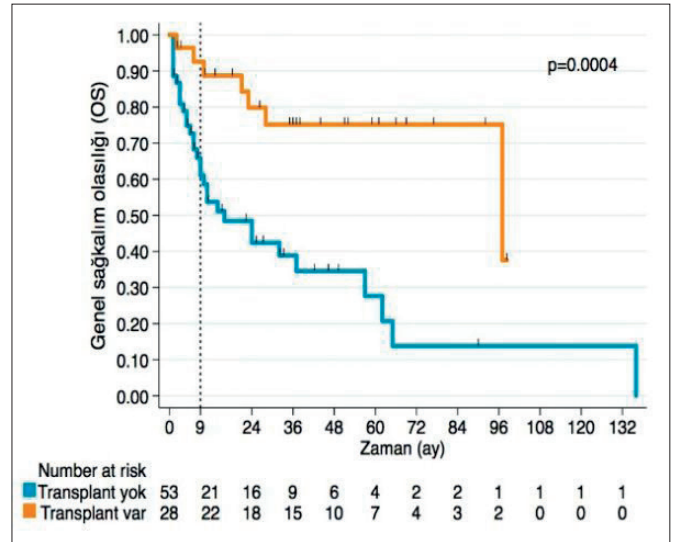
	Tek değişkenli analiz			Çok değişkenli analiz*		
	HR	%95 GA	p	HR	%95 GA	p
PFS						
OKİT zamanlaması						
Birinci basamak pekiştirme	0.23	0.09-0.60	0.003	0.71	0.22-2.21	0.556
Kurtarma sonrası pekiştirme	0.35	0.13-0.90	0.03	0.17	0.06-0.48	0.001
Yaş	1.03	1.00-1.05	0.015	1.02	1.00-1.05	0.036
ECOG-PS 2 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 remisyona

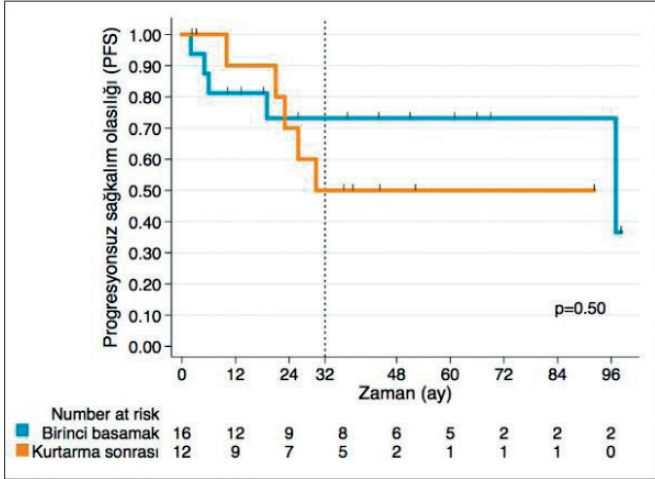
* Çok değişkenli analizde sadece tek değişkenli analizde p-değeri 0.10 ve altında olan faktörler dahil edilmiştir.



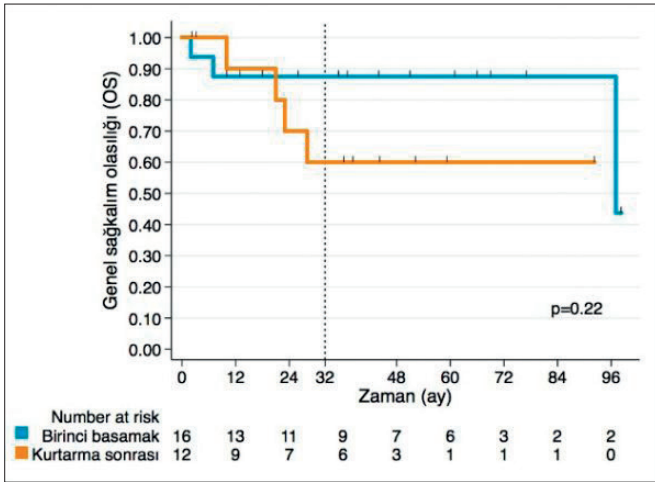
Şekil 1. A: OKİT olmuş ve olmamış hastalardaki aya göre PFS grafiği



Şekil 1. B: OKİT olmuş ve olmamış hastalardaki aya göre OS grafiği



Şekil 2. A: Birinci basamakta OKIT yapılanlar ve kurtarma tedavisi olarak nakil yapılanlarda aya göre PFS oranları



Şekil 2. B: Birinci basamakta OKIT yapılanlar ve kurtarma tedavisi olarak nakil yapılanlarda aya göre OS oranları

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.

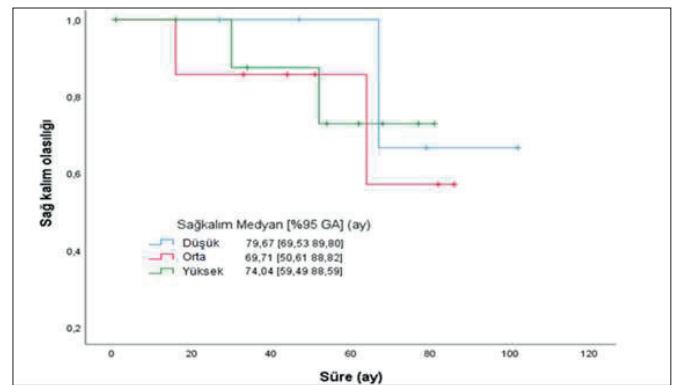
Bulgular: Hastaların demografik, laboratuvar, performans, prognostik ve komorbidite özellikleri tablo -1'de sunuldu. Olgularda yaş, cinsiyet, evre, klinik değerleri, ECOG, IIL, SMZLG Prognostik index parametreleri ve eşlik eden hastalıklara sahip olmaları genel sağkalım süresi üzerinde istatistiksel olarak anlamlı etkilerinin olmadığı gözlemlendi ($p > 0,05$). Hastaların genel sağkalım medyan süresi 84,91 ay (95% GA 71,27 – 98,56 ay) olduğu gözlemlendi. 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 gözlemlenmedi (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 gözlemlenmedi (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'ünü oluşturmaları 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 öngörebilecek, 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; Interguppo 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, Abaira 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. Iannitto, Emilio [corrected to Iannitto, Emilio]. PMID: 22924582.



Şekil 1. The Interguppo Italiano Linfomi (IIL) prognostic index grupları için genel sağkalım grafiği

Kronik Lenfosit Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar SS-59 Referans Numarası: 102

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

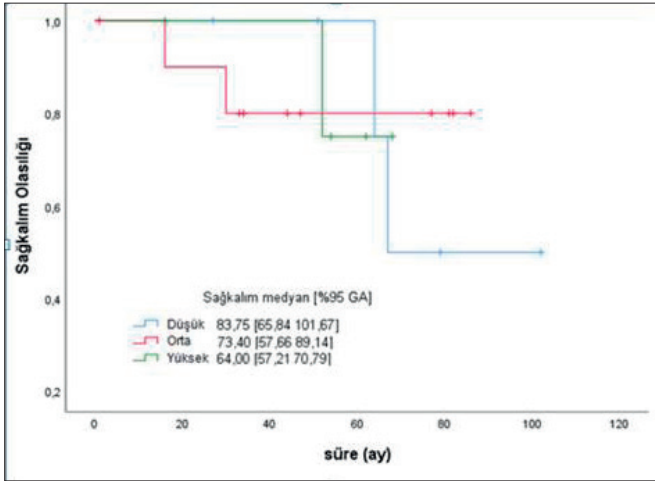
Esra Turan Erkek, Güven Yılmaz, Ayşe Nilgün Kul, Yıldız İpek

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 Interguppo 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 değerlendirilmiştir.



