

48. ULUSAL HEMATOLOJİ KONGRESİ

1-5 Kasım 2022, ANTALYA

■ Bildiri Özetleri Sözel Bildiriler

■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

SS-01

Referans Numarası: 430

RELAPS/REFRAKTER MULTIPL MİYELOM HASTALARINDA ISATUXİMAB TEDAVİSİYLE GERÇEK YAŞAM DENEYİMİ: IONA-MM ÇALIŞMASI İLK ARA ANALİZİMeral Beksac¹, Elisabet E. Manasanch², Michele Cavo³, Wolfgang Knauf⁴, Nobuhiro Tsukada⁵, Christina Tekle⁶, Zhenming Zhao⁶, Thomas Martin⁷¹Hematoloji Bilim Dalı, Ankara Üniversitesi, Ankara, Türkiye²Department Of Lymphoma/myeloma, The University Of Texas Md Anderson Cancer Center, Houston, Tx, ABD³Ircs Azienda Ospedaliero-universitaria Di Bologna, Istituto Di Ematologia, Bologna, İtalya⁴Centrum Für Hämatologie & Onkologie Bethanien, Frankfurt Am Main, Almanya⁵Division Of Hematology, Japanese Red Cross Medical Center, Tokyo, Japonya⁶Sanofi, Cambridge, Ma, ABD⁷Department Of Hematology, University Of California At San Francisco, San Francisco, Ca, ABD

Temel Bilgiler: Isatuximab (Isa), spesifik bir CD38 epitopunu hedefleyen ve birkaç mekanizma aracılığıyla miyelom hücreleri ölümüne neden olan bir anti-CD38 monoklonal antikordur. Faz 3 ICARIA-MM ve IKEMA çalışmalarına dayanarak, sırasıyla Isa artı pomalidomid (P) ve deksametazon (d; Isa-Pd) ya da karfilzomib (K) ve d (Isa-Kd) tedavileri Relaps Refrakter Multipl Myelom (RRMM) hastalarında kullanım için onaylanmıştır. Şu anda Isa-Pd/Isa-Kd ile tedavi edilen hastalar için sınırlı gerçek yaşam kanıtı (RWE) mevcuttur. Girişimsel olmayan, gözlemsel IONA-MM çalışmasının (NCT04458831) ilk ara analizinde, gerçek yaşam koşullarında Isa ile tedavi edilen RRMM hastaları için başlangıç özellikleri, tedavi maruziyeti ve tedaviye bağlı advers olaylar ayrıntılı bir şekilde ele alınmaktadır.

Yöntemler: Birden fazla tedavi basamağı uygulanmış olan ≥18 yaşındaki RRMM hastalarının çalışma için uygun olduğu kabul edilmiştir. Hastalar prospektif olarak ve retrospektif (kayıttan önce ≤3 ay Isa maruziyeti) olarak kaydedilmiştir. Tedaviyi yürüten hekim, Isa tedavisini kayıttan önce ve bağımsız olarak belirlemiştir; tedavi süresi, yerel prospektüve/düzenlemelere dayanarak belirlenmiştir. AE'ler ve laboratuvar anormallikleri, Ulusal Kanseri Enstitüsü Advers Olaylar İçin Ortak Terminoloji Kriterleri versiyon 5.0'a göre derecelendirilmiştir.

Bulgular: 13 Ağustos 2020 ile 22 Şubat 2022 arasında, 6 ülkeyi kapsayan 38 çalışma merkezinde 112 hasta kaydedilmiş ve ≥1 doz Isa-Pd (n=81), Isa-Kd (n=26) veya diğer Isa rejimlerini (n=5) kullanmıştır. Isa ile yapılan benzer Faz 3 çalışmalardaki başlangıç özellikleriyle karşılaştırıldığında, IONA-MM çalışmasında Isa-Pd/Isa-Kd kullanan hastaların daha büyük bir bölümünün ≥75 yaşında ve ISS evre III hastalık evresinde olduğu kaydedilmiş ve Isa-Kd hastalarının daha küçük bir bölümünde yüksek riskli sitogenetik özellikler saptanmıştır. Isa-Pd ve Isa-Kd gruplarındaki hastaların sırasıyla %31,5 ve %23,1'ine daha önce ≥4 tedavi basamağı uygulanmıştır. Kullanılan daha önceki tedaviler ve çalışma ilaçlarının rölatif doz yoğunluklarına ilişkin veriler Kongrede paylaşılacaktır. Veri kesme tarihinde, medyan (min-maks) Isa maruziyeti süresinin Isa-Pd için 5,4 (0–18,8) ay ve Isa-Kd için 6,2 (0–10,6) ay olduğu ve hastaların halen %79'unun Isa-Pd ve %74,1'inin Isa-Kd kullanmaya devam ettiği kaydedilmiştir. Tüm derecelerdeki TEAE'ler Isa-Pd ile 52 (%64,2) hasta ve Isa-Kd ile 16 (%61,5) hastada ortaya çıkmıştır; Derece 3-4 TEAE'ler Isa-Pd ve Isa-Kd ile sırasıyla 36 (%44,4) ve 10 (%38,5) hastada; ciddi TEAE'ler 21 (%25,9) ve 8 (%30,8) hastada; çalışma tedavisi sırasındaki fatal TEAE'ler 4 (%4,9; 2 [sepsis], 1 [septik şok] ve 1 [kilo alamama]) ve 1 (%3,8; pnömoni) hastada ve Isa tedavisinin bırakılmasına yol açan TEAE'ler 6 (%7,4) ve 3 (%11,5) hastada meydana gelmiştir. Yanıt verileri yakında alınacaktır.

Varılan Sonuçlar: IONA-MM çalışmasının bu ilk ara analizinde, hastaların başlangıçtaki özelliklerinin ICARIA-MM/IKEMA çalışmasında görülen özelliklere benzerlik gösterdiğini ve dengeli olmayan birkaç yön olduğunu bildirmekteyiz. Hem Isa-Pd hem de Isa-Kd tedavilerinin rutin klinik uygulamada yönetilebilir bir güvenilirlik profili vardır. Bu veriler, klinik çalışmalar dışında ve daha geniş popülasyonlarda RRMM'de Isa kullanımını destekleyen RWE sağlamaktadır. IONA-MM çalışmasına hasta kaydı devam etmektedir ve belirlenen örneklem büyüklüğüne (1100 hasta) ulaşıncaya kadar devam edecektir.

Anahtar kelimeler: CD38, isatuximab, monoklonal antikor, multipl myelom, gerçek yaşam deneyimi, relaps refrakter, IONA-MM

■ Kronik Lenfositik Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar

SS-02

Referans Numarası: 275

KRONİK LENFOSİTİK LÖSEMİDE İMMÜNGLOBULİN AĞIR ZİNCİR MUTASYONUNUN DEĞERLENDİRİLMESİMehmet Berk Örüncü¹, Güldane Cengiz Seval², Seher Yüksel³, Şinasi Aygün³, Muhit Özcan², İhsan Kuzu², Önder Arslan²¹Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı²Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı³Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı

Kronik lenfositik lösemi (KLL); B lenfositlerden köken alan, görülme sıklığı yaşla artan ve klinik seyri değişken bir hastalıktır. Hastalığın klinik seyri, klinik evrenin yanında IGHV mutasyonundan ve bu mutasyona eşlik edebilen diğer klinik durumlardan etkilenmektedir.

Amaç: Bu çalışmada Türkiye'de ilk defa IGHV mutasyonunun KLL'deki etkisini araştırmak ve bu mutasyona eşlik edebilen klinik durumları göstermek amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı tarafından 2010-2020 yılları arasında KLL/SLL tanısı ile takip edilen ve IGHV mutasyonu araştırılan 96 hastanın demografik özellikleri, laboratuvar sonuçları, tedavileri, tedavi sonuçları retrospektif ve kesitsel olarak incelendi. Ki-kare testi, Fisher'in kesin testi ve Mann-Whitney U testi kullanılarak gruplar arasında demografik özellikler karşılaştırıldı. Kaplan-Meier yöntemi kullanılarak progresyonsuz sağ kalım (PFS) ve genel sağ kalım (OS) analiz edildi ve logrank testi kullanılarak karşılaştırıldı.

Bulgular: IGHV mutasyonu yorumlanamayan 5 hasta bulunmaktadır. Kalan 91 hastanın %47,3'ünde (n=43) mutant IGHV (M-IGHV), %52,7'sinde (n=48) mutant olmayan IGHV (UM-IGHV) saptanmıştır. Artmış CD38 ve CD49d ekspresyonu, UM-IGHV ile ilişkili bulunmuştur (sırasıyla p=0,01 ve p<0,001). ZAP70 ekspresyonu ile IGHV mutasyonu arasında ilişki saptanmamıştır (p=0,137). IGHV mutasyonu ile lenfosit ikilenme zamanı (LDT) arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır (p=0,271). IGHV mutasyonu ile 1. sıra tedavi yanıtı ve yanıt sonrası hastalık nüksü arasında anlamlı ilişki kurulamamıştır (sırasıyla p=0,537 ve p=0,133). IGHV mutasyonu ile ilk tedaviye kadar geçen süre (TTFT) ve ölüm arasında anlamlı ilişki olduğu saptanmıştır (sırasıyla p=0,018 ve p=0,023). IGHV mutasyonu ile PFS veya OS arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (sırasıyla p=0,759 ve p=0,178).

Sonuç: Çalışmamızda amaçlandığı gibi ülkemizde ilk defa IGHV mutasyonunun KLL'deki etkisi araştırılmıştır ve bu mutasyona eşlik edebilen durumlar ortaya konmuştur. IGHV mutasyonunun daha büyük hasta grupları üzerinde incelenmesi, TP53 mutasyonunun da değerlendirmeye alınması, bu mutasyonların hastalık üzerindeki etkisinin daha iyi anlaşılmasını sağlayacaktır.

Anahtar kelimeler: Kronik lenfositik lösemi (KLL), IGHV, Türkiye

Tablo 1. Çalışmadaki hastaların temel özellikleri

Erkek	57 (59,4)
Kadın	39 (40,6)
Ortanca yaş	60 (34-93)
Ortanca lenfosit sayısı	15.500 (2.330-420.000)
Rai evresi 1-4	63,7 (58)
Binet evresi B veya C	37,4 (34)
M-IGHV	47,3 (43)
UM-IGHV	52,7 (48)
B2M ≥3,5 mg/l	30,5 (18)
LDT <6 ay	10,7 (9)
Tedavi almış	51,1 (46)
Ortanca takip süresi	41 (0-181)

Tablo 2. Çalışmadaki hastaların akım sitometri ve sitogenetik verileri

	Pozitif	Negatif	Toplam
CD38 ≥%30	32,6 (29)	67,4 (60)	89
CD49d ≥%30	37,2 (32)	62,8 (54)	86
ZAP70 ≥%20	38,2 (34)	61,8 (55)	89
Del(11q)	19,4 (14)	80,6 (58)	72
Del(17p)	12,8 (10)	87,2 (68)	78
Trizomi 12	18,8 (13)	81,2 (56)	69
Del(13q)	54,2 (39)	45,8 (33)	72

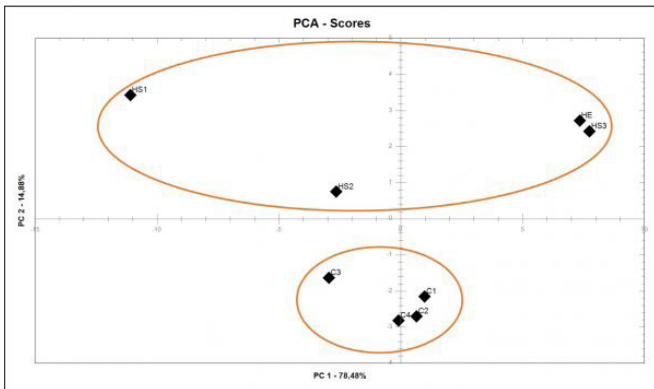
■ Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları

SS-03 Referans Numarası: 637**ERİTROSİT MEMBRAN BOZUKLUKLARININ FTIR SPEKTROSKOPİSİ İLE ARAŞTIRILMASI: ERİTROSİT, LÖKOSİT VE PLAZMA ÖRNEKLERİYLE ÖN ÇALIŞMALAR**F. Duygu Özel Demiralp¹, Seçil Karahisar Turan², Naşit İğci³, Beycan Ayhan⁴, Selen Peker⁵, Nejat Akar⁶¹Translasyonel Onkoloji Anabilim Dalı, Onkoloji Enstitüsü, Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir²Biyoloji Bölümü, Fen Fakültesi, Hacettepe Üniversitesi, Ankara³Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, Fen-edebiyat Fakültesi, Nevşehir Hacı Bektaş Veli Üniversitesi, Nevşehir⁴Biyoteknoloji Enstitüsü, Ankara Üniversitesi, Ankara⁵Tıbbi Biyoloji Bölümü, Tıp Fakültesi, Tobb Ekonomi ve Teknoloji Üniversitesi, Ankara⁶Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Bölümü, Tıp Fakültesi, Tobb Ekonomi ve Teknoloji Üniversitesi, Ankara

Giriş ve Amaç: Eritrosit membran bozuklukları farklılaşmış alyuvar morfolojisi ile sınıflandırılır ve herediter sferositoz (HS), herediter eliptositoz (HE) ve ilişkili hastalıkları içerir. Bu hastalıkların tanısı için çeşitli testler kullanılmakla birlikte bunlardan hiç biri tek başına tüm vakaları tanımlamak için yeterli değildir ve bazı durumlarda birden fazla teste ihtiyaç duyulmaktadır. Bu çalışmanın amacı, eritrosit, lökosit ve plazma örneklerinde eritrosit membran bozukluğu sonucunda oluşabilecek moleküler seviyedeki farklılıkların Fourier-dönüşümlü kızılötesi spektroskopisi (FTIR) tekniği ile araştırılmasıdır.

Materyal ve Yöntem: Kontrol ve eritrosit membran bozukluğuna sahip kişilerden alınan plazma, lökosit ve eritrosit örnekleri ölçümler için liyofile edilmiştir. Orta kızılötesi bölgede FTIR spektrumları elde edilmiştir ve parmak izi bölgesi analizlerde kullanılmıştır.

Bulgular ve Sonuç: Elde edilen spektrumlardaki bulunan piklerin dalgasayıları ve alanları belirlenmiş, farklılıklar student t-testi ile analiz edilmiş ayrıca çok değişkenli analiz yöntemleri olarak da temel bileşen analizi (TBA) ve hiyerarşik kümeleme analizi (HKA) kullanılmıştır. Kontrol ve hasta örnekleri arasındaki en belirgin farklılıklar plazma örneklerinde görülmüştür. Bu örneklerde gruplar arasında kolesterol ester ve yağ asidi pikleri istatistik olarak anlamlı farklılıklar göstermiştir. Ayrıca hasta ve kontrol plazma örnekleri TBA ile birbirinden ayrılmıştır. Bu çalışma ile eritrosit membran bozukluğuna (HS ve HE) sahip hastaların kan bileşenleri FTIR yöntemi ile ilk defa çalışılmış ve tekniğin hastalıkla ilgili moleküler değişimleri belirlemede faydalı olabileceği gösterilmiştir. Ayrıca bu çalışma ile hastalarda sadece eritrositlerin dışında plazma gibi örneklerin hastalığın tanısında potansiyeli olduğu görülmüştür. Bu ön çalışmanın ardından daha fazla örnek sayısı ile yapılacak araştırmalar yöntemin kullanılabilirliğini ortaya koyacaktır ve hastalıkların mekanizmasına dair veri sağlayacaktır. Anahtar kelimeler: Herediter sferositoz, herediter eliptositoz, FTIR spektroskopisi, biyomoleküller, temel bileşenler analizi



PCA, eritrosit membran bozukluğu (HS-HE) olan ve kontrol plazma örneklerini ayırmıştır.

■ Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedavileri

SS-04**Referans Numarası: 169****ALLOJENEİK HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE NAKLİ SONRASI ÖLÇÜLEBİLİR KALINTI HASTALIK VE KİMERİZM İZLEMİNİN NÜKSÜ ÖNGÖRMEDE ETKİNLİKLERİ**Sinem Başak Tan Öksüz¹, Güldane Cengiz Seval², Klara Dalva², Serdar Sezer³, Selami Koçak Toprak²¹Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı²Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı³Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Romatoloji Bilim Dalı

Amaç: Allojeneik hematopoietik kök hücre nakli (AHKHN) akut lösemi hastaları için hayat kurtarıcı bir tedavi seçeneğidir. Nakil sonrası nüks tedavisi başarısızlığının en önemli nedenidir. Kimerizmi düzeylerinin ve ölçülebilir kalıntı hastalık (ÖKH) izleminin nüks tespiti için yararlı yöntemler olduğuna ilişkin kanıtlar artmaktadır. Ancak bu iki yaklaşımdan hangisinin en iyi bilgilendirmeyi sağladığı belirsizliğini korumaktadır. Çalışmamızda akut miyeloid lösemi (AML) ve akut lenfoblastik lösemi (ALL) hastalarının nakil sonrası süreçte kimerizm ve ÖKH değerlendirilme sonuçlarının nüksü öngörmedeki etkilerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

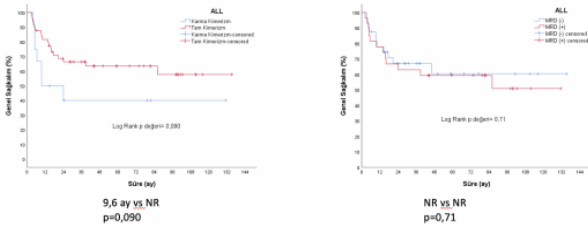
Gereç ve Yöntem: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı Kemik İliği Nakil Ünitesi'nde 2010-2021 yılları arasında akut lösemi nedeniyle AHKHN yapılmış, 28.gün kontrolünde morfolojik tam yanıt izlenen olan hastalar (n=264) retrospektif olarak çalışmaya alınmıştır. AHKHN sonrası 28. gün, 2., 3., 6. ve 12. aylardaki STR-PCR ile değerlendirilen ayrışmamış ve T-hücre kimerizm yüzdeleri, AHKHN sonrası 28. gün, 3. ve 12. aylardaki multiparametrik akım sitometri (MFC) ve gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (RT-qPCR) ile değerlendirilen ÖKH sonuçları değerlendirilmiştir.

Bulgular: Nüks gelişen ve gelişmeyen AML hastaları kıyaslandığında nüks gelişen hastalarda 3. ayda (%55,2 vs %22, p<0,001) ve 12. ayda (%54,3 vs %9,8, p<0,001) akım sitometri ile ÖKH pozitifliği, 3.ay (%33,3 vs %8,8 p<0,001), 6. ay (%32 vs %11,8, p=0,007) ve 12. ayda (%36,1 vs %2,9, p<0,001) ise karma kimerik olan hasta oranının istatistiksel açıdan nüks gelişmeyen hastalardan daha yüksek olduğu saptandı. Nüks gelişen 68 AML hastası değerlendirildiğinde MFC ile ÖKH pozitifliği hastaların 41'inde (%60,29 [%95 GA:%47,70 -%71,97]), STR-PCR ile karma kimerizm saptanması ise hastaların 26'sında (%38,24 [%95 GA: %26,71-%50,82]) nüksü öngörebildi. Moleküler ÖKH verisi olan 19 hastanın 14'ünde (%73,68) nüks gelişmeden önce moleküler ÖKH pozitifliği görüldü. Çok değişkenli analizde AML hastalarında nakil öncesi aktif hastalık (HR:3,47, %95 GA:1,53-7,83, p=0,003), 3. ay ayrışmamış karma kimerizm (HR:2,47, %95 GA:1,10-5,56, p=0,029) ve 3. ay akım sitometride ÖKH pozitifliği (HR:3,69, %95 GA:1,84-7,41, p<0,001) nüks için bağımsız risk faktörü olarak bulundu. ALL hastaları değerlendirildiğinde nüks gelişen hastalarda 3. ayda (%66,7 vs %41,5, p=0,05) ÖKH pozitifliği, 3. ay (%50 vs %3,8, p<0,001) ve 6 ayda (%31,3 vs %3,1 p=0,012) ise karma kimerik olan hasta oranının istatistiksel açıdan nüks gelişmeyen hastalardan daha yüksek olduğu saptandı. Nüks gelişen 27 ALL hastası değerlendirildiğinde MFC ile ÖKH pozitifliği ile hastaların 15'inde (%55,56 [%95 GA:%35,33 - %74,52]), STR-PCR ile karma kimerizm saptanması ise hastaların 10'unda (%37,04 [%95 GA:%19,40 - %57,63]) nüksü ön görebildi. Moleküler ÖKH verisi olan 7 hastanın 5'inde (%71,4) nüks gelişmeden önce moleküler ÖKH pozitifliği görüldü. ALL hastalarında veriler çok değişkenli analiz ile değerlendirildiğinde yalnızca T-ALL tanısı (HR:3,94, %95 GA:1,29-12,09, p=0,016) nüks için bağımsız bir risk faktörü olarak bulundu.

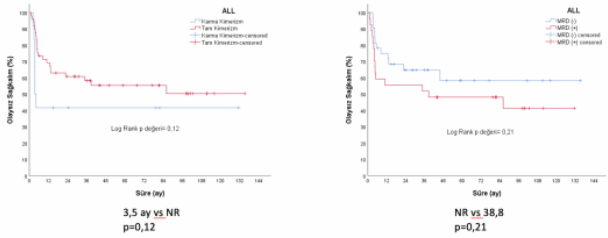
Sonuç: Nüks olan AML hastalarında ÖKH varlığı nüksü karma kimerizme kıyasla daha yüksek duyarlılıkta saptamıştır. 3. ayda saptanan ÖKH varlığı ve ayrışmamış karma kimerizm nüks gelişimi, genel sağkalım ve nüksüz sağkalım açısından prognostik öneme sahiptir. Nüks gelişiminde etkili olan prognostik faktörler değerlendirildiğinde 3. ayda ÖKH saptanmasının nüks riskini en çok artıran faktör olduğu bulunmuştur. Nüks olan ALL hastalarında ÖKH varlığı nüksü karma kimerizme kıyasla daha yüksek duyarlılıkta saptamıştır. AML'nin aksine 3. ayda saptanan ÖKH varlığı ve ayrışmamış karma kimerizm nüks gelişimi, genel sağkalım ve nüksüz sağkalım için prognostik bir risk faktörü olarak bulunmamıştır. Çalışmamız AML hastaları için MFC ile ÖKH tespitinin STR-PCR ile kimerizm analizine göre üstünlüğünü ortaya koymaktadır.

Anahtar kelimeler: Akut lösemi, allojeneik hematopoietik kök hücre nakli, multiparametrik akım sitometri, ölçülebilir kalıntı hastalık, kimerizm

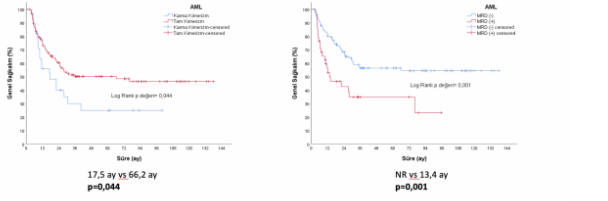
• **ALL Hastalarında AHKHN sonrası Kimerizm ve Akım Sitometri ile ÖKH Sonuçlarının Genel Sağkalım Üzerine Etkisi**



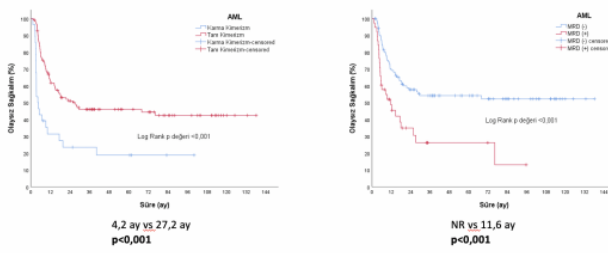
• **ALL Hastalarında AHKHN sonrası Kimerizm ve Akım Sitometri ile ÖKH Sonuçlarının Nüksüz Sağkalım Üzerine Etkisi**



• **AML Hastalarında AHKHN sonrası Kimerizm ve Akım Sitometri ile ÖKH Sonuçlarının Genel Sağkalım Üzerine Etkisi**



• **AML Hastalarında AHKHN sonrası Kimerizm ve Akım Sitometri ile ÖKH Sonuçlarının Nüksüz Sağkalım Üzerine Etkisi**



• **AHKHN Sonrası Akım Sitometri ile ÖKH İzlemi**

ÖKH Durumu	AML (n=186)		p değeri	ALL (n=78)		p değeri
	Nüks gelişen (%)	Nüks gelişmeyen (%)		Nüks gelişen (%)	Nüks gelişmeyen (%)	
28 gün, n=257	n=67	n=126	0,19	n=26	n=48	0,58
ÖKH negatif	48 (71,6)	93 (80,2)		14 (53,8)	29 (60,4)	
ÖKH pozitif	19 (28,4)	23 (19,8)		12 (46,2)	19 (39,6)	
3 ay, n=223	n=58	n=100	<0,001	n=24	n=41	0,050
ÖKH negatif	26 (44,8)	78 (78)		8 (33,3)	24 (58,5)	
ÖKH pozitif	32 (55,2)	22 (22)		16 (66,7)	17 (41,5)	
12 ay, n=122	n=35	n=51	<0,001	n=11	n=25	0,25
ÖKH negatif	16 (45,7)	46 (90,2)		6 (54,5)	19 (76)	
ÖKH pozitif	19 (54,3)	5 (9,8)		5 (45,5)	6 (24)	

• **AHKHN Sonrası Nüksü Öngörmeye Risk Faktörlerinin Karşılaştırılması**

AML Hastalarında Sonuç Nüksü	Tüm Değişkenli Analiz		Çık Değişkenli Analiz		p değeri	ALL Hastalarında AHKHN Sonrası Nüksü	Tüm Değişkenli Analiz		Çık Değişkenli Analiz		p değeri
	HR	p değeri	HR	p değeri			HR	p değeri	HR	p değeri	
	(NKS Gözet Analizi)		(NKS Gözet Analizi)				(NKS Gözet Analizi)		(NKS Gözet Analizi)		
Erkek cinsiyet	1,86 (1,14-3,05)	0,014	1,81 (0,89-3,68)	0,10		T-ALL tamir	1,67 (0,78-3,55)	0,19	3,54 (1,29-12,08)	0,018	
Yaş	1,00 (0,98-1,01)	0,67	0,99 (0,97-1,01)	0,35			Erkek cinsiyet	1,93 (0,78-4,78)	0,16	0,95 (0,26-3,54)	0,94
Kan grubu uyumsuzluğu	1,37 (0,84-2,21)	0,21	1,68 (0,79-3,55)	0,18		Yaş	1,01 (0,98-1,05)	0,52	1,04 (0,98-1,10)	0,16	
Nükleotid atıl hastalık	2,48 (1,51-4,08)	<0,001	3,47 (1,53-7,88)	0,003		Nükleotid atıl hastalık	3,24 (1,37-7,68)	0,008	1,73 (0,93-3,03)	0,14	
Yüksek risk	0,61 (0,36-1,05)	0,075	0,68 (0,31-1,48)	0,31		Yüksek risk	2,30 (0,68-7,74)	0,18	2,51 (0,31-20,74)	0,39	
ATD kullanımı	1,39 (0,86-2,24)	0,18	1,74 (0,79-3,82)	0,17		3. ay aygırlanma karma kimerizm	2,61 (0,87-6,36)	0,086	0,66 (0,15-2,94)	0,59	
NGS/NGS varlığı	0,51 (0,28-0,93)	0,028	0,72 (0,32-1,65)	0,44		3. ay akım sitometri ile ÖKH pozitifliği	1,73 (0,88-4,40)	0,25	2,38 (0,74-7,68)	0,15	
3. ay aygırlanma karma kimerizm	3,78 (2,28-6,48)	<0,001	2,47 (1,18-5,16)	0,029							
3. ay akım sitometri ile ÖKH pozitifliği	2,49 (1,43-5,04)	0,002	3,69 (1,84-7,41)	<0,001							

Notlar: AHKHN örneği hemopoetik kök hücreleri, ÖKH (Özetli Karma Hastalık, ATD) örneği gözetli, NGS/NGS örneği gözetli hemopoetik kök hücreleri.