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 2 (%90,9)
	2-3-4 2 (%9,1)
The Intergruppo Italiano Linfomi (IIL) n)	Low risk 5 (%22,7)
	Intermediate risk 7 (%31,8)
	High risk 10 (%45,5)
SMZLG prognostik index	Low risk 6 (%27,3)
	Intermediate 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)

histolojik alt tip mikst sellülerdi (%58,4). Hastaların 54'ü (%53,5) ileri evre, 16'sı (%15,8) erken evre favorabile, 31'i (%30,7) erken evre unfavourable 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 hemato-poetik 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, lenfosit $\leq 600/\text{mm}^3$ olan hastalarda progresyon riski, B semptomu olanlarda mortalite riski daha fazla saptandı (sırasıyla p=0,002, p=0,012). Birinci basamak tedaviye yanıtı olmayanlarda 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 nedeninin 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 ilişkililiydi. 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

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

SS-60 Referans Numarası: 138

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

Sımay Çokgezer¹, Tuğrul Elverdi², Ayşe Salihoğlu², Muhlis Cem Ar², Şeniz Öngören², Zafer Başlar², Ahmet Emre Eşkezan²

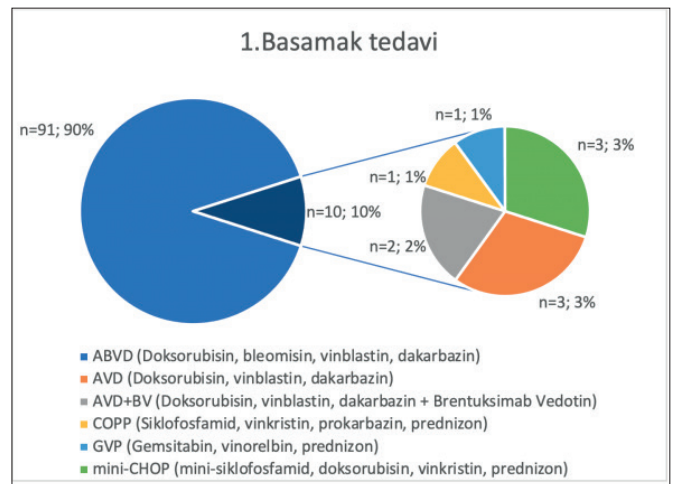
¹İstanbul Üniversitesi-cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı

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

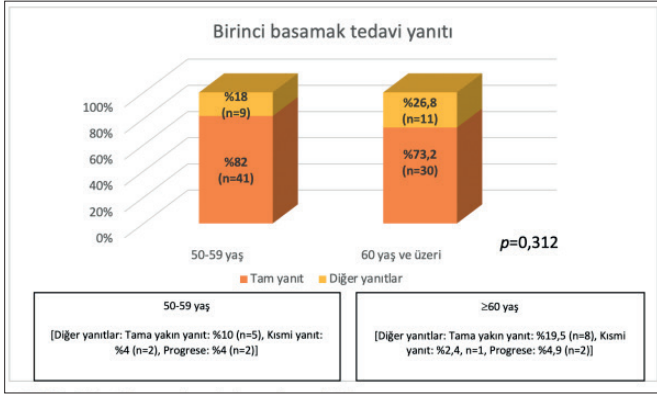
Giriş: Klasik Hodgkin lenfomanın (kHL) prognozu yaşlı hastalarda gençlere göre daha kötüdür. Yaşlı hastalarda geleneksel tedavinin toleransı azalır, tedaviye bağlı toksisite ve ölüm daha sık görülür. kHL hastalarının 5 yıllık genel sağkalımı %86,6 iken, yaşlı hastalarda bu oran %57,5'tir.

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.

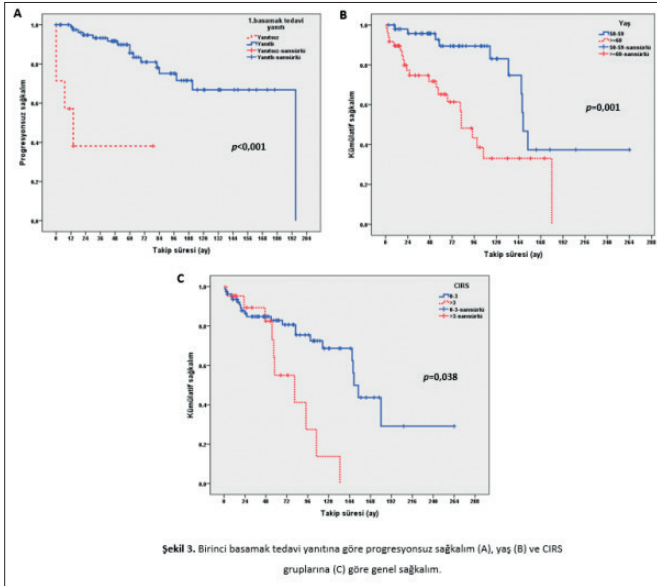
Bulgular: Toplam 101 hasta çalışmaya dahil edildi. 52 hasta 50-59 yaş arasında, 49 hasta ise >60 yaş idi. 62 hasta (%61,4) erkek ve en yaygın



Şekil 1. Birinci basamak tedavilerin dağılımı



Şekil 2. Birinci basamak tedavi yanıtının 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)		*<0,001*
Takip süresi							
Ortanca (aralık)	57 (1-264)		71,5 (3-264)		47 (1-180)		*0,017*
Cinsiyet							
Kadın	38,6	39	26,9	14	51	25	*0,013*
Erkek	61,4	62	73,1	38	49	24	
Histoloji							
Nodüler sklerozan	20,8	21	17,3	9	24,5	12	*0,634
Mikst selüler	58,4	59	61,5	32	55,1	27	
Lenfosit zengin	5	5	5,8	3	4,1	2	
Lenfosit fakir	2	2	0	0	4,1	2	
Alt tipi yapılamayan	13,9	14	15,4	8	12,2	6	
Evre							
Erken evre <i>favorable</i>	15,8	16	19,2	10	12,2	6	*0,367
Erken evre <i>unfavorable</i>	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	*0,291
Komorbidite varlığı	65,3	66	48,1	25	83,7	41	*<0,001*

*Bağımsız gruplar t testi *Pearson ki-kare test *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	*0,006*
3	17,8	18	7,7	4	28,6	14	
CCI grup							
1	42,6	43	82,6	43	0	0	*<0,001*
2+	57,4	58	17,4	9	100	49	
CIRS grup							
0-3	78,2	79	86,5	45	69,4	34	*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	*0,049*
3-4	4,1	4	0	0	8,5	4	

*Pearson ki-kare test

*Fisher's exact test

*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							*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	*0,369
3.-4. Derece hematolojik olmayan toksisite	14,9	15	9,6	5	20,4	10	*0,127

*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 Karakaya¹, Boran Yavuz², Aylin Fatma Karataş², Elçin Erdoğan Yücel², Serkan Güven², İnci Alacacıoğlu², Güner Hayri Özsan², Fatih Demirkan²

¹Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

²Dokuz 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; ektranodal 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 ektranodal 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/refrakter marjinal zon lenfoma hastalarında özellikle daha erken sıralarda ibrutinib tedavisi verilmesinin etkili ve güvenli bir tedavi seçeneği olabileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Non-Hodgkin Lenfoma, İbrutinib

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
Toksosite	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 progresse hastalık)

μ L cut-off değerine göre periferik CD34+ hücre sayısı $\leq 20/\mu$ L 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), amilodiyoz (n= 1) ve multipl plazmositom (n=1) idi. Mobilizasyon rejimleri siklofosamid+ 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 indeks formülü $-1.7 + (IG\% \times 0.12) + (NRBC\% \times 2)$ 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+ (μ L)	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 $\pm$ 14	81 $\pm$ 17	0,007
Hemoglobin (g/dL)	10 $\pm$ 1,2	10 $\pm$ 1,6	0,731
Hematokrit (%)	31 $\pm$ 4,2	31 $\pm$ 5,0	0,996
MCV (fL)	89 $\pm$ 7,1	88 $\pm$ 6,4	0,347
MCH (pg)	30 $\pm$ 2,9	30 $\pm$ 2,3	0,669
MCHC (%)	33 $\pm$ 1,4	34 $\pm$ 1,4	0,372
Lökosit ($10^9/\mu$ L)	9,29 (4,55-12,71)	7,95 (3,81-14,11)	0,456
Nötrofil ($10^9/\mu$ L)	7,98 (3,34-10,59)	5,68 (2,40-11,2)	0,286
Lenfosit ($10^9/\mu$ L)	0,47 (0,27-1,12)	0,53 (0,32-0,85)	0,943
Monosit ($10^9/\mu$ L)	0,95 (0,53-1,46)	1,02 (0,68-1,77)	0,655
Eozinofil ($10^9/\mu$ L)	0,04 (0,02-0,11)	0,05 (0,02-0,12)	0,710
Bazofil ($10^9/\mu$ L)	0,03 (0,01-0,06)	0,01 (0,02-0,04)	0,682
Platelet ($10^9/\mu$ L)	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 ($10^9/\mu$ L)	0,82 (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 ($10^9/\mu$ L)	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.