■ **Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları**

SS-05 Referans Numarası: 577

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

Güldane Cengiz Seval¹, Işın Kuzu², Seher Yüksel², Hülya Yılmaz¹, Gül Yüksel¹, Gülşah Kaygusuz², Klara Dalva¹, Muhit Özcan¹, Meral Bektaş¹

¹Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı

²Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Bilim Dalı

Giriş: Tanıda veya nüksünde gelişen çoklu genetik değişimler multipl miyelom (MM) için sadece prognoz belirleyici değil aynı zamanda klonal evrim için de kanıt sağlayıcı değere sahiptir. Bu çalışmada; Yeni Nesil Dizilim (Next Generation Sequencing (NGS)) yöntemi ile nüks ve dirençli MM hastalarının mutasyonel profilinin araştırılması ve hedeflenen mutasyonu saptanan hastaların 'endikasyon dışı onay' sonucunda uygulanan klinik tedavi sonuçlarının sunulması amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod: Merkezimizde Kasım 2018 ve Mayıs 2022 tarihleri arasında MM tanısı ile takip edilen 30 hastada NGS çalışılmıştır. Plazma hücreleri kemik iliği örneğinden mikrobüncüklü ayırma kiti (EasySep™ Human CD138 marker (StemCell Technologies)) kullanılarak izole edilmiştir. DNA ise kemik iliği infiltrat hastalardan kemik iliği aspirasyonu yaymasından ve ekstramedüller tutulumu olan vakalarda ise FFPE doku örneklerinden, manyetik boncuk ile çoğaltılmış hücrelerden elde edilmiştir. NGS yöntemi, QIAseq hedeflenen DNA (12)-insan miyeloid neoplazma paneli (bütün ekzonları ve ekzon-intron bağlantılı 141 hedef gen) ile Illumina Miseq platformunda (USA) uygulanmıştır.

Sonuçlar: Yirmi sekiz çoklu sıra tedavi kullanmış ve iki yeni tanı miyelom hastasından 32 örnek çalışıldı. Ortalama 57 yaşında (aralık: 39-87 yaş) olan kadın/erkek: 12/18 hastaya ortalama 4 sıra (aralık: 1-13) miyelom tedavisi verilmişti. 141 gen içeren panelden 26 gende 59 mutasyon tespit edildi (Figür-1). Bu tekrarlayan genomik bozukluklar ve eşlik eden yanlış (mis-sense) protein kodlama değişiklikleri yeni tanı iki olgu dahil olmak üzere bütün hastalarda saptandı. RAS/MAPK gen yolağının mutasyonlarına en sık rastlanıldı. Sıcak nokta mutasyonu olarak KRAS'da kodon 61, NRAS'da kodon 61 ve 13 ayrıca BRAF'da kodon 600 tespit edildi. İki yeni tanı MM hastasının PTEN ve KRAS mutasyonlarını taşıdığı görüldü. Çalışmaya dahil edilen hastaların 12'sinde ekstramedüller hastalık (EMH) tespit edildi. EMH varlığına göre mutasyonlar karşılaştırıldığında; NRAS/KRAS (%50), BRAF (%68,3) ve TP53 (%50) olarak görüldü.

Tedaviler: Bütün bu sonuçlara dayanarak Sağlık Bakanlığı'ndan alınan endikasyon dışı onay ile Everolimus (PTEN mutasyonu için) (Hasta-1,11) veya Trametinib (KRAS mutasyonu için) (Hasta- 3,5,6,9) Pomalidomid (EvoPomDex) ± Daratumumab veya Tra-PomDex kombinasyonları kullanıldı. BRAF mutasyonu saptanan bir hasta ise vemurafenib ile tedavi edildi.

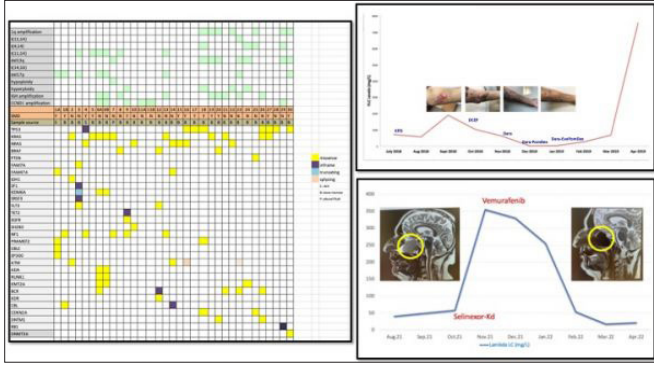
Hasta-1'in ilçte yaygın EMH, Dara-EvoPomDex kombinasyonu ile geriledi. Başlangıç lezyonlarının tümüyle kaybolduğu (Figür-2) ancak tedavinin birinci ayında ÇIKY'a ulaşabilen yanıt süresinin sadece iki ay olduğu görüldü. Daha sonra gelişen direnç ve yeni lezyonlara rağmen hasta EMH gelişimden sonra bir yıl yaşayabildi.

Hasta-5, plazma hücre lösemi, TraPomDex tedavisinin üçüncü ayında ÇIKY elde edildi fakat allojeneik kök hücre nakli sonrası hasta kaybedildi. Hasta-6'da da EMH mevcuttu ve yedinci basamak tedavi olarak TraPomDex

kullanıldı. TraPomDex tedavisine çok iyi yanıt veren hastada ishal, enfeksiyon ve pansitopeni en belirgin yan etkiler olarak görüldü. Hastanın biyokimyasal yanıtı geçici ÇIKY'ı, enfeksiyona bağlı tedaviye ara verildiği sırada yanıtını kaybetti. TraPomDex tedavisi başladıktan dört ay sonra hasta kaybedildi. Hasta-20'de vemurafenib tedavisi ile en iyi ÇIKY elde edildi ancak tedavinin 6. ayında EMH ile nüks gelişti.

Tartışma: Bizim deneyimiz beklenen yaşam süresinin 3 ayın altında olduğu monoklonal antikorlar dahil tüm seçenekleri tüketmiş olan hastalarda sürekli yanıt sağlanamasa da bir yıla uzayabilen yaşam süresi son derece umut verici görünmektedir. Tüm hastalarımızın takiplerinde tedavi direnci gelişmiş olması, tek mutant hedefin tek ilaçla hedeflenmesinin klonal evrimi engellenemeyeceğini göstermektedir. En son Vemurafenib kullanılan hastamızda da bu gözlenmiştir. Ancak Elnaggar ve ark.'nın da bunu fark ederek çok sayıda anti-BRAF tedaviyi başarıyla uygulaması gelecek için ümit vaad etmektedir.

Anahtar kelimeler: Multiple miyelom, yeni nesil dizilim analizi, trametinib, vemurafenib



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

SS-06

Referans Numarası: 86

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

Özgür Esim¹, Soner Yılmaz², İbrahim Eker³, Rıza Aytaç Çetinkaya⁴, Aytekin Ünlü⁵

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Eczacılık Fakültesi Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Bölge Kan Merkezi

³Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Bilim Dalı

⁴Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı

⁵Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı Harp Cerrahi Bilim Dalı

Giriş: Askeri ve sivil yaralanmalarda, endikasyon varlığında plazma transfüzyonunun olay yerinde ve hastane öncesinde yapılması, kanama kontrolü açısından çok daha başarılı sonuçlar sağlar. Dondurularak kurutulmuş plazma olarak da bilinen Liyofilize Plazma (LyP), oda sıcaklıklarında saklanabilen ve birkaç dakikalık rekonstitüsyon sonrasında transfüzyona hazır hale gelen toz halinde plazmadır. İlk olarak 2016 yılında başladığımız Türk Liyofilize Plazması (TRLyP) üretim çalışmalarımıza, TRLyP seri üretiminde kullanılabilecek ve uluslararası kalite standartlarına uygun etkin liyofilizasyon metodunu saptamak amacıyla devam edildi.

Yöntem: Çalışma, Sağlık Bakanlığı Kan Kurulu ve etik kurul onayı alınarak yapıldı. Gülhane Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bölge Kan Merkezi'nde 6 sağlıklı erkek gönüllünün her birinden, sıratlı kan tüplerine (Vacutainer®Becton Dickinson, East Rutherford, NJ, ABD) alınan 6'şar ml kan örneği 5000 rpm'de 5 dakika süre ile santrifüj (Nüve A.Ş., Ankara, Türkiye) işlemine tabi tutuldu. İşlem sonucu elde edilen 3'er ml'lik plazmaların faktör V, faktör VIII ve fibrinojen aktivite analiz edildi. Daha sonra plazmaların her biri, ayrı ayrı cam petri kaplarına alınarak, 18°C/dk hız ile -40 °C'de donduruldu. Ardından liyofilizasyon işlemine geçildi. Bu işlem için Christ Gamma 2-20 Liyofilizasyon cihazı (Almanya) kullanıldı. Cam petri kaplarındaki -40 °C'de dondurulmuş plazmalardan 3 tanesi +10°C'de, diğer 3 tanesi -20°C'de 0,05 mBar basınç altında 48 saat bekletildi. Elde edilen liyofilize plazmalar 15 gün boyunca oda sıcaklığında bekletildikten sonra, her biri 3 mL LyP elde edilecek kadar saf su ile rehidrate edildi. Liyofilize plazmanın rekonstitüsyonu 1 dakikadan kısa sürede gerçekleşti ve FV, FVIII ve Fibrinojen aktivitesi tekrar analiz edilerek, liyonzasyon

öncesindeki sonuçlarla karşılaştırıldı. Faktör aktivite analizleri Colting yöntemi ile STA Compact Max (Fransa) cihazında çalışıldı. Analiz sonuçları % aktivite olarak raporlandı. Çalışma DIAGNOSTICA STAGO TURKEY A.Ş. tarafından finanse edildi.

Sonuçlar: 2016 yılında geliştirdiğimiz ilk TRLyP üretim metodumuzla elde edilen liyofilize plazmaların faktör aktivite analizleri Tablo 1'de; 2022 yılında geliştirdiğimiz TRLyP üretim metodumuz ile elde edilen liyofilize plazmaların faktör aktivite analizleri Tablo 2'de; Fransız Liyofilize Plazması (FLyP) metodolojisi ile elde edilen liyofilize plazmaların faktör aktivite analizleri Tablo 3'de; LyP üretimiyle ilgili uluslararası kalite standartları ise Tablo 4'de verilmiştir. Sonuçlar 2022 yılında geliştirdiğimiz TRLyP üretim metodumuz ile elde edilen liyofilize plazmaların nihai ürün faktör aktivite analizleri, 2016 yılında geliştirdiğimiz ilk TRLyP üretim metodu sonuçlarına göre çok daha iyi olduğunu, bunun yanında Uluslararası LyP Üretim Kalite Standartlarını karşılamak ile kalmayıp, halen dünyada en yaygın olarak kullanılan liyofilize plazma formu olan FLyP'den daha iyi hemostaz sağlayabilecek faktör aktivite analizlerine sahip olduğunu ortaya koymuştur.

Tartışma: Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Hasta Kan Yönetimi Rehberi Kritik Kanama/Masif Transfüzyon Kılavuzu, masif transfüzyon gerektirebilecek kritik kanamalarda, kristalloid infüzyonun sınırlı kullanımını ve erken hemostatik resüsitasyonun sağlanmasını önermektedir. Bu amaçla hastane öncesi dönemde, olay yerinde kullanıma en uygun plazma formu, lojistik olarak buna en uygun olan LyP'dir. Fakat ülkemizde henüz üretilmemektedir ve kullanıma girememiştir. İlk plazma liyofilizasyon çalışmalarına başladığımız 2016 yılından bu yana, farklı metodolojiler deneyerek, etkinlik açısından çok başarılı ve konu ile ilgili güncel literatür bilgileri ile uyumlu bir standart plazma liyofilizasyon metodu oluşturmayı başardık. Bu metodun patent çalışmaları ve güvenilirlik çalışmalarının da tamamlanmasının ardından, öncelikle ülkemizde kullanılmak üzere TRLyP adı altında, "Türk Liyofilize Plazması" seri üretimine başlanmasını hedeflemekteyiz.

Anahtar kelimeler: Türk Liyofilize Plazması, Metod, Seri üretim

Kaynaklar

- Fernandez-Moure J, Maisha N, Lavik EB, Cannon JW. The Chemistry of Lyophilized Blood Products. Bioconjug Chem. 2018 Jul 18;29(7):2150-2160. doi: 10.1021/acs.bioconjugchem.8b00271. Epub 2018 Jun 13. PMID: 29791137; PMCID: PMC6986335.
- Chang R, Eastridge BJ, and Holcomb JB, Remote Damage Control Resuscitation in Austere Environments. Wilderness Environ Med, 2017. 28(25): p. S124-S134. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- Daban JL, et al., Freeze dried plasma: a French army specialty. Critical Care, 2010. 14(2): p. 412. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- Yılmaz Soner, Eker İbrahim, Çetinkaya Rıza Aytaç, Ercan Yenilmez, Ünlü Aytekin, Bektöre Bayhan, Atik Tuğba, Bayhan Turan, Şimşek Berkhan, Eser Burcu, Ertuğrul Yazıcı, Gürsel Orhan, Zeybek Nazif, Yılmaz Sebattin, Saraçlı Mehmet Ali, Avcı İsmail Yaşar (2016). A New Alternative For Prehospital Hemorrhagic Shock Resuscitation Lyophilized Plasma. XII th Annual Conference of Asian Association of Transfusion Medicine, IX th National Congress of Blood Bankig and Transfusion Centers of Turkey, 02-06 April 2016, Antalya/ TURKEY

Tablo 1. 2016 Yılında Geliştirdiğimiz İlk TRLyP Üretim Metodu Sonuçları

Faktör Aktivitelerinde Liyofilizasyona İncil Oluşan Değişiklik	2016 Yılında Geliştirdiğimiz İlk TRLyP Üretim Metodu
	0.3 mBar basınç altında 55 saat +10 °C'de primer kurutma; 0.03 mBar basınç altında 22 saat +15°C'de sekonder kurutma olmak üzere iki kurutma yapıldı
Faktör V	%91,88 azalma
Faktör VIII	%91,29 azalma
Fibrinojen	%48,8 azalma

Tablo 2. 2022 Yılında Geliştirdiğimiz En Son TRLyP Üretim Metodu Sonuçları

Faktör Aktivitelerinde Liyofilizasyona İncil Oluşan Değişiklik	2016 yılındaki İlk TRLyP Üretim Metodundan Bu Yana Devam Eden Çalışmalarımız Sonucunda, 2022 Yılında Geliştirdiğimiz En Son TRLyP Üretim Metodu
	0.05 mBar basınç altında 48 saat +10 °C'de tek kurutma
	0.05 mBar basınç altında 48 saat -20 °C'de tek kurutma
Faktör V	%10,57 azalma
Faktör VIII	%12,11 azalma
Fibrinojen	%1,58 artış

Tablo 3. Fransız Liyofilize Plazması (FLyP) Üretim Metodu Sonuçları

Faktör Aktivitelerinde Liyofilizasyona İkincil Oluşan Değişiklik	FLyP Üretim Metodu (Patentli olduğu için açıklanmıyor)
Faktör V	%40 azalma
Faktör VIII	%19,49 azalma
Fibrinojen	%0,1 artış

Tablo 4. Uluslararası Liyofilize Plazma Üretim Kalite Standartları

Faktör Aktivitelerinde Liyofilizasyona İkincil Oluşan Değişiklik	FLyP Üretim Metodu (Üretim Metodu ile İlgili Kabul Edilen Bir Standart Yok)
Faktör V	%10-25 azalma
Faktör VIII	%10-25 azalma
Fibrinojen	< % 5 azalma

■ Transfüzyon Tıbbı / Aferez / Hücre İşlenmesi

SS-07**Referans Numarası: 74****OTOLOG PERİFERİK KÖK HÜCRE TOPLANMASINDA SPECTRA OPTIA İLE AMICUS CİHAZLARININ KARŞILAŞTIRILMASI**Muzaffer Keklik¹, Serpil Baysal², Nizamettin Bektaş²¹Erciyes Üniversitesi, Hematoloji Departmanı, Kayseri²Erciyes Üniversitesi, Aferez Ünitesi, Kayseri

Giriş ve Amaç: Ototolog periferik kök hücre toplanması (PKHT) sürecinde kullanılan aferez cihazlarının etkinliği konusunda çalışmalar süregelmektedir. Standart yöntem olarak kullanılan mononükleer hücre toplanması (MNC) protokolünde döngüsel şekilde hücreler toplanırken, 2010'lu yıllarda, Spectra Optia cihazı ile sürekli mononükleer hücre toplanması (cMNC) şeklinde sürekli akım ile hücre toplanması mümkün olmuştur. Bu çalışmada, Amicus (MNC) ile Spectra Optia (cMNC) cihazlarının otolog PKHT işlemindeki etkinliğinin karşılaştırılması amaçlanmıştır. İkincil olarak da sözkonusu cihazlarda aferez öncesi periferik kan lökosit sayısı ile PKHT etkinliğinin muhtemel ilişkisinin araştırılması planlanmıştır.

Materyal ve Metod: Erciyes Üniversitesi Aferez Ünitesi'nde 2015-2021 yılları arasında yapılan 262 PKHT verisi geriye dönük olarak incelenmiştir. Demografik ve klinik özellikler ile mobilizasyon rejimleri yanısıra işlem süresi, işlenen kan hacmi, kullanılan asit-sitrat-dekstrozu (ACD) miktarı, işlem öncesi periferik kan CD34+ hücre ve lökosit sayısı gibi aferez göstergeleri ile toplanan ürüne ait özellikler kaydedilmiştir. Mobilizasyon sürecinde uygulanan rejim sonrası lökosit sayısı $\geq 2 \times 10^9$ /L olduktan sonra günlük olarak ölçülen periferik kan CD34+ hücre miktarı $\geq 10/\mu\text{L}$ ulaştığında aferez işlemi başlatılmıştır. Hedef CD34+ kök hücre miktarı bir OKİT için $\geq 3 \times 10^6$ hücre/kg olarak belirlenmiştir.

CD34+ kök hücre toplama etkinliği (CE2 %) ile aferez öncesi CD34+ hücre yüzdesi, literatüre göre hesaplanmıştır:

$\text{CE2 \%} = \frac{\text{üründeki CD34+ hücre sayısı} / \mu\text{L} \times \text{ürün hacmi} / \text{işlem öncesi CD34+ hücre sayısı} \times \text{toplama işlenen kan hacmi}}{100}$

$\text{İşlem öncesi CD34+ hücre \%} = \frac{\text{işlem öncesi CD34+ hücre sayısı} / \mu\text{L} / \text{işlem öncesi lökosit sayısı} \times 10}{100}$

İki cihaz için aferez öncesi lökosit sayılarına göre 4 alt grup oluşturularak ($<5 \times 10^9$ /L, $5-10 \times 10^9$ /L, $10-15 \times 10^9$ /L ve $>15 \times 10^9$), CE2 oranları hesaplanmıştır.

Bulgular: Toplam 128 işlemde Spectra Optia, 134'ünde de Amicus kullanılmıştı. Gruplar arasında yaş, cinsiyet, tanı, vücut ağırlığı ve mobilizasyon rejimi bakımından anlamlı fark mevcut değildi (Tablo 1). Söz konusu işlemler hastalarca iyi tolere edilmiş olup, herhangi bir ciddi yan etki görülmemiştir. İşlem süresi ve işlenen kan hacmi Amicus grubunda anlamlı şekilde fazla bulundu (Tablo 2). Kullanılan ACD, aferez öncesi CD34 + hücre sayısı ve CE2 oranı bakımından gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı. Aferez öncesi lökosit sayısı, ürün hacmi ve üründeki lökosit sayısı Amicus grubunda

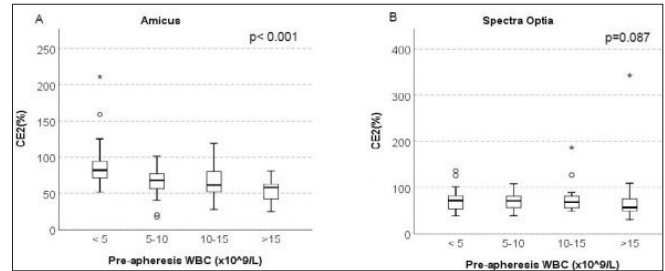
düşük bulundu. Toplanan üründeki CD34+ hücre sayısı ile ürün hematokrit (HTC) oranı Amicus grubunda yüksek iken, üründeki PLT ise Spectra Optia grubunda yüksek bulundu. Amicus grubunda, aferez öncesi periferik kan lökosit sayısı $<5 \times 10^9$ /L olanlarda CE2 oranının, $5-10 \times 10^9$ /L, $10-15 \times 10^9$ /L ve $>15 \times 10^9$ /L olanlara kıyasla yüksek olduğu tespit edildi (Figür 1). Spectra Optia grubunda ise herhangi bir anlamlı fark tespit edilmedi.

Sonuç: İki cihazla da gayet etkin ve güvenli şekilde otolog kök hücre toplandığı, Amicus'un düşük aferez öncesi lökosit sayılarında da yüksek oranda CE2% sağladığı tespit edildi. MNC programında ürünler, döngüler şeklinde işleme alınmaktadır, her döngü arası mola gerektiğinden, işlem süresinin uzun olması beklenen bir durumdur. Her döngüde işlenen kan hacmi yüksek olduğundan dolayı alınan ürün daha konsantre olur ve sonuç olarak ürün hacmi düşük bulunabilir. Üründeki CD34+ kök hücre sayısının Amicus grubunda daha fazla olmasının da, bu grupta aferez öncesi CD34+ yüzdesinin yüksek olmasına bağlı olduğunu düşünmekteyiz. Çünkü, aferez öncesi CD34+ hücre yüzdesinin belirlenmesinde, aferez öncesi lökosit sayısı önemli olup, Amicus grubunda lökosit değerinin düşük olması, üründeki CD34+ hücre miktarının artmasına sebep olmuştur. Çalışmamızın otolog PKHT'da Spectra Optia ve Amicus cihazlarının aferez öncesi lökosit sayısına göre CE2 oranının değerlendirildiği ilk çalışma olduğunu ve gözlemlerimizin literatüre katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: Aferez, Amicus, Periferik kök hücre toplanması, Spectra Optia

Kaynaklar

- Parrondo, R.D., et al., Autologous Stem-Cell Transplantation for Multiple Myeloma in the Era of Novel Therapies. JCO Oncol Pract, 2020. 16(2): p. 56-66.
- Zahid, U., et al., A Review of Autologous Stem Cell Transplantation in Lymphoma. Curr Hematol Malig Rep, 2017. 12(3): p. 217-226.
- Adorno, G., et al., Collection of peripheral progenitor cells: a comparison between Amicus and Cobe-Spectra blood cell separators. Transfus Apher Sci, 2004. 30(2): p. 131-6.
- Bachier, C., et al., High white blood cell concentration in the peripheral blood stem cell product can induce seizures during infusion of autologous peripheral blood stem cells. Biol Blood Marrow Transplant, 2012. 18(7): p. 1055-60.
- Solmaz, S., et al., A Comparison of Fresenius Com.Tec Cell and Spectra Optia Cell Separators for Autologous and Allogeneic Stem Cell Collections: Single Center Experience. Indian J Hematol Blood Transfus, 2018. 34(4): p. 677-683.
- Punzel, M., et al., Evolution of MNC and lymphocyte collection settings employing different Spectra Optia(®) Leukapheresis systems. Vox Sang, 2017. 112(6): p. 586-594.
- Moog, R., Comparison of two continuous-flow systems for the collection of peripheral progenitor cells. Stem Cells Dev, 2004. 13(4): p. 357-61.