Hematopoietik 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 Kocatürk¹, Eren Gündüz², Hüseyin Kayadibi¹, Hava Üsküdar Teke², Özkan Alataş¹

¹Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı

²Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı

Giriş: Hematopoietik kök hücre nakli hematolojik malignitelerin tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Nakledilecek hematopoietik kök hücreler çoğunlukla periferik kandan aferez yöntemiyle toplanmaktadır. Başarılı bir ologot periferik kan kök hücre nakli için en az $2 \times 10^6/\text{kg}$ 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 zamanın 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/

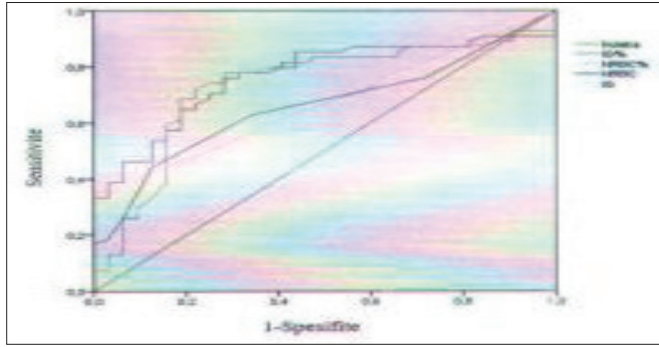
Tablo 2. Tam kan sayımı parametreleri ile periferik CD34+ hücre sayısı arasındaki korelasyon

		IG%	IG	NRBC%	NRBC
Periferik CD34+	r	0,418	0,245	0,385	0,438
	P	<0,001	0,023	<0,001	<0,001

pearson korelasyon testi kullanıldı.

Tablo 3: ROC analizi

Parametre	EA (95% CI)	P
İndeksi	0,768 (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

■ 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 Demirel¹, Zübeyde Nur Özkurt², Rana Tuna Doğrul³, Lale Aydın Kaynar², Zeynep Arzu Yeğin², Berna Göker³, Münici Yağcı²

¹Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı

²Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı

³Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Geriatri Bilim Dalı

Amaç: Multipl Myelom (MM)'da yüksek doz tedavi ve olog kök hücre nakli (OKHN) ciddi komorbiditesi olmayan, yüksek performans skoruna sahip, 65 yaş altı hastalara standart olarak önerilmektedir (1, 2). İndüksiyon tedavisi öncesi OKHN aday 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 performansla 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 kırılma daha sık olup 50-64 yaş arası hastalarda da İMWG'ye göre %10,5, Fried'e göre %27,8'i kırılan 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 sıkı. Tedavi öncesi de kırılan 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 düştü. 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 aday olup olmadığının kararında, indüksiyon tedavisi sonrası performans ve geriatrik testlerin tekrar değerlendirmesi yararlı olabilir. Bunun yanı sıra tedavi öncesi yapılan kapsamlı geriatrik değerlendirmeler ile kırılan 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 aday olup olamayacağının ön görülebilmesi veya kimi hastalarda indüksiyon sonu tekrar değerlendirme gerekliliği açısından önem taşımaktadır.

Anahtar Kelimeler: Multipl Myelom, kapsamlı geriatrik değerlendirme, yaşlı hasta, olog kök hücre nakli

Kaynaklar

- 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.
- Rosko A, Giral 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.
- 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 kırılma

Değerlendirmeler ve grupları		50-64 yaş n (%)	65 yaş ve üzeri n (%)
Fried kırılma ölçeği	Dinç	3 (16,7)	1 (5,6)
	Hafif kırılan	10 (55,6)	4 (22,2)
IMWG skoru	Kırılan	5 (27,8)	13 (72,2)
	Dinç	4 (21)	2 (11,1)
GDS	Hafif kırılan	13 (68,4)	5 (27,8)
	Kırılan	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 kırılma 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. Kırılgnlık ve hedef organ tutulumunun performans durumunda düzelmeye ilişkinliği

		Performansta düzelme olan n (%)	Performansta düzelme olmayan n (%)	p
Fried kırılgnlık ölçüğü	Dinç Hafif kırılgn Kırılgn	3 (20.0) 8 (53.3) 4 (26.7)	0 (0) 4 (40.0) 6 (60.0)	0.05
IMWG skoru	Dinç Hafif kırılgn Kırılgn	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

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

SS-64 Referans Numarası: 96

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

Özge Şahin Kimyon¹, Didem Altındirek², Emre Durcan³, Tuğrul Elverdi⁴, Hülya Yılmaz⁵, Gizem Şentürk⁶, Özden Hatırmaz Ng⁶, Yuk Yin Ng⁷, Mustafa Sait Gönen³, Müge Sayitoğlu², Muhlis Cem Ar⁴

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

²İstanbul Üniversitesi, Aziz Sancair Deneyisel Tıp Araştırma Enstitüsü, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

³İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı

⁴İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı

⁵Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı

⁶Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı

⁷İstanbul 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 ekzizyon halkası-TREC)" ve B lenfosit gelişimini gösteren "Kappa-deleting recombination excision circle (Kappa-delesyon rekombinasyon ekzizyon 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 karşılaştırılmasında 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 görülmemesi 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

- Akoğlu T, Ar MC, Patiroğlu T, Al E. Hematologlar için İmmunoloji. Akoğlu T, Ar MC, Patiroğlu T, editors. Vol. 97. 2016.
- 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.
- 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
- 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.
- 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
- 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.
- 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 / Apoptoz

SS-65 Referans Numarası: 97

HEMATOLOJİK MALİGNİTELİ HASTALARDA COVID-19 AŞI YANITLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Şeyma Yıldız¹, Emine Merve Savaş¹, Zübeyde Nur Özkurt¹, Özlem Güzel Tunçcan², Zeynep Arzu Yeğin¹, Kayhan Çağlar³, Nurdan Köktürk⁴, Gonca Erbaş⁵, Güldam Bozdayı³, Münici Yağcı¹

¹Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı

²Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı

³Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

⁴Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

⁵Gazi 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 önlenmesinde etkili araçtır. Hematolojik maligniteli hastalarda aşılar zayıf yanıt verme potansiyeli bilinmektedir. Bu hastalarda COVID-19 aşılama yanıtı 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 ortalama yaşı 62 (23-82) idi. 88 hastaya (%88) Sinovac, 12 hastaya BioNTech (%12) COVID-19 aşısı yapıldığı görüldü. Hasta serisinde ikinci doz aşından sonra geçen süre ortalama 75 (±32) gündü. 81 hastada (%81) antikor testi pozitif ve ortalama 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 ortalama 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 sıkı (%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 gözlemlendi. 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 aşısı 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 aşılar ve aşılama takvimlerine öncelik verilmesi, aşılamada mümkün olduğunca tedavisiz dönemin seçilmesi, alternatif aşılar yönelinmesi gibi yöntemler seçilerek, COVID-19 enfeksiyonu sıklığı ve şiddeti azaltılabilir. Bu çıkarımları destekleyen prospektif çok merkezli çalışmalara gereksinim vardır.

Anahtar Kelimeler: Hematolojik malignite, Sinovac, BioNTec, COVID-19 aşısı yanıtı

Kaynaklar

- Katrin Herzog Tzarfatı, 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Passamonti F, Cattaneo C, Arcaini L, et al. Clinical characteristics and risk factors associated with COVID-19 severity in patients with haematological malignancies in Italy: a retrospective, multicentre, cohort study. Lancet Haematol 2020;7:e737-e745.
- 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 Tanrıover, 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

Hasta	n (%)	Antikor Yanıtı Pozitif n (%)	Antikor Yanıtı Negatif n (%)	Ortalama Dönüş (gün)
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
Otoimmün Hastalık	6 (6)	5 (83.3)	1 (16.7)	0.813
Obstruktif 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 Rüstamlı¹, Abdülkadir Erçalışkan¹, Tuğrul Elverdi¹, Selin Küçükyurt Kaya¹, Tuba Özkan¹, Damla Ortaboz¹, Umut Yılmaz¹, Ayşe Salihoglu¹, Ahmet Emre Eşkazan¹, Şeniz Öngören¹, Muhlis Cem Ar¹, Teoman Soysal¹

¹İstanbul Üniversitesi-cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Hematoloji

²İstanbul 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 immün toparlanma ve azalmış toplam sağkalım ile ilişkilili; bazılarında yüksek MLS artmış akut GvHH ile ilişkili olduğu görülmüştür. Kiloya göre ve hastalık riski, hazırlık rejimi, verici HLA uyumu ve komorbiditeyi 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 malignitelere sebebiyle nakil olmuştur, sadece bir tanesi tam uyumlu akraba vericiden nakil olmuştur; kalan 17 hastada ise akraba dışı donör 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

- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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 KI (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 (%82)
	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, /mm ³ (Median, Iq25-75)			60, 0-200
0. Günde Lenfosit Sayısı, /mm ³ (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

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

SS-67

Referans Numarası: 15

SPLENİK MARJİNAL ZON LENFOMALI HASTALARDA UYGULANAN TEDAVİ MODALİTELERİNİN PROGNOZA ETKİSİ

Erkam Kocaaslan¹, Tayfur Toptaş², Asu Fergün Yılmaz², Işık Atagündüz², Tülin Tuğlular²

¹Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi / İç Hastalıkları

²Marmara 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 toksiteyle 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.

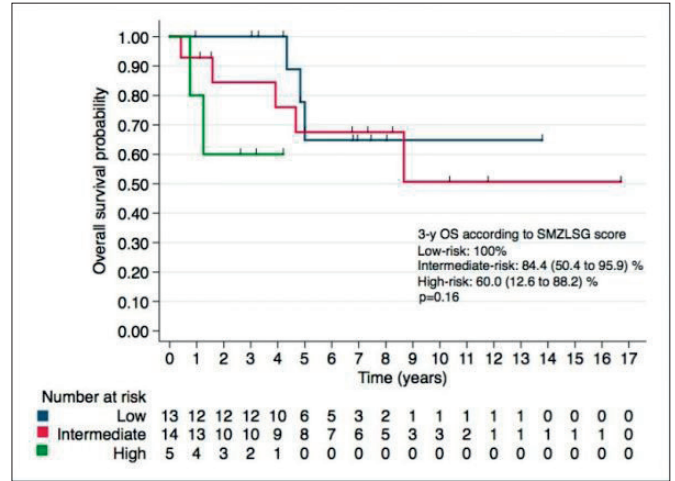
Bulgular: Çalışmamıza alınan 32 hastanın ortalama yaşı 63 yıl idi. Olguların yarısı erkeklerden oluşmaktaydı. Tüm hastaların %40.6'sına tanı anında tedavisiz izlem kararı verilmişti. Beş hastaya ritüksimab (%15.6), dokuz hasta R-CHOP (ritüksimab-siklofosamid, adriyamin, vinkristin, prednizolon), beş 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 ortalama tedaviden bir sonraki tedaviye kadar geçen süre (TTNT) 58 ay (%95 CI: ulaşamadı-ulaşamadı), 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 ortalama TTNT süresi 59 ay (%95 CI: ulaşamadı-ulaşamadı), 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: ulaşamadı-ulaşamadı), 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 başaıyla 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.

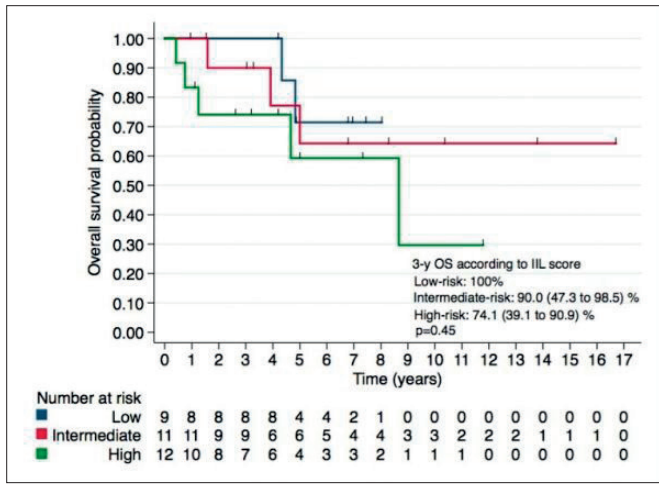
Anahtar Kelimeler: Lenfoma, B hücresi, marjinal zon, sağkalım, splenektomi

Kaynaklar

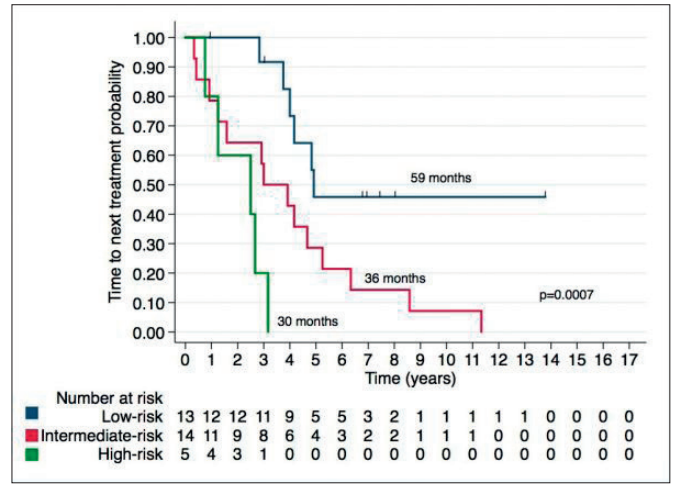
1. Campo, E., et al., The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. *Blood*, 2011. 117(19): p. 5019-32.
2. Lenglet, J., et al., Long-term follow-up analysis of 100 patients with splenic marginal zone lymphoma treated with splenectomy as first-line 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.



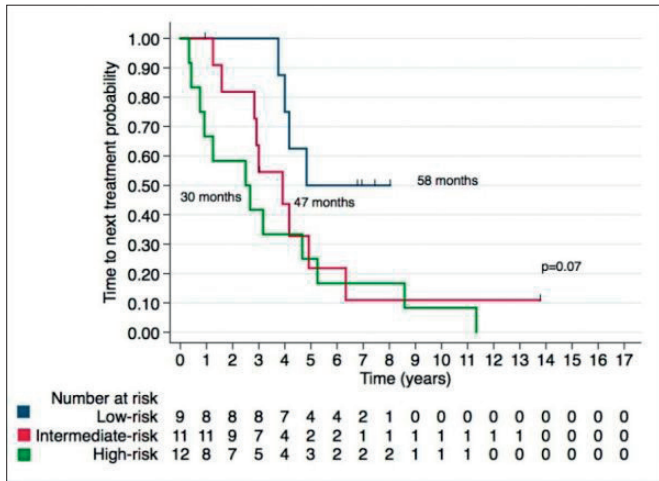
Şekil 3. SMZLSG Skorlamasına Göre Genel Sağkalım



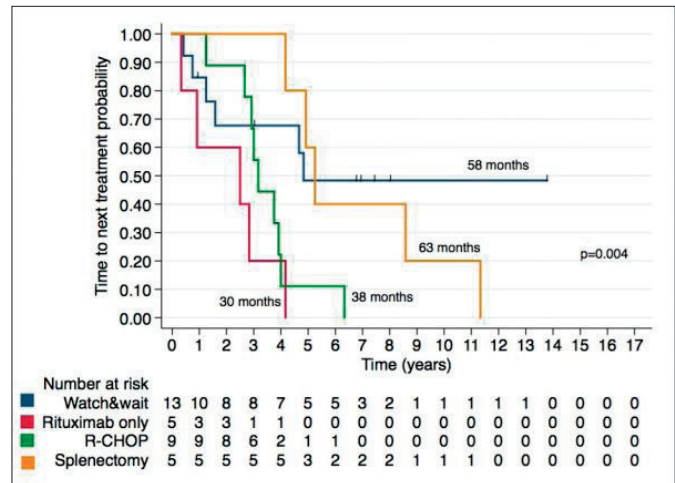
Şekil 1. IIL Skorlama Sistemine Göre Genel Sağkalım