**Resim 1.** Cihazlarda aferez öncesi lökosit sayısına göre CD34+ CE2 oranları. A, Amicus ve B, Spectra Optia.

Tablo 1. Hastaların demografik ve klinik özellikleri

Parametre	Spectra Optia (n=128)	Amicus (n=134)	p
Yaş (yıl)#	54.5 (17-76)	53 (19-81)	0.689
Cinsiyet (n, %)			0.469
Erkek	78 (60.9)	80 (59.7)	
Kadın	50 (39.1)	54 (40.3)	
Ağırlık (kg)#	77 (48 – 142)	75 (50 – 110)	0.211
Tanı (n, %)			0.413
Multipl myelom	74 (57.8)	63 (47)	
Non-Hodgkin lenfoma	36 (28.1)	41 (30.6)	
Hodgkin lenfoma	12 (9.4)	26 (19.4)	
Diğer	6 (4.7)	4 (3)	
Mobilizasyon rejimi (n, %)			0.081
Kemoterapi + mobilizasyon ajanları	76(59.4)	98 (73.1)	
Sadece mobilizasyon ajanları	52(40.6)	36 (26.9)	
# ortalanca (aralık)			

Tablo 2. Aferez göstergeleri ve toplama sonuçları

Parametre	Spectra Optia (n=128)	Amicus (n=134)	p
İşlem süresi (dk) #	303.88± 65.54	323.46± 64.96	0.016*
İşlenen kan hacmi (mL) #	15016.09± 3813.37	16388.56± 3393.22	0.002*
ACD miktarı (mL) #	1283.88± 331	1245.08± 289.86	0.313
Aferez öncesi lökosit (x10 ⁹ /L) π	14.63(1.84- 85.90)	6.61 (1.47-77)	<0.001*
Aferez öncesi CD34+ hücre (/μL) π	60 (5-973)	65 (12- 600)	0.377
Ürün hacmi (mL) π	218 (36-792)	160 (64-400)	<0.001*
Ürün lökosit (x10 ⁹ /L) π	202.73 (25.79-656.48)	181.60 (2.63-372.07)	0.004*
Ürün CD34+ hücre (/μL) π	2450 (333-50131)	4491 (552-65343)	<0.001*
Ürün PLT (x10 ⁹ /L) π	1088.50 (32-4979)	379 (24-1838)	<0.001*
Ürün HTC (%)π	4.15 (1-15.7)	8.15 (1-19)	<0.001*
CE2 (%)π	65.06 (30.15-343.21)	68.24 (17.37-211.08)	0.070

ACD, asit sitrat dekstroz; PLT, platelet; HTC, hematokrit; CE2, toplama etkinliği #ortalama ±standard deviasyon nortanca (aralık) *istatistiksel olarak anlamlı

■ Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi

SS-08 Referans Numarası: 414

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

Rafiye Çiftçiler¹, Özgür Balasar², Hilal Akbaş³

¹Konya Şehir Hastanesi, Erişkin Hematoloji

²Konya Şehir Hastanesi, Tıbbi Genetik

³Konya Şehir Hastanesi, Pediatrik Hematoloji

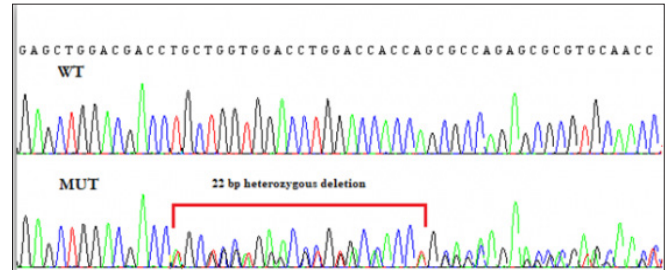
Giriş ve Amaç: Miyozin ağır zincir 9 (MYH9) geni ile ilişkili hastalıklar, 22q12.3-13.1 kromozomal bölgesinde lokalize olan ve kas dışı miyozin ağır zincir IIA'yı (NMMHCIIA) kodlayan 41 ekzondan oluşan MYH9 genindeki mutasyonlar sonucu oluşur. MYH9 ilişkili hastalıklar, hastalarda makrotrombositopeni ve döhle cisimciği benzeri sitoplazmik granülosit inklüzyon cisimcikleriyle karakterize bir grup otozomal dominant bozukluğu temsil etmektedir. Zamanla, bu tür kalıtsal bozuklukları olan hastaların çoğunda sensörinöral işitme kaybı, presenil katarakt, son dönem böbrek hastalığı, karaciğer enzimlerinde kronik yükselme gibi konjenital olmayan ekstremitolojik belirtiler gelişir. Ayrıntılı kişisel ve aile öyküsü göz ardı edilirse, oldukça nadir görülen MYH9 ilişkili hastalıklar, kolayca idiopatik trombositopenik purpura (ITP) olarak yanlış teşhis edilebilir. Bu çalışmanın amacı trombositopeni ile başvuran ve MYH9 geninde literatürde daha önce bildirilmemiş patojenik varyant tespit edilen bir aileyi sunmayı amaçladık.

Bulgular: 25 yaşında kadın hasta burun operasyonu öncesi trombosit düşüklüğü nedeni ile hematoloji polikliniğine yönlendirilmiş. Hastanın başvurusunda aktif şikayeti yoktu. Hastanın trombositopenisine yönelik

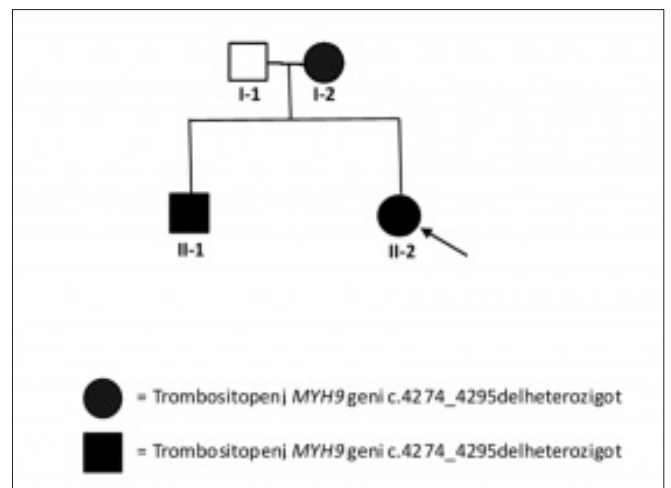
yapılan tetkiklerde; ölçülemediği ortalama trombosit hacmi ile birlikte trombosit sayısı $56 \times 10^9/L$ saptandı. Periferik yaymasında hemoglobin boyutuna yakın dev trombositler izlendi. Hastanın von Willebrand faktör profili normaldi. Aile öyküsünde erkek kardeşinde ve annesinde de trombositopeni öyküsü olduğu öğrenildi. Periferik yayma bulguları ve aile öyküsü olması nedeni ile hastadan periferik kan hücrelerinden genomik DNA izole edilerek MYH9 geni dizi analizi planlandı. Genomik DNA örneği elde edildikten sonra, Yeni Nesil Dizileme Yöntemi (Illumina-MISEQ, San Diego, CA, ABD) ile dizi analizi uygulandı ve MYH9 geninde (NM_002473.6, c. 4274_4295del, s.Leu1425Argfs*79) daha önce bildirilmemiş novel heterozigot patojenik bir varyant tespit edildi. MYH9 geninin 31. ekzonunda saptanan 22 bazlık delesyon nonsense mutasyona neden olmaktaydı. Varyantı yorumlamak için çeşitli veri tabanları ve in-siliko tahmin araçları (Franklin, Mutation taster, Varsome, vb.) kullanıldı. American College of Medical Genetics (ACMG) kriterlerine göre patojenik bir varyant olarak değerlendirildi. Aile üyelerine genomik DNA üzerinde spesifik primerler ile polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) uygulandı. Elde edilen PZR ürünü, ABI 3500 Genetik Analizöründe dizi analizi gerçekleştirilerek değerlendirildi. Benzer klinik bulgulara sahip anne ve erkek kardeşinde de patojenik varyant heterozigot olarak saptandı. Patojenik varyantın annesinden kalıtıldığı tespit edildi. Aile bireyleri böbrek yetmezliği, görme bozuklukları ve işitme kaybı taraması açısından ilgili bölümlere konsülte edildi. Bunlarla ilgili ilgili bölümlerde aile bireylerinde patoloji saptanmadı. Aile bireyleri poliklinik takibine alındı.

Tartışma ve Sonuç: MYH9 ilişkili hastalıklar nadir görülmektedir, çünkü hafif formlar tesadüfen tespit edilirken, şiddetli formlar sıklıkla yanlış teşhis edilebilmektedir. Çoğunluğu ITP olarak kabul edildiği için hastalığın gerçek prevalans bilinmemektedir. MYH9 ilişkili hastalıklar konjenital bozukluklar olarak karakterize edilir, ancak anormal kanamanın başlangıcı genellikle çocukluk döneminde olur. Yıllar içinde çoğu hastada hematolojik olmayan bozukluklar gelişir ve farklı belirtilerin değişken ifadeleri ortaya çıkabilir. Özellikle, aynı ailenin üyeleri farklı yaşlarda farklı fenotiplere sahip olabilir. Tanı, trombositopeni ($<100 \times 10^9/L$), yüksek MPV varlığı, dev trombositler, granülositlerde döhle cisimlerinin varlığı veya bir heterozigot MYH9 mutasyonunun tanımlanması ile konulabilir. Bu vaka sunumunda MYH9 heterozigot gen mutasyonu olan ve trombositopeni ile prezente olan bir aile bildirdik. Bildirdiğimiz bu aile bireylerinde (I-2, II-1 ve II-2) MYH9 geninde literatürde daha önce bildirilmemiş yeni bir patojenik varyant tespit edildi.

Anahtar kelimeler: MYH9 geni, trombositopeni, döhle cisimciği



Sanger sekans yöntemi ile wild tip (yukarıda) ve mutant (aşağıda) DNA dizileri doğrulandı. Hastalarda (I-2, II-1 ve II-2) MYH9 geninin 31. ekzonunda yer alan heterozigot novel 22 bp'lik delesyon (c.4274_4295del) tespit edildi.



MYH9 gen mutasyonuna sahip vakanın aile ağacı

■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

SS-09

Referans Numarası: 422

MULTİPL MİYELOM VE OBEZİTE: LEPTİN GEN POLİMORFİZMLERİ NE KADAR ETKİLİ?İstemi Serin¹, Tahir Alper Cinli¹, Burçak Demir¹, Yasemin Oyacı², Sacide Pehlivan², Mustafa Pehlivan³, Osman Yokuş¹¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği²İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı³Gaziantep Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı

Giriş: Multipl miyelom (MM), monoklonal hafif ve ağır zincirlerin aşırı üretimine neden olan, plazma hücrelerinin malign bir hastalığıdır. Yüksek doz kemoterapiyi takiben otolog kök hücre transplantasyonu (OKHT), MM tanısı alan uygun hastalar için tercih edilen standart tedavidir. MM'de epigenetik

Leptin esas olarak yağ dokusundan üretilir ve dolaşıma salınır. Dolaşımdaki leptin seviyeleri, yağ dokusu boyutunu pozitif olarak yansıtır ve kranyal geri bildirim yapar. Leptin ekspresyonu ve dolaşımdaki seviyeler sirkadiyen dalgalanmalar gösterir ve ayrıca beslenme durumu ile değişir. İnsanlardaki leptin geni, kromozom 7q31.3'da lokalizedir ve iki intronla ayrılmış üç ekzondan oluşur. Leptin gen varyantları ile obezite riski arasındaki ilişki üzerine çok sayıda çalışma yapılmıştır. İncelenen varyantlar arasında, leptin geninde tanımlanan ortak bir tek nükleotid polimorfizmi (LEP -2548 G/A polimorfizmi, rs7799039) en çok çalışılanıdır.

Leptin metabolik etkilerini kendisine özgü reseptörleri aracılığıyla gerçekleştirir. Dolaşımdaki leptin, beyindeki leptin reseptörüne (LEPR) bağlanır ve bu reseptör, beslenmeyi engelleyen ve kalori harcanmasını teşvik eden sinyal yollarını aktive eder. Leptin reseptörü (LEPR, Ob-R olarak da bilinir) geni 1p31'de bulunur.

Çalışmamız, leptin (-2548 G/A, rs7799039) ve LEPR (-668 A/G, rs1137101), gen polimorfizmlerinin MM hastalarındaki rolünü ortaya koymak amacıyla yapıldı.

Materyal ve metod: Çalışmaya kliniğimizde Ocak 2010- Ocak 2022 arasında tanı alan ve tedavi gören MM tanılı hastalar dahil edildi.

Sonuçlar: Çalışmamıza toplam 300 MM tanılı hasta ile, sağlıklı kontrol grubu oluşturmak amacıyla 170 hasta dahil edildi. Leptin ve LEPR gen polimorfizmlerinin hastalık duyarlılığına olan etkisini araştırmak amacıyla yapılan istatistik analizde, leptin geni GA ve AA genotipleri hasta grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu (p=0,040, p=0,001, sırasıyla). LEPR genotipleri ise hastalık duyarlılığı açısından anlamlı ilişkili değildi. Yapılan sağkalım analizinde ise, LEPR GG genotipine sahip olan hastaların progresyonsuz sağkalımları anlamlı olarak daha kısa bulundu, genel sağkalıma etki gösterilemedi. LEPR GG genotipine sahip hastaların progresyonsuz sağkalımları, diğer gruba göre 2,02 kat daha kısa idi (RR: 2,017; CI: 1,191-3,418, P=0,009).

Tartışma ve sonuç: Literatür verileri leptin (-2548 G/A, rs7799039) geni GA ve AA genotiplerinin düşük leptin düzeyi ve obezite ile ilişkisini ortaya koymakta olup, benzer şekilde LEPR GG genotipinin de düşük reseptör transkripsiyonu ve obezite ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Verilerimiz, MM grubunda ilk kez obezite ilişkili genotiplerin hem hastalık duyarlılığı hem de sağkalım ile ilişkisini ortaya koymaktadır.

Anahtar kelimeler: Multipl miyelom, leptin, polimorfizm, epigenetik, sağkalım

Kaynaklar

Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2020 update on diagnosis, risk-stratification and management [published correction appears in Am J Hematol. 2020 Nov;95(11):1444]. Am J Hematol. 2020;95(5):548-567. doi:10.1002/ajh.25791

Schwartz MW, Peskind E, Raskind M, Boyko EJ, Porte D Jr. Cerebrospinal fluid leptin levels: relationship to plasma levels and to adiposity in humans. Nat Med. 1996; 2(5):589-593.

Frederich RC, Hamann A, Anderson S, Lollmann B, Lowell BB, Flier JS. Leptin levels reflect body lipid content in mice: evidence for diet-induced resistance to leptin action. Nat Med. 1995; 1(12): 1311-1314.

Saladin R, De Vos P, Guerre-Millo M, Leturque A, Girard J, Staels B, Auwerx J. Transient increase in obese gene expression after food intake or insulin administration. Nature. 1995 Oct 12;377(6549):527-9.