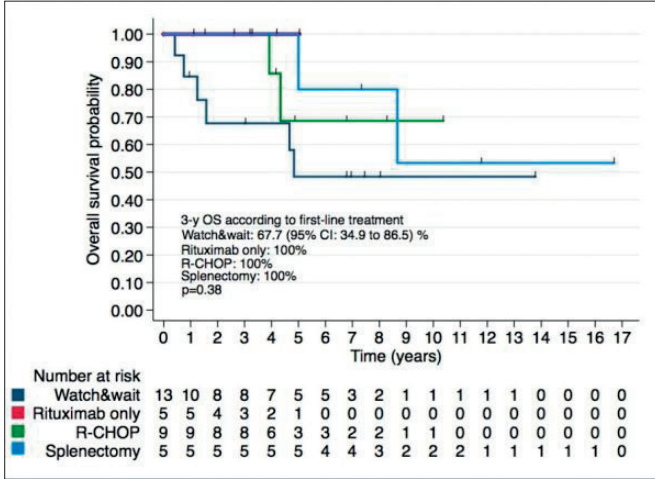
Şekil 4. SMZLSG Skorlamasına Göre TTNT



Şekil 2. IIL Skorlama Sistemine Göre TTNT



Şekil 5. Tedaviye Göre TTNT



Şekil 6. Tedavilere Göre Sağkalım

Tablo 1. Demografik ve Klinik Veriler

Değişken	N	Değer
Yaş, ortalanca (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, ortalanca (aralık)	32	193 (100-340)
Dalak indeksi cm ³ , ortalanca (aralık)	32	1124 (400-7040)
PET-BT dalak FDG tutulumu SUVmax, ortalanca (aralık)	22	4.4 (2.3-7.7)
PET-BT'de dalak tutulumunun Deauville değeri, ortalanca (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, ortalanca (aralık)	32	5.7 (1.5-95.0)
Nötrofil, ortalanca (aralık)	32	2.5 (0.3-6)
Lenfosit, ortalanca (aralık)	32	2.1 (0.4-88)
Hemoglobin, ortalanca (aralık)	32	12.1 (6.7-15.2)
Trombosit, ortalanca (aralık)	32	124 (39-341)
Albümin, ortalanca (aralık)	32	3.9 (3-5)
LDH, ortalanca (aralık)	32	249 (97-1200)
Beta-2 mikroglobulin, ortalanca (aralık)	15	2,458 (1,567-26,143)
Eritrosit sedimentasyon hızı, ortalanca (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 Fibrinolitik Bozuklukları

SS-68

Referans Numarası: 256

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

Derya Koyun¹, Güldane Cengiz Seval¹, Coşkun Yazgan², Sinem Civriz Bozdağ¹, Muhit Özcan¹, Pervin Topçuoğlu¹

¹Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı

²Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Giriş ve Amaç: Edinsel faktör inhibitör (FI) otoantikorları oldukça nadir olup, hayatı tehdit eden kanamalara yol açabilir. Çoğu idiyopatik olup, otoimmün 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 immünsüpresyon ve maliyetli faktör replasmanı uygulanır. Biz bu çalışmada merkezimizde kazanılmış FI nedeniyle immünsüpresif 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

İmmünsüpresif tedavi uygulanan bu hastalarda FI eradikasyon yanıtı, yanıt devamlılığı süresi, tedavi ilişkili toksisite, kanama kontrolü değerlendirildi. Tam yanıt (TY) normal sınırlarda faktör aktivitesi (%70-140) ve FI titresinin saptanmaması, kısmi yanıt (KY) faktör aktivitesinin %30'a kadar görülmesi, FI titresinin < 5 BÜ/ml olması olarak tanımlandı.⁴

Bulgular: Tüm hastalar merkezimize nedeni bilinmeyen kanama, eşlik eden anemi öyküsü ve aPTT uzaması ile başvurdu. Hasta özellikleri, FI gelişim nedenleri, Hb, koagülasyon faktör düzeyleri ve kanama bölgesi Tablo 1'de gösterilmiştir. Tüm hastalarda tanıda ANA, antikardiyolipin IG G ve lupus antikoagülan immün 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, alta 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 hemartroz 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 siklofosamid (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 nedeniyle 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 düzeltmektir. Bilinen tedavi seçeneklerinin birbirine üstünlüğü kanıtlanmamıştır.

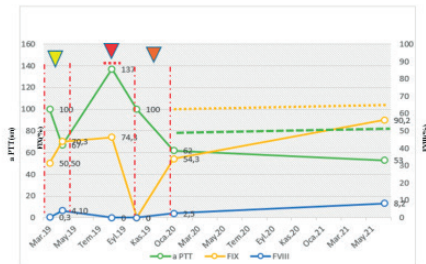
Çalışmamızda dirençli Fİ olan hastalarda rituximab'ın alternatif bir tedavi seçeneği olduğunu ve hemostaz sağlamada rFVIIa ve aPCC'nin etkinliğini gösterdik. Maligniteye ikincil gelişen Fİ olan hastalarda literatüre benzer olarak kısa sürede yanıt alındı.⁵ 4. hastada KY, genel klinik durum bozukluğu nedeniyle siklofosamid düzensiz kullanımı ve takip süresi kısalığı nedeniyle olabildi. 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. Kneobl 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. Peyvandi F, Ettingshausen 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-Malmö 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. FVIII, FIX, aPTT değerlerinin değişimi ve tedavi özeti (1 nolu hasta)

Tablo 1. Hasta Özellikleri

Hasta No	Tam Yaşı	Cinsiyet	Altta Yatan Neden	Kanama Bölgesi	Hb (g/dl)	aPTT (sn)	Fakirir düzeyi (%)	Karışım Testi (sn)	Inhibitör titresi (BU/ml)	Takip süresi & Sonlamlam
1	43	K	Postpartum	Diş eti kanaması, tedavi süresi 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 ekstremitede hematoma	10	90.6	FVIII 0.5	40.9	FVIII 7.36	16 ay/ TY
3	76	E	Akciğer Ca	Alt ekstremite ve kollarında hematoma	13.7	62.2	FVIII 6.2	38.6	FVIII 6.76	4 ay/ TY
4	65	E	Mide Ca	Alt ekstremit, 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)

Koagülasyon ve Fibrinolitik Bozuklukları

SS-69

Referans Numarası: 196

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

Emine Zengin¹, Nazan Sarper¹, Arzu Yazal Erdem², Işık Odaman Al³, Melike Sezgin Evim⁴, Neşe Yarah², Burcu Belen⁵, Arzu Akçay⁶, Ayşen Türedi Yıldırım⁷, Tuba Hilkey Karapınar⁸, Adalet Meral Güneş⁴, Sema Aylan Gelen¹, Hale Ören⁸, Lale Olcay⁹, Birol Baytan⁴, Hüseyin Gülen⁷, Gülyüz Öztürk⁶, Mehmet Fatih Orhan⁹, Yeşim Oymak³, Sibel Akpınar¹⁰, Özlem Tüfekçi⁸, Meryem Albayrak¹¹, Burçak Tatlı Güneş¹², Aylin Canpolat¹³, Namık Özbek²

¹Kocaeli Üniversitesi Çocuk Hematolojisi

²Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Sağlık Bimleri Üniversitesi Ankara Şehir Hastanesi Çocuk Hematolojisi

³Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Sağlık Bimleri Üniversitesi Behçet Uz Çocuk ve Çocuk Cerrahisi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Çocuk Hematolojisi

⁴Uludağ Üniversitesi Çocuk Hematolojisi

⁵Başkent Üniversitesi Çocuk Hematolojisi

⁶Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Çocuk Hematolojisi

⁷Celal Bayar Üniversitesi Çocuk Hematolojisi

⁸Dokuz Eylül Üniversitesi Çocuk Hematolojisi

⁹Sakarya Üniversitesi Çocuk Hematolojisi

¹⁰Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Sağlık Bimleri Üniversitesi Kanuni Sultan Süleyman Araştırma ve Uygulama Hastanesi Çocuk Hematolojisi

¹¹Kırıkkale Üniversitesi Çocuk Hematolojisi

¹²Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Sağlık Bimleri Üniversitesi Tepecik Araştırma ve Uygulama Hastanesi Çocuk Hematolojisi

¹³Türkiye 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 trombozununda (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. Tikanan 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, hematoma, hematurî, melena olarak tanımlandı.

Bulgular: 2005-2019 yılları arasında ortalama 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 başlanıncına kadar geçen süre ortalama 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 antikoagülan kullanılmıştı (p=0,0001). DD ve YD rtPA infüzyonlarının toplam süresi, sırasıyla ortalama 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

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, Jarpine 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.

[illegible]

Klinik ve yaş/cins	Beden alan hızlığı/tromboz yeri	rPA doz (mg/kg/h)	Öz damarı kızıl (h)	rPA tedavisine kızıl	Öz damarı kızıl
1 14y/E	Frakta/sağ ilac ve femoral arter	0,04/6h 0,3/6h 0,5/6h	UFH 16 h	Yok	Yok
2 3,5 ay/E	Preterm, NEC, BFO, intrakraniyal kanama, ciltta hidropsi, akut gastroenteritis/sol p. amaliyalı nörolojik	0,1/120h	UFH 3 gün	Yok	Yok
3 24y/K	Falot tetralojisi sol p. art. arter	0,3/4 h 0,4/12 h	-	Minör	Tam erime
4 13,5y/K	Aplastik kemik iliği HHHH, CVC, depoprestasyon kullanımı/sol internal karotis arter, posterior communicant arter, sol orta arter	0,03/6 h 0,1/12 h Total 10 h	UFH	Yok	İzmi erime/sol göğüs kırığı
5 46 ay/E	Preopiyat isidemi, candida septikemi, kateter/venöz cava p. arter	0,5/4 h gün 0,2/12 h gün* Total 10 h	D1404	Minör	Tam erime
6 16 ay/E	REHS, kateter/sol p. arter	0,3/4 h gün 0,3/7 h gün* Total 10 h	-	Minör	İzmi erime
7 14,5y/K	Böbrek sendromu/postal v. ve, Budd-Chiari sendromu	0,3/10h	TEP	Yok	İzmi erime
8 17y/K	Öbstrüktif p. art. arter, pulmoner arterler, aorta femoral ve popliteal arter	0,2/24 h	-	Yok	İzmi erime
9 2,5 ay/K	Preterm/SGA, sepsis, RDS, CVC/sol ilac ve femoral arterler	0,3/24 h	TEP	Yok	Yok
10 7y/E	Neftatik sendrom/yağ p. pulmoner emboli	0,03/12h 0,15/6h 0,3/12h Total 46 h	-	Yok	Tam erime
11 3y/E	Kauçuk sendromu/sol koroner arter anevrizması	0,1/5h 0,2/4h 0,3/9h Total 10 h	-	Minör	İzmi erime
12 1 gün/K	Öz p. arteri/sol subclavian arter (değersiz)	0,4/48 h	UFH	Minör	Yok
13 6 ay/K	32 hasta/sol preterm, p. arteri, koroner, venöz hemorajik, CVC/sol arter	0,1/12h	-	Yok	Tam erime
14 17,5y/E	Dilatasyon/dilatasyon, dilatasyon/dilatasyon/sol ventrül	0,3/6 h 0,4/16 h 0,5/6 h Total 20 h	-	Yok	Tam erime
15 11,7y/E	ÖD/sol ventrül	0,4/12 h	-	Minör	Tam erime
16 10,5y/F	Kronik akciğer hastalığı, septikemi, trakeostomi, CVC, mekanik ventilasyon/sol arter	0,3/6 h/dg 0,2/12 h gün* Total 30 h	D1404	Yok	İzmi erime
17 12y/E	ÖD/pulmoner d. arter	0,3/12 h 0,4/12 h 0,5/12 h Total 36 h	-	Yok	Tam erime
18 15 gün/K	Preterm, septikemi, umbilikal kateter/sol arter	0,3/6 h 0,4/12 h Total 20 h	-	Yok	Tam erime
19 3,5 y/K	Hipertansiyon, sağ b. arteri/sol renal arter	0,3/72 h	UFH	Yok	Tam erime
20 12y/E	Başçatı/sol arter/sol arter, pulmoner emboli, Vena cava inferior, iliakal ilac arter, Vena porta, Vena hepatica	0,3/4 h 0,25/3h 0,3/30h Total 46 h	UFH	Major	Tam erime

	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 İnme dip arter trombozu 6 İntrakardiyak 3 İnme 3 Pulmoner 2	DVT 7 İnme dip arter trombozu 8 İntrakardiyak 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 tedavisi süresi (h)	30 (2-120)	18 (2-120)*	0,044
Egzamanlı heparin n (%)	20 (%90) (UFH n 5 +DMAH n 15)	12 (%36) (UFH n 5 +DMAH n 7)	0,0001
rtPA ilağına kanama n (%)	Minor: 4 (%18,1) Major: 3 (%13,6)	Minor: 3 (%24,2) Major: 1 (%3,0)	0,567
Pıhtı erimen n (%)	Kısmi: 12 (%54,5) Tam: 6 (%27,2)	Kısmi: 16 (%48,4) Tam: 12 (%36,3)	0,509

*rtPA 5 hastada 24 saatte bir 6 saatlik periyotlarla kullanıldı.

■ 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 Yılmaz, Güldane Cengiz Seval, Bülent Karakaya, Ekin Kırçalı, Derya Koyun, Meltem Kurt Yüksel, Sinem Civriz Bozdağ, Selami Koçak Toprak, Pervin Topçuoğlu, Muhit Özcan, Günhan Gürman, Meral Bektaş

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 olog 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 kombinasyonu ile 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.

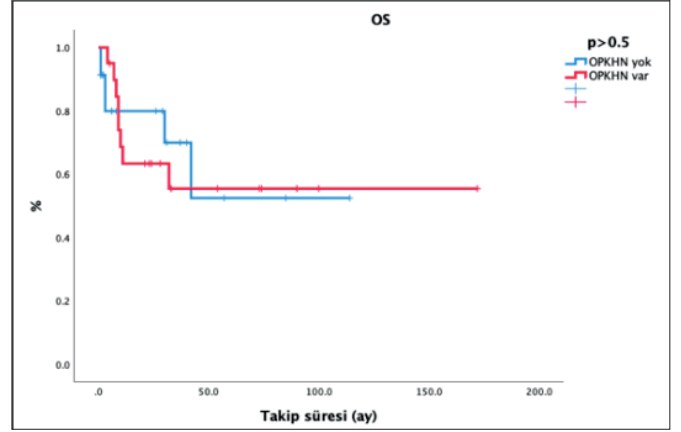
Bulgular: Merkezimizde takip edilen 43 primer amiloidozis tanılı hasta analize alındı. K:E oranı 24/19 (%55,8) idi. Ortanca yaşı 61 (38-86), ortanca takip süresi 21 aydı (1-172 ay). Tanı anında kardiyak tutulum 28 (%65,1), renal tutulum 32 (%74,4) saptandı. Hastaların %46,6'sı (n=25) evre 2 ve üstü kardiyak tutulumu 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 gözlemlendi. Dört olguda henüz ilk indüksiyon tedavisi sürecinde ani ölüm gözlemlendi. Kırk üç hastanın 20'sine (%46,5) OPKH yapıldı, bu olguların beşine indüksiyon almadan nakil uygulandı. Indüksiyon 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 ÇIKY, %16,3'ünde progresif hastalık görülmüş ve 11 hastanın yanıtı bilinmemiyordu. Anti-CD38 içeren tedavi alan hastaların organ yanıtlarının diğer indüksiyon tedavisi +/- OPKH alan hastalardan daha sık olduğu gözlemlendi. Ortanca 21 aylık (1-172 ay) takip süresinde ortanca toplam sağkalım (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). OPKH 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 görülmeydi. 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 OPKH 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 alınmayan hastalar monoklonal antikor açısından değerlendirilmelidir. Erken dönemde endikasyon dışı onay ile daratumumab kullanılması hastanın prognozu iyileştirilebilmektedir.