Tablo 2. Leptin (-2548 G/A, rs7799039) ve LEPR (-668 A/G, rs1137101) gen varyantları ile hastalık duyarlılığı ilişkisi

	Genotip	MM	Sağlıklı Kontrol	OR	95% CI	p
		n=170 (%)	n=170 (%)	Exp(B)		
Leptin -668 A/G	AA	146 (48,7)	112 (65,9)	1,189*	0,608-2,327*	0,613*
	AG	128 (42,7)	41 (24,1)	0,493*	0,241-1,007*	0,052*
	GG	26 (8,6)	17 (10)	0,818*	0,428-1,563*	0,614*
Leptin -2548 G/A	AA	70 (23,3)	24 (14,1)	0,399*	0,228-0,699*	0,001*
	GA	135 (45)	68 (40)	0,644*	0,422-0,981*	0,040*
	GG	95 (31,7)	78 (45,9)	0,505*	0,342-0,746*	0,001*

*n=300, *OR (95%CI) was adjusted by age and sex, *Fisher's Exact Test.

Tablo 3. Sağ kalım analizleri

		N	PFS Medyan Ay*	Log Rank p- value	OS Medyan Ay*	Log Rank p-value
		300	53*		100*	
Cinsiyet	Kadın / Erkek	131/179	74 / 42	0,011	111/90	0,028
Yaş	<65 / ≥65	218/80	54 / 49	0,751	99/74	0,015
Evre (Salmon-Durie)	I	56	29		87	
	II	35	22		90	
	III	184	54	0,177	100	0,679
	A/B	227/48	52 / 65	0,924	100 / 83	0,498
IPI (ISS)	I	104	69		111	
	II	65	42		105	
	III	106	52	0,297	78	0,021
ECOG	≤ 1 / >1	224/50	54 / 33	0,070	99 / 71	0,066
CRP (mg/L)	<5 / ≥ 5	142/132	64 / 34	0,002	111 / 76	0,009
İlk sıra tedavi	VCD, OKHN ± LD	196	74		105	
	VCD ± LD	104	53	0,328	77	0,001
Leptin 668 A/G	AA	146	53		105	
	AG	128	64		83	
	GG	26	34	0,048	67	0,219
Leptin 668 A/G	AA/AG	274	56		100	
	GG	26	34	0,014	67	0,308
Leptin 2548 G/A	AA	70	53		111	
	GA	135	53		100	
	GG	95	53	0,835	108	0,715
IPI: Uluslararası prognostik indeks, CRP: C-reaktif protein, LDH: Laktat dehidrogenaz, VCD: Bortezomib, siklofosfamid, deksametazon, OKHN: Otolog kök hücre nakli, LD: Lenalidomid, deksametazon, OS: Genel sağkalım, overall survival, PFS: Progresyonsuz sağkalım, progression free survival						
* = medyan						

IPI: Uluslararası prognostik indeks, CRP: C-reaktif protein, LDH: Laktat dehidrogenaz, VCD: Bortezomib, siklofosfamid, deksametazon, OKHN: Otolog kök hücre nakli, LD: Lenalidomid, deksametazon, OS: Genel sağkalım, overall survival, PFS: Progresyonsuz sağkalım, progression free survival

* = medyan

Tablo 4. Çok değişkenli analiz (Cox proportional hazard model backward)

	Exp (B) Relative risk	OS %95 CI	p	Exp (B) Relative risk	PFS %95 CI	p
Yaş <65 / ≥65	1,218	0,699-2,127	0,487			
Cinsiyet	1,600	0,068-2,645	0,067	1,866	1,272-2,738	0,001
IPI I/II-III	1,871	1,063-3,292	0,030			
CRP <5 / ≥ 5	2,043	1,246-3,351	0,005	1,918	1,319-2,791	0,001
ECOG ≤ 1 / >1				1,571	0,989-2,498	0,056
İlk sıra tedavi OKHN +/-	2,526	1,562-4,85	0,001			
Leptin 668 A/G+GG				2,017	1,191-3,418	0,009

IPI: Uluslararası prognostik indeks, CRP: C-reaktif protein, OKHN: Otolog kök hücre nakli

Tablo 1. Klinik ve demografik veriler, hasta dağılımı, sağ kalım

		MM medyan	n* (%)	Kontrol n* (%)
Yaş		58 (29-84)		56 (29-78)
Cinsiyet	Kadın/Erkek		131/169 (43/57)	87/83 (51/49)
Ig subtipleri	K/A		180/93 (70/30)	
	G/A		159/47 (60/18)	
Evre (Salmon-Durie)	Hafif zincir I-II		58 (22) 56/35 (20/13)	
	III		184 (67)	
	A/B		227/48 (82/18)	
IPI	I		101 (37)	
	II/III		65/106 (24/39)	
ECOG	>1		50/224 (18)	
Hemoglobin	gr/dL	10.7 (5.8-16.1)		
Lökosit	mm ³	6770 (2000-54560)		
Trombosit	10 ³ /mm ³	203 (69-788)		
C-reaktive protein	mg/dL	3.5 (2,1-352)		
LDH	IU/L	195 (52-1037)		
B2-mikroglobulin	mg/L	4.4 (0,4-48,1)		
Albumin	gr/L	3.7 (1,1-5,1)		
Tedavi	VCD, OKHN±LD VCD ± LD		196 (73) 104 (27)	
OS		100 ay		
PFS		53 ay		
Mortalite			73 (24,3)	
Ortalama takip (ay)		32 (1,4-147)		

n* = 300; n* = 170; MM: Multipl miyelom, IPI: Uluslararası prognostik indeks, LDH: Laktat dehidrogenaz, VCD: Bortezomib, siklofosfamid, deksametazon, OKHN: Ototolog kök hücre nakli, LD: Lenalidomid, deksametazon, OS: Genel sağ kalım, overall survival, PFS: Progresyonsuz sağ kalım, progression free survival
* = medyan

■ Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

SS-10 Referans Numarası: 164

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

Merve Ordu^{1,2}, Yücel Erbilgin¹, Umur Yılmaz³, Ahmet Emre Eşkazan³, Didem Altındirek^{1,2}, Sibel Uğur İşeri¹, Özden Hatırnaz Ng⁴, Uğur Özbek⁴, Teoman Soysal³, Müge Sayitoğlu¹

¹Istanbul Üniversitesi, Aziz Sancair Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, Genetik Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

²Istanbul Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, Türkiye

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

⁴Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Temel Tıp Bilimleri Bölümü, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

t(9;22)(q34;q11) kırık bölgesinin genomik pozisyonuna bağlı olarak, BCR::ABL1 füzyonları bir çok farklı izoformda ortaya çıkabilmektedir. Kronik miyeloid lösemi (KML) hastalarında görülen farklı BCR::ABL1 transkriptlerinin hastalığın tanı, tedavi, seyri, direnç/toksisite ve nüks gibi durumların değerlendirilmesinde etkili olduğunu gösteren bulgular mevcuttur. Bu çalışmada KML hastalarında sekiz farklı füzyon (ve atipik kırıklar), hastaların ilk geliş ve direnç zamanı örneklerinde taranmış ve hastalığın seyri ile kırık tipleri arasındaki ilişkinin tanımlanması hedeflenmiştir.

KML tanısı ile takip edilen ve BCR::ABL1 pozitif olduğu bilinen hastaların farklı zamanlarına [tanı/takip (n=111) ve direnç (n=71)] ait 182 örnekten geriye dönük olarak RNA izolasyonu yapılmıştır. KML hastalarının tanı zamanı yaş ortalaması 44,8±14,5 yıl, ortalama takip süresi 115,1±55,8 ay, E:K oranı 1,5:1 dir. KML hastalarından ikisi akselere faz ve bir hasta da blastik fazdadır. p190 (e1a2, e1a3), p210 (e13a2, e14a2, e13a3, e14a3) ve p230 (e19a2, e19a3) RT-PCR yöntemiyle tanımlanmıştır. Tespit edilen atipik kırıklar Sanger dizi analizi ile tanımlanmıştır. K562, KCL22 AR230 hücre hatları ve p190(e1a2) plazmidi pozitif kontrol olarak kullanılmıştır.

KML hastaları sık görülen kırık tipi açısından değerlendirildiğinde e14a2 füzyonu daha sık (e13a2 %35,1 ve e14a2 %48,6) bulunmuştur. Hastaların %15,3'ünde e14a2/e13a2 füzyonunu birlikte ifade edilmektedir. Kırık tiplerinin dağılımı, cinsiyetlere göre farklılık göstermemektedir (e14a2 kadın vs erkek p=0.32 ve e13a2 kadın vs erkek p=0.96). Hastaların ilk geliş örneklerinde p190 ve p230 füzyonları tespit edilmemiş ve genel olarak p210 füzyonlarının anlatımı tespit edilmiştir (Şekil 1A-1B). Direnç zamanı örneklerinde ise belirgin bir şekilde farklı transkriptlerin birlikte anlatıma girdiği (e14a2/

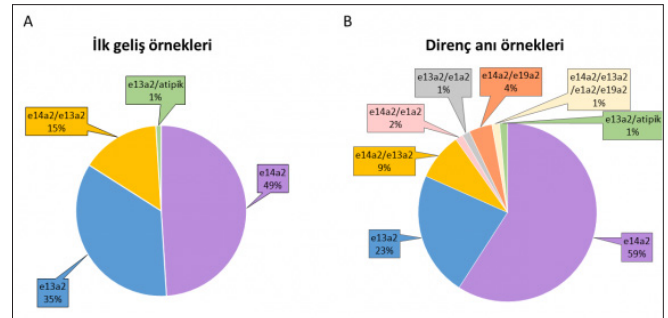
e13a2 %8,4, e14a2/e1a2 %1,4 e13a2/e1a2 %1,4, e14a2/e19a2 %4,2, e14a2/e13a2/e1a2/e19a2 %1,4 ve e13a2/e18a2 %1,4) gözlenmiştir. e14a2/e19a2 transkripti direnç örneklerinde anlamlı olarak anlatıma girmektedir (p=0.02). e13a2 füzyonuna sahip bir hastada atipik kırık bölgesi tanımlanırken (e13a2ins), bir diğer hastada e13a2 füzyonu ile birlikte nadir kırık tiplerinden olan e18a2 füzyonu saptanmıştır. Direnç zamanı örneklerinde transkript dağılımları açısından, ABL1 gen mutasyonu taşıyan ve taşımayan örnekler arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. BCR::ABL1 düzeyleri uluslararası skala göre takip edilen iki hastada (#28 K/37y, #78 E/77y), e14a2 transkripti hem ilk geliş anında hem de tedavi yanıtının kaybolduğu örneklerde ifade edilirken, ilk geliş anında tespit edilmeyen diğer transkriptler e1a2/ e19a2, tedavi yanıtı sırasında anlatıma girmiştir (Şekil 2A ve 2B).

Literatürde direnç zamanı örnekleri ile tedavi yanıtının değerlendirildiği tek bir çalışma bulunmaktadır. Sadece e14a2 ve e13a2 transkriptlerinin incelendiği bu çalışmada nadir/atipik kırıklar çalışmaya dahil edilmemiştir. Bu çalışmanın en özgün kısmı dirençli KML hastalarında ve takip örneklerinde belirlenen tüm transkriptler ve klinik yansımalarının incelenmesidir. İlk geliş örnekleri direnç anı örnekleri ile karşılaştırıldığında; ilk geliş örneklerinde e13a2 ve e14a2/e13a2 füzyonlarının sıklığının direnç anında azaldığı, e14a2 füzyonunun sıklığının ise arttığı, nadir/atipik füzyonların ortaya çıktığı ve çok farklı kırık tiplerinin birlikte ifade edildiği görülmektedir. Bu durumun, KML hastalarında farklı hedef gen ve biyolojik mekanizmaları tetikleyerek direnç ve düşük tedavi yanıtına neden olduğunu düşündürmektedir. İlk geliş örneklerinde rastlanmazken, direnç zamanı örneklerinde p190, p230 ve atipik transkriptlerin varlığı, bu transkriptlerin tedaviye düşük yanıt ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

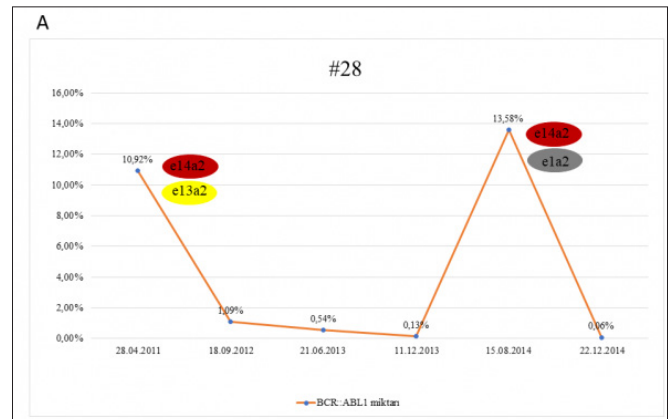
Anahtar kelimeler: Kronik miyeloid lösemi, Philadelphia kromozomu, BCR::ABL1 füzyonları, Ters transkriptaz PZR

Kaynaklar

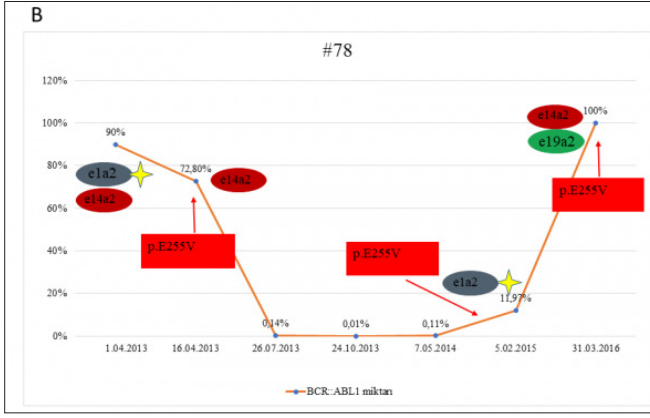
- Chen K, Ruan Y, Tian K, Xiong P, Xia N, Li J, et al. Impact of BCR-ABL1 Transcript Type on Outcome in Chronic Myeloid Leukemia Patients Treated With Tyrosine Kinase Inhibitors: A Pairwise and Bayesian Network Meta-Analysis. *Front Oncol.* 2022;12:841546.
- Marce S, Xicoy B, Garcia O, Cabezon M, Estrada N, Velez P, et al. Impact of BCR-ABL1 Transcript Type on Response, Treatment-Free Remission Rate and Survival in Chronic Myeloid Leukemia Patients Treated with Imatinib. *J Clin Med.* 2021;10(14).
- Sailaja Kagita TKM, Leela Digumarti, Sadasivudu Gundeti, Raghunadharao Digumarti. Assessment of BCR-ABL1 Fusion Transcripts and Their Association with Response to Imatinib Treatment in Chronic Myeloid Leukemia Patients. *Indian Journal of Medical and Pediatric Oncology.* 2018(04:425-558).
- Qin YZ, Jiang Q, Jiang H, Lai YY, Shi HX, Chen WM, et al. Prevalence and outcomes of uncommon BCR-ABL1 fusion transcripts in patients with chronic myeloid leukaemia: data from a single centre. *Br J Haematol.* 2018;182(5):693-700.