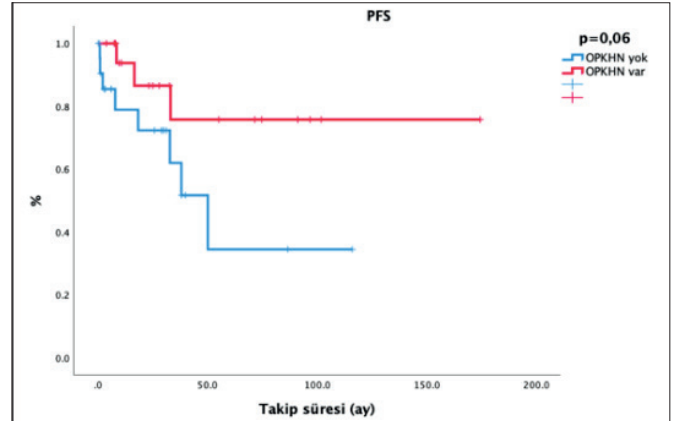
Anahtar Kelimeler: Primer amiloidoz, Daratumumab, Olog kök hücre nakli, Bortezomib

Kaynaklar

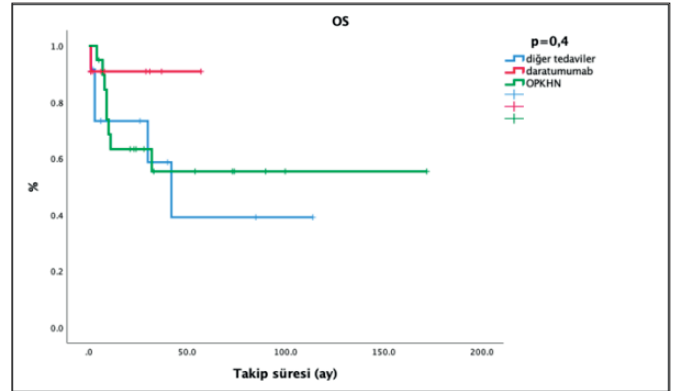
1. Seldin, D. C., Anderson, J. J., Santhorawala, V., Malek, K., Wright, D. G., Quillen, K., ... & Skinner, M. (2004). Improvement in quality of life of patients with AL amyloidosis treated with high-dose melphalan and autologous stem cell transplantation. *Blood*, 104(6), 1888-1893.
2. Palladini, G., 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. Olog nakil olan ve olmayan hastalarda toplu sağkalım



Şekil 2. Olog nakil olan ve olmayan hastalarda progresyonsuz sağkalım



Şekil 3. Olog nakil olan ve nakil olmayıp daratumumab tedavisi alan hastalarda toplu sağkalım

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 %13'e varan sickle 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 benzer 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. 150'nin 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 Thalassemialilerde de çağdaş tedavi gerekliliklerini 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 ulaşılar. 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" yasaşının eklenmesine etken olmuşlardır. 1983 yılından sonra günümüze kadar Kuzey Kıbrıs'da Thalassemialili 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 ödülleri, plaketter, belgeler ve dökümanlar.



Şekil 1. Muzaffer AKSOY TADAD Genel Merkez İstanbul (Thalassemilere yönelik toplantılarımızdan birisi.)



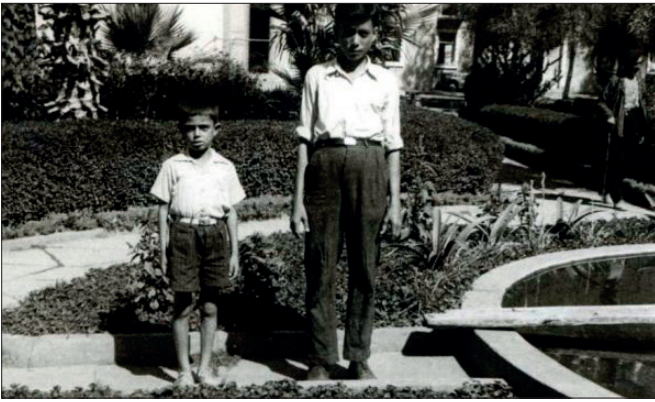
Şekil 2. AKSOY KKTC Sağlık Bakanı Sn. Dr. Ayten BERKAN ödül töreninde.



Şekil 3. Şişli Çocuk Hastanesi İç Hastalıkları Asistanı Dr. Muzaffer Aksoy ve arkadaşı.



Şekil 4. AKSOY'un Kibrisda 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.

■ Hematolojik Malignitelerde Sitogenetik ve
Moleküler Biyoloji / İmmunofenotipleme

SS-72

Referans Numarası: 271

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

Esra Haneda¹, Serdar Sezer², Klara Dalva³, Nüket Kutlay⁴, Meltem Kurt Yüksel⁵

¹Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı

²Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Romatoloji Bilim Dalı

³Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı

⁴Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

Giriş: Akut myeloid lösemi (AML) tanı ve tedavisi acil olan hematolojik bir malignitedir. 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 verilirken 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) sınıflandırılmayan 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.

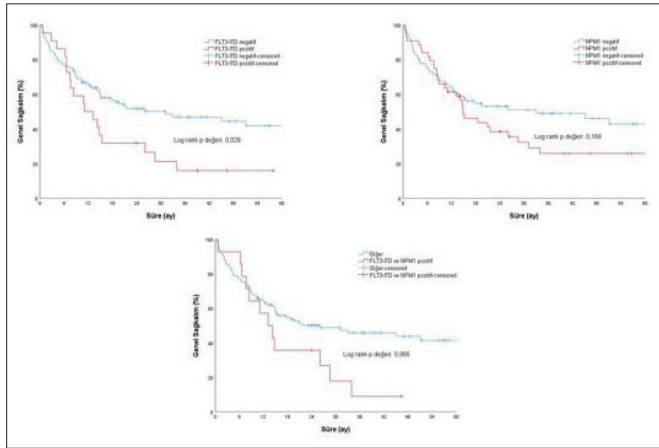
İyi-orta-kötü risk grubunda bulunan bireylerin toplam sağkalım (overall survival- OS) eğrileri, RT-PCR sonuçlanma süreleri ile sağkalım arasındaki ilişkiler incelendi. RT-PCR sonuçlanma süresi ile sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmazken gruplar arasındaki sağkalım sürelerindeki 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)

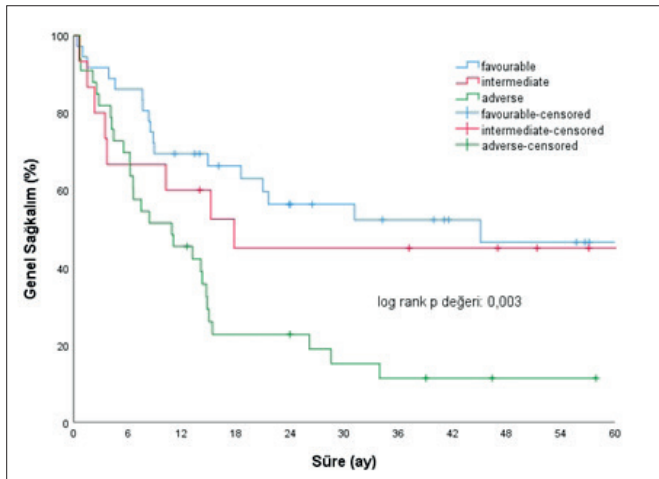
Anahtar Kelimeler: Akut myeloid lösemi, AML, NPM1, FLT3-ITD, allojenik hematopoetik kök hücre nakli, mutasyon

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

ELN Risk Grubu	Genel Sağkalım, ay, ortalama (%95 GA)	p değeri
İyi risk (n=36, %29)	45,1 (10,2-80)	0,003
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 Guliyev¹, Ali Tunç¹, Damla Ortatopaz², Selin Küçükyurt², Umut Yılmaz², Tuba Özkan Tekin², Abdülkadir Erçalışkan², Tuğrul Elverdi², Ahmet Emre Eşkan², Muhlis Cem Ar², Şeniz Öngören², Zafer Başlar², Ayşe Salıhoğlu²

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

²İstanbul 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 ekstrapredüller 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.

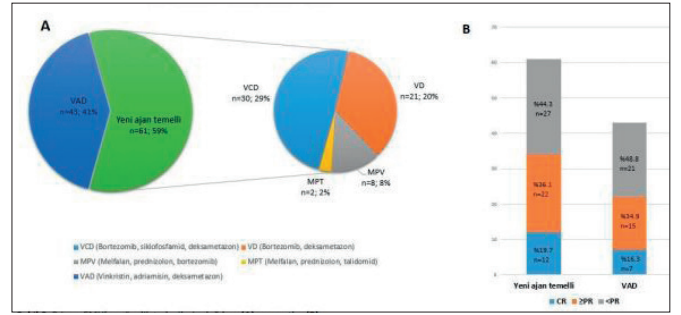
Amaç ve Yöntem: Ocak 2010 ile Ocak 2020 tarihleri arasında MM tanısı almış, tanı anında ve/veya hastalık seyrinde EMH gelişen hastaların klinik ve laboratuvar özelliklerini, tedavilere olan yanıtlarını, sağkalım ve bunlara etki eden faktörleri geriye dönük olarak incelemeyi amaçladık.