Şekil 1. İlk geliş ve direnç zamanı örneklerinin karşılaştırılması



Şekil 2A. #28 nolu dirençli örneğin takiplerinde değişen BCR::ABL1 kırık tipi anlatımları



Şekil 2B. #78 nolu dirençli örneğin takiplerinde değişen BCR:ABL1 kırk tipi anlatımları

■ Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

SS-11 Referans Numarası: 399

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

Zehra Narlı Özdemir¹, Yıldız İpek², Rafiye Çiftçiler³, Püsem Patır⁴, Vildan Gürsoy⁵, Esra Yıldızhan⁶, Serkan Güven⁷, Deniz Özmen⁸, Mehmet Baysal⁹, Tanık Ercan¹⁰, Tayfun Elibol¹¹, Sinan Mersin¹², Emine Eylem Genç¹³, Eren Arslan Davulcu¹⁴, Volkan Karakuş¹⁵, Gürsel Güneş¹⁵, Reyhan Küçükkaya¹⁶, Ahmet Emre Eşkazan⁸

¹İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği

²Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi, Hematoloji Kliniği

³Konya Şehir Hastanesi, Hematoloji Kliniği

⁴SBÜ Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği

⁵Bursa Şehir Hastanesi, Hematoloji Kliniği

⁶Kayseri Şehir Hastanesi, Hematoloji Kliniği

⁷Çanakkale Mehmet Akif Ersoy Devlet Hastanesi, Hematoloji Kliniği

⁸İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı

⁹Bursa Ali Osman Sönmez Onkoloji Hastanesi, Hematoloji Kliniği

¹⁰T.C. Sağlık Bakanlığı Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Bilim Dalı

¹¹İstanbul Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi, Hematoloji Kliniği

¹²Dr. Ersin Arslan Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Kliniği

¹³Tekirdağ İsmail Fehmi Cümaloğlu Şehir Hastanesi Hematoloji Kliniği

¹⁴T.C. Sağlık Bakanlığı İstanbul Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği

¹⁵Sağlık Bakanlığı Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği

¹⁶İstanbul Üniversitesi, Fen Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü

Amaç: Esansiyel trombositemide (ET) JAK2V617F mutasyonundan sonra en sık, endoplasmik retikulumdaki moleküler şaperonları kodlayan kalretikülin (CALR) genindeki çerçeve kayması mutasyonları saptanmıştır. Bu çalışmada CALR ve JAK2V617F mutasyon durumunun ET tanılı hastaların klinik seyri ve hastalık sonuçlarına olan etkilerini araştırdık.

Yöntem: CALR ve JAK2V617F mutasyonu pozitif olan ET hastalarımızın tıbbi kayıtları yaş, cinsiyet, başvuru anındaki hemoglobin (Hb), lökosit (WBC), trombosit (PLT) değerleri, CALR mutasyonu tipi (tip 1, tip 2 veya diğerleri), tromboz öyküsü, eşlik eden hastalıklar, hastalık progresyonu bilgileri ve almakta oldukları sitoredüktif tedaviler açısından geriye dönük incelendi. JAK2V617F mutasyonu kantitatif polimeraz zincir reaksiyonu ile, CALR mutasyonları CALR ekzon 9'un yeni nesil dizilemesi ile tespit edildi. 52-bp delesyonu (p.L367fs*46) CALR tip 1, 5-bp TTGTC insersiyonu (p.K385fs*47) CALR tip 2, bunların dışındakiler diğer olarak gruplandı. CALR tipi bilinmeyen hastalar dışlanarak CALR alt grup analizi yapıldı. Sıklık dağılımlarına uygun şekilde ilgili değişkenler uygun şekilde sayı ve yüzde olarak ve ortalama, minimum ve maksimum değerler olarak verildi. Gruplar arası karşılaştırma ki-kare, Fisher's exact testi, Mann-Whitney U ve Kruskal Wallis analizleri ile yapıldı. İstatistiksel analizler için SPSS (SPSS 22 Inc., Chicago, IL) kullanıldı.

Bulgular: Çalışmaya 131 (%60,6) JAK2V617F ve 85 (%39,4) CALR mutasyonu olan toplam 216 hasta dahil edildi. CALR mutasyonu olan hastaların ortalama takip süresi JAK2V617F mutasyonu olanlardan daha uzundu [sırasıyla, 49,1 ay (0,17-278,3) vs. 32,7 ay (0,2-150,3), $p=0,003$]. Hastaların demografik özellikleri Tablo 1 de özetlenmiştir. Yaş, cinsiyet, tanı anında

splenomegali varlığı eşlik eden hastalıklar açısından JAK2V617F ve CALR mutasyonlu hastalarda fark saptanmadı ($p=NS$) (Tablo 1). CALR pozitif grupta ortalama PLT anlamlı olarak yüksek bulunurken, ortalama Hb değeri daha düşük saptandı (sırasıyla, $1002 \times 10^9/L$ vs. $718 \times 10^9/L$, $p<0,001$ ve $13 g/dl$ vs. $14 g/dl$, $p=0,001$). WBC değerleri her iki grupta benzerdi ($p=NS$). Tromboembolik olay JAK2V617F mutasyonu olan hastaların %19,1'inde, CALR olanların %9,4'ünde yaşandı ($p=0,03$). Her iki grupta da arteriyel tromboz sıklığı venöz trombozdan daha fazla saptanırken ($p<0,001$), tromboz tiplerinin dağılımı açısından CALR ve JAK2V617F pozitif hastalarda fark saptanmadı ($p=NS$). Miyelofibroze (MF) ilerleme ve blastik dönüşüm her iki grupta benzerdi ($p=NS$). Tüm hastalarımız asetilsalisilik asit (ASA) tedavisi altındaydı. JAK2V617F pozitif grupta 37 (%28,2) hasta sadece (ASA), 84 (%67,1) hasta hidroksiüre (HÜ), 3 (%2,3) hasta anagrelid, 6 (%4,6) hasta HÜ + anagrelid ve 1 (%0,8) hasta interferon alfa (IFN- α) almaktaydı. CALR pozitif grupta 14 (%16,5) hasta sadece ASA, 42 (%49,4) hasta HÜ, 18 (%18,8) hasta anagrelid, 9 (%10,6) hasta HÜ + anagrelid ve 4 (%4,7) hasta IFN- α almaktaydı ($p<0,001$). Hastaların %97,7'sinin hayatta olduğu kohortumuzda, 48. ayda MF olmaksızın sağkalım ve genel sağkalım her iki grupta benzerdi ($p=NS$) (Şekil 1). CALR tipi bilinmeyen 4 hasta dışlandıgında, 46 (%56,8) tip 1, 28 (%34,6) tip 2 ve 7 (%8,6) diğer olmak üzere toplam 81 CALR mutasyonlu hasta değerlendirildi (Tablo 2). Tip 1 ve tip 2 CALR mutasyonu olan hastaların ortalama tanı yaşları diğer grubundakilere göre anlamlı olarak daha yüksekti (sırasıyla, 54,7 yıl vs. 50 yıl vs. 37 yıl, $p=0,02$). MF'ye ilerleme oranı diğer grubunda tip 1 ve tip 2 kıyasla belirgin daha yüksekti [%0, %0, %28,6, $p=0,01$, sırasıyla], blastik dönüşüm açısından fark saptanmadı ($p=NS$) (Tablo 2).

Sonuç: CALR mutasyonu daha yüksek PLT ve daha düşük Hb değerleri ile ilişkilidir. JAK2V617F mutasyonunun daha yüksek trombotik olay insidansı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Arteriyel tromboz insidansı tüm hasta gruplarında daha yüksektir. CALR mutasyonu olan hastalarda tip 1 ve tip 2 mutasyona kıyasla diğer alt grubunda tanı yaşı daha genç olup, daha çok MF progresyonu gözlenmiştir.

Anahtar kelimeler: Esansiyel trombositemide, JAK2V617F mutasyonu, Kalretikülin mutasyonu

Kaynaklar

Araki M, Komatsu N. The role of calreticulin mutations in myeloproliferative neoplasms. *Int J Hematol.* 2020;111(2):200-5.

Shide K. Calreticulin mutations in myeloproliferative neoplasms. *Int Rev Cell Mol Biol.* 2021;365:179-226.

Tefferi A, Wassei EA, Guglielmelli P, Gangat N, Belachew AA, Lasho TL, et al. Type 1 versus Type 2 calreticulin mutations in essential thrombocythemia: a collaborative study of 1027 patients. *Am J Hematol.* 2014;89(8):E121-4.

Tablo 1. Esansiyel trombositemi tanılı hastaların demografik ve biyolojik özellikleri

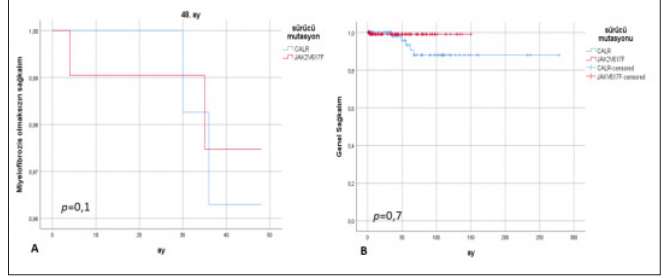
	Tüm hastalar N=216 (%100)	JAK2V617F pozitif N=131 (%60,6)	CALR pozitif N=85 (%39,4)	p değeri
Yaş (yıl)	55 (20-88)	58 (20-87)	51 (20-88)	,05
Ortanca takip süresi (ay)	38,4 (0,17-278,3)	32,7 (0,2-150,3)	49,1 (0,17-278,3)	,003
Cinsiyet				,2
Kadın	130 (60,2)	83 (63,4)	47 (55,3)	
Erkek	86 (39,8)	48 (36,6)	38 (44,7)	
Splenomegali				,6
Var	52 (24,1)	32 (24,4)	19 (22,4)	
Yok	161 (74,5)	98 (74,8)	64 (75,3)	
Splenektomili	3 (1,4)	1 (0,8)	2 (2,4)	
Tanı anındaki				<,001
PLT ($\times 10^9/L$)	798 (394-2449)	718 (402-2430)	1002 (394-2449)	
Hb (g/dl)	13,7 (8-18)	14 (10-18)	13 (8-17)	,001
WBC ($10^9/L$)	9,6 (3,4-33,4)	9,7 (3,9-33,3)	9 (3,4-20,6)	,5
Tromboembolik olay				,03
Evet	33 (15,3)	25 (19,1)	8 (9,4)	
Hayır	183 (84,7)	106 (80,9)	77 (90,6)	
Tromboz tipi				,7
Arteriyel	27 (81,8)	20 (80)	7 (87,5)	
Venöz	4 (12,1)	3 (12)	1 (12,5)	
Venöz+arteriyel	2 (6,1)	2 (8)	0 (0)	
Komorbiditeler				,2
Yok	105 (48,6)	59 (45)	46 (54,1)	
KVH ve/veya metabolik	87 (40,3)	60 (45,8)	27 (31,8)	
Nöropsikiyatrik	9 (4,2)	5 (3,8)	4 (4,7)	
Diğer	15 (6,9)	7 (5,3)	8 (9,4)	
Tedaviler				<,001
Sadece ASA	51 (23,6)	37 (28,2)	14 (16,5)	
HÜ	126 (58,3)	84 (67,1)	42 (49,4)	
Anagrelid	19 (8,8)	3 (2,3)	18 (18,8)	
HÜ+anagrelid	15 (6,9)	6 (4,6)	9 (10,6)	
IFN- α	5 (2,3)	1 (0,8)	4 (4,7)	
MF dönüşüm				,4
Evet	7 (3,2)	5 (3,8)	2 (2,4)	
Hayır	209 (96,8)	126 (96,2)	83 (97,6)	
Blastik dönüşüm				,6
Evet	2 (0,9)	1 (0,8)	1 (1,2)	
Hayır	214 (99,1)	130 (99,2)	83 (98,8)	

JAK2: janus kinaz 2, CALR: kalretikülün, Hb: hemoglobin, WBC: lökosit, PLT: trombosit, MF: miyelofibrozis, KVH: kardiyovasküler hastalık, ASA: asetilsalisilik asit, HÜ: hidroksiüre, IFN- α : interferon alfa

Tablo 2. CALR mutasyonu olan esansiyel trombositemi hastalarının demografik ve biyolojik özellikleri