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. Ortalama yaş 60 ve erkek cinsiyet daha üstün (%59,8) bulundu. Ortalama takip süresi 39,5 aydı. Hastalık nüksü veya ilerlemesi döneminde 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 ortalama OS ve PFS görüldü. EM-K'lerde vertebra (%37,6), EM-E'lerde yumuşak doku tutulumu (%63) daha sıklıkla EMH tanısında hastaların %59'unda pozitron emisyon tomografisi (PET) kullanılmış, 78 hastada EMH alanından biyopsi alınmıştı. Elli yaş altı hastalarda ortalama PFS daha uzundu (p=0,041) (Tablo 1). ISS ve R-ISS evre I hastaların ortalama 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 ortalama 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) ortalama PFS daha kısaydı (p=0,038). Hiperkalsemi (serum kalsiyumu>11 mg/dl) 19 hastada (%18,6) ortalama PFS daha kötüydü (p=0,016). Serum laktat dehidrogenaz (LDH) yüksekliği olan 23 (%23) hastada ortalama OS (p<0,001), beta-2 mikroglobulin yüksekliği görülen 35 (%34) hastada ortalama

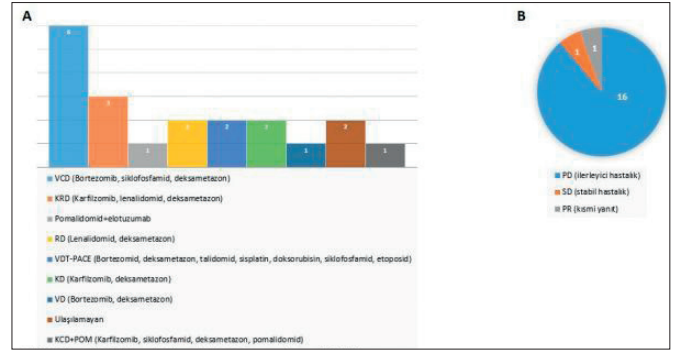
PFS (p=0.001) daha kısaydı. Kemik iliği aspirasyonunun Fluorescence In Situ Hybridization (FISH) analizlerinde 48 hastada özellik yoktu, 18'inde yüksek riskli, 3'ünde standart riskli kromozom anormalliği mevcuttu, 63 hastanın sonuçlarına ulaşamadı (Şekil 2). Kemik iliğinde yüksek plazma hücre oranı (>40%) ortanca OS (p=0.014) ve PFS (p=0.001) üzerinde olumsuz etkiliydi. Primer EMH'li hastaların 43'üne vinkristin, adriamisin, deksametazon (VAD), 63'üne 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). Ototog 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.

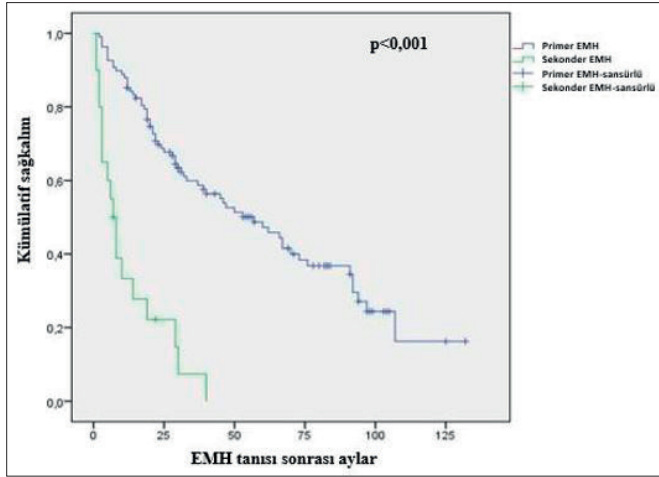
Anahtar Kelimeler: Ekstramedüller Hastalık (EMH), Multipl Myelom (MM), Ototog Kök Hücre Nakli (OKHN), Pozitron Emisyon Tomografisi (PET)



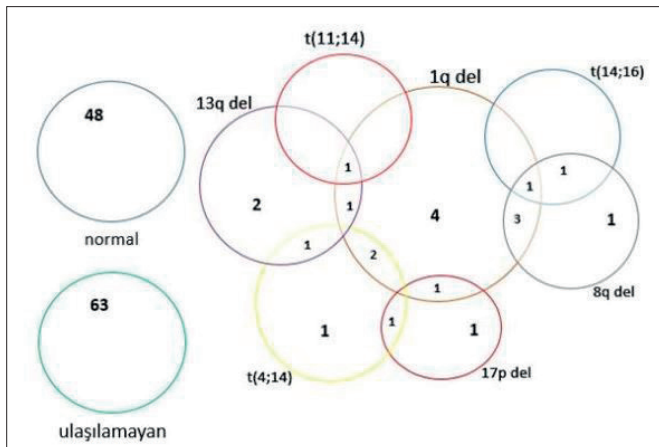
Şekil 3. Primer EMH'ye yönelik tedavilerin dağılımı (A) ve yanıtları (B)



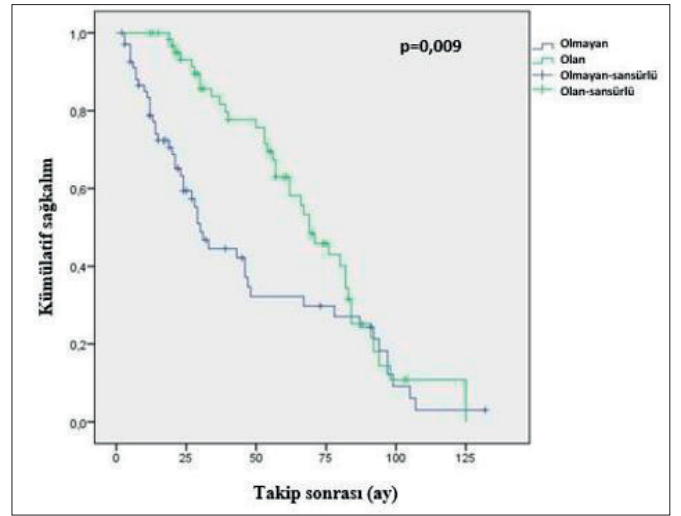
Şekil 4. Sekonder EMH'ye yönelik tedavilerin (A) ve yanıtlarının (B) dağılımı



Şekil 1. Primer ve sekonder EMH'ye sahip hastaların genel sağkalım dağılımı



Şekil 2. FISH analizine göre sitogenetik değişikliklerin 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	-	0,676	25	4,19-45,80	0,461
2	14	62	40,83-83,17		23	11,47-34,53	
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	0,104	46	33,26-58,74	0,005*
2	48	37	19,56-54,44		16	1,37-30,63	
3	41	66	34,63-97,37		17	13,12-20,88	
R-ISS evresi							
1	31	80	65,87-94,13	0,071	46	40,45-51,55	0,022*
2	76	46	31,57-60,43		20	13,23-26,77	
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	93	57	38,14-75,86	0,858	29	15,40-42,60	0,491
EMH	15	33	0,00-73,40		15	10,33-19,67	
Sekonder	8	19	1,18-36,82	0,002*	7	2,84-11,16	0,008*
EMH	12	3	0,00-6,40		2	1,36-2,64	
Tutulmuş sayıları							
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							
<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	
Kalsiyumu							
<500ng/ml	68	56	42,09-69,91	0,520	36	21,55-50,45	0,001*
Beta 2 mikroglobulin							
>500ng/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	0,014*	46	20,79-71,21	0,001*
%20-%40	37	46	28,72-63,28		24	4,07-43,93	
>%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 DEFİBROTİD PROFİLAKSİ ÇALIŞMALARININ SİSTEMATİK DERLEMESİ

Selim Corbacioglu¹, Saurabh Aggarwal², Özlem Topaloglu³, David Stather³, Vian Amber⁴

¹University Of Regensburg, Regensburg, Germany

²Novel Health Strategies, Bethesda, Md, Usa

³Jazz Pharmaceuticals, Frankfurt, Germany

⁴Jazz Pharmaceuticals, Oxford, Uk

Temel: Defibrotid, hematopoetik kök hücre transplantasyonundan (HKHT) sonra şiddetli hepatik veno-oklüziv 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-Oklüziv Hastalık; Hematopoetik Kök Hücre Nakli

Tablo 1. IV defibrotid profilaksisi çalışmalarında tedavi edilen yetişkin (A) ve pediatrik (B) hastalarda VOH/SOS insidansı