	Tüm hastalar N=81 (%100)	Tip 1 N=46 (%56,8)	Tip 2 N=28 (%34,6)	Diğer N=7 (%8,6)	p değeri
Yaş (yıl)	52 (20-88)	54,7 (24-88)	50 (20-86)	37 (21-51)	,02
Ortanca takip süresi (ay)	53,6 (0,17-278,3)	42,5 (0,17-278,3)	49,1 (0,17-278,3)	120 (35-236)	,02
Cinsiyet					,2
Kadın	45 (55,6)	25 (54,3)	18 (64,3)	2 (28,6)	
Erkek	36 (44,4)	21 (45,7)	10 (35,7)	5 (71,4)	
Splenomegali					,1
Var	19 (23,5)	10 (21,7)	5 (17,9)	4 (57,1)	
Yok	60 (74,1)	34 (73,9)	23 (82,1)	3 (42,9)	
Splenektomili	2 (2,5)	2 (4,3)	0 (0)	0 (0)	
Tanı anındaki					,8
PLT ($\times 10^9/L$)	1002 (394-2449)	943 (394-2412)	1023 (494-2449)	891 (671-2442)	
Hb (g/dl)	13 (8-17)	12,7 (8-16)	13,6 (10-17)	12,4 (10-15)	,1
WBC ($10^9/L$)	9,5 (3,4-20)	10,1 (3,4-18,4)	8,7 (4,6-15,9)	8,6 (4,2-20,6)	,4
Tromboembolik olay					,8
Evet	8 (9,9)	4 (8,7)	3 (10,7)	0 (0)	
Hayır	73 (90,1)	42 (91,3)	25 (89,3)	7 (100)	
Tromboz tipi					,5
Arteriyel	7 (87,5)	3 (75)	3 (100)	-	
Venöz	1 (12,5)	1 (25)	0 (0)	0 (0)	
Venöz+arteriyel	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Komorbiditeler					,7
Yok	43 (53,1)	23 (50)	15 (53,6)	5 (71,4)	
KVH ve/veya metabolik	27 (33,3)	17 (37)	9 (32,1)	1 (14,3)	
Nöropsikiyatrik	5 (6,2)	2 (4,3)	2 (7,1)	1 (14,3)	
Diğer	6 (7,4)	4 (8,7)	2 (7,1)	0 (0)	
Tedaviler					,2
Sadece ASA	16 (19,8)	9 (19,6)	7 (25)	0 (0)	
HÜ	39 (48,1)	25 (54,3)	12 (42,9)	2 (28,6)	
Anagrelid	14 (17,3)	5 (10,9)	6 (21,4)	3 (42,9)	
HÜ+anagrelid	8 (9,9)	4 (8,7)	3 (10,7)	1 (14,3)	
IFN- α	4 (4,9)	3 (6,5)	0 (0)	1 (14,3)	
MF dönüşüm					,001
Evet	2 (2,5)	0 (0)	0 (0)	2 (28,6)	
Hayır	79 (97,5)	46 (100)	28 (100)	5 (71,4)	
Blastik dönüşüm					,4
Evet	1 (1,2)	1 (2,2)	0 (0)	0 (0)	
Hayır	80 (98,8)	45 (97,8)	28 (100)	7 (100)	

JAK2: janus kinaz 2, CALR: kalretikülün, Hb: hemoglobin, WBC: lökosit, PLT: trombosit, MF: miyelofibrozis, KVH: kardiyovasküler hastalık, ASA: asetilsalisilik asit, HÜ: hidroksiüre, IFN- α : interferon alfa

Şekil 1: 48. ayda miyelofibrozis olmaksızın sağkalım (A) ve genel sağkalım (B).**Şekil 1.** 48. ayda miyelofibrozis olmaksızın sağkalım (A) ve genel sağkalım (B).

■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

SS-12

Referans Numarası: 425

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

Ömür Gökmen Sevinç¹, Peggy L. Lin², Prakash Navaratnam³, Christina Tekle², Özgür Pektaş⁴, Juan Alandete², Ece Demirkır⁴, Howard S. Friedman³

¹Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul Medipol Üniversitesi, İstanbul, Türkiye

²Sanofi, Cambridge, Massachusetts, Amerika Birleşik Devletleri

³Datamed Solutions LLC, New York, Amerika Birleşik Devletleri

⁴Sanofi, İstanbul, Türkiye

Giriş: Relaps/refrakter multipl miyelom (RRMM) tedavisi, immünoomodülatörler, proteazom inhibitörleri (PI) ve monoklonal antikorların ortaya çıkmasıyla önemli ölçüde değişmiştir.¹ Ancak, ABD ve Avrupa dışındaki ülkelerde gerçek yaşam tedavisi paternlerini bildiren veriler eksiktir. Bu çalışmada, Türkiye'de gerçek yaşam koşullarında lenalidomid (LEN) ve bir PI içeren en az iki tedavi basamağı uygulanmış RRMM hastalarındaki tedavi paternleri ve hasta özellikleri tanımlanmıştır.

Yöntemler: Bu retrospektif, girişimsel olmayan hekim temelli dosya incelemesine, 01.01.2015—31.12.2020 arasında üçüncü basamak (3L) MM tedavisine başlamış, LEN ve bir PI içeren en az iki tedavi basamağı uygulanmış RRMM hastaları dahil edilmiştir. Demografik ve klinik özellikler, tedavi paternleri (tedavi rejimleri, basamaklar [LoT], süresi [DoT]), sonuçların (progresyona kadar geçen süre [TTP], genel sağkalım [OS]) değerlendirilerek dosyaların ayrılması için, çalışmaya uygunluk kriterlerini karşılayan RRMM hastalarının tedavisini yürüten hekimler (n=49; ort. çalışma süresi: 9,8 ± 6,2 yıl; hasta bakımına ayrılan süre [982,8]) seçilmiştir. Tanımlayıcı istatistiklerle hasta özellikleri ve tedavi paternleri özetlenmiştir. DoT, TTP ve OS, Kaplan-Meier tahmin yöntemi ile hesaplanmıştır.

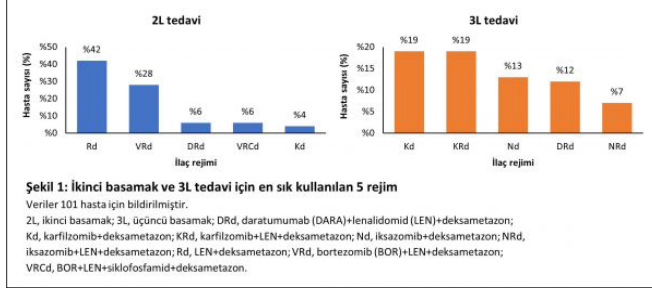
Bulgular: Çalışmaya 101 hasta (ort. [SD] yaş: 62,7 [yıl; 7,8]; erkek: %65,4) dahil edilmiştir. MM tanısında ort. (SD) yaş 57,1 (yıl; 8) olduğu (medyan [IQR]: 57[52,64]) kaydedilmiştir. Hastaların çoğunda (%84,2) Karnofsky performans skoruna (≥60) ve ECOG skorlarına (≤2) göre orta-iyi performans durumu olduğu ve çoğunlukla veri toplama tarihinde R-ISS'e göre evre 2 hastalık olduğu belirlenmiştir (Tablo 1). Ort. (SD) Charlson Komorbidite İndeksi skorunun 3,2 (1,1) olması orta dereceli bir komorbidite yükünü göstermiştir. MM ile ilişkili komorbiditeler (hiperkalsemi [%39,6], anemi [%67,3], böbrek fonksiyon bozukluğu [%12,9] ve kemik anormallikleri [%37,6]) olduğu gözlenmiştir. En sık gözlenen MM ile ilişkili diğer komorbiditeler hipertansiyon (%59,4), uç organ hasarı olmayan diyabet (%21,8) ve periferik vasküler hastalıktır (%21,8). Hastaların çoğuna (%68,3) 1L'de MM sırasında kök hücre transplantasyonu (SCT) uygulanmıştır. Bortezomib (BOR) bazlı rejimler, SCT uygulanan ve SCT uygulanmayan hastalarda 1L'de en yaygın tedavidir. 2L'de tek veya daratumumab (DARA) ya da karfilzomib kombinasyon halinde LEN ve BOR, en sık kullanılan tedavilerdir (Şekil 1). DARA ve karfilzomib gibi daha yeni tedavilere 2L'de başlanmıştır (Şekil 1). 3L'de en sık kullanılan tedavi rejimleri, tek başına ya da LEN ile kombinasyon halinde karfilzomib ve iksazomibdir. Karfilzomib ve DARA+LEN kullanımı 3L'de 2L'ye kıyasla artmıştır (Şekil 1). 2L ve 3L tedavi için medyan DoT 10 ve 7,4 aydır. DARA içeren herhangi bir rejim kullanan alt grupta (çalışma tarihinde tamamlamış veya halen devam eden), herhangi bir LoT'de (2L ve 3L) ve 3L'de DARA bazlı rejim için medyan DoT 6,9 aydır (Tablo 2). 3L'de tedaviden itibaren medyan (%95 güven aralığı) OS 59,8 (52,7, 67,1) aydır ve 3L'den sonra TTP değerlendirilememiştir (Tablo 2).

Sonuç: Erken tedavi basamaklarında ikili ya da üçlü kombinasyonlarda BOR ve LEN kullanımının önemli düzeyde olduğu gözlenmiş, buna karşılık ileri basamaklarda yeni tedavilerin kullanımı artmıştır. Tedavi süresi klinik araştırmalarda bildirilen süreye kıyasla daha kısadır. Anlaşıldığı kadarıyla, gözlenen daha uzun TTP gerçek yaşam koşullarındaki klinik uygulamada LoT'lerin hızla değiştirilmesiyle ilişkili olabilir ve bu durum daha ayrıntılı olarak araştırılmalıdır. Sonuçlar, LEN ve BOR uygulanmış RRMM hastaları için standart tedavi seçeneğine ihtiyaç olduğunu vurgulamaktadır. 2L'de ve 3L'de tedaviyi bırakmanın başlıca nedenini hastalık progresyonu oluşturmuştur ve bu da, Türkiye'de LEN ve BORT (veya PI) maruziyeti olan RRMM hastaları için daha yeni ve daha etkili tedaviler açısından karşılanmamış bir ihtiyaç (LEN içermeyen seçenekler de dahil) olduğunu göstermektedir.

Anahtar kelimeler: Multipl Miyelom, Genel sağkalım, Relaps Refrakter, Progresyona kadar geçen süre, Tedavi Özellikleri, Türkiye

Kaynaklar

1. Fava A, et al. Clin Kidney J 2018;11(6):777—785



Şekil 1

Tablo 1: RRMM hastalarının, demografik ve klinik özellikler

Değişken ¹	RRMM Hastaları (N=101)
Yaş, ortalama (SD)	62,7 (7,8) [yıl]
MM tanısı sırasındaki yaş, ortalama (SD)	57,1 (8,0) [yıl]
Erkek, n (%)	66 (%65,4)
ECOG Performans Durumu Skoru, n (%)	
Derece 0	5 (%5,0)
Derece 1	13 (%12,9)
Derece 2	52 (%51,5)
Derece 3	30 (%29,7)
Derece 4	1 (%1,0)
R-ISS Evreleme Kriterleri, n (%)	
1. Evre	2 (%2,4)
2. Evre	56 (%65,9)
3. Evre	27 (%31,8)
Bilinmeyen	0 (%0)
Yüksek Riskli Sitogenetik Durum [del (17/17p) veya t (4;14) veya t (14;16)], (n=92)	
Evet (n (%))	69 (%75,0)
Hayır (n (%))	23 (%25,0)

¹Yanıt, başka şekilde belirtilmediği takdirde 101 hasta için bildirilmektedir.

CRAB, kalsiyum artışı, böbrek yetmezliği, anemi ve kemik anormallikleri; ECOG, Doğu Onkoloji İş Birliği Grubu; MM, multipl miyelom; R-ISS, revize edilmiş uluslararası multipl miyelom evreleme sistemi; RRMM, relaps/refrakter multipl miyelom.

Tablo 2: RRMM hastaları için tedavi paterni ve sağkalım sonuçları

Değişken	RRMM Hastaları (N=101)
Tedavi basamaklarının sayısı, medyan (IQR)	3 (2, 3)
Medyan (ay) (%95 GA)	
OS (ilk MM tanısından itibaren)	180 (139,2, X)
2L başlangıcından itibaren OS	83,9 (80,7, X)
3L başlangıcından itibaren OS	59,8 (52,7, 67,1)
2L başlangıcından sonra TTP	49 (34,1, X)
3L başlangıcından sonra TTP	X (43,0, X)
2L için DoT, medyan (IQR, ay)	10,0 (7,0, 20,0)
3L için DoT, medyan (IQR, ay)	7,4 (6,0, 12,1)
DARA içeren LoT'yi tamamlamış olan veya bu LoT'ye devam eden hastalar için DoT (KM tahminine göre)	
Tüm DARA hastaları, medyan (ay) (%95 GA)	6,9 (6,0, 7,9)
3L'deki DARA Hastaları, medyan (ay) (%95 GA)	6,9 (6,0, X)

2L, ikinci basamak; 3L, üçüncü basamak; GA, güven aralığı; DARA, daratumumab; DoT, tedavi süresi; KM, Kaplan-Meier; IMiD, immüno-modulatorler; IQR, çeyrekler arası açıklık; LoT, tedavi basamağı; PI, proteazom inhibitörü; OS, genel sağkalım; RRMM, relaps/refrakter multipl miyelom; TTP, progresyona kadar geçen süre; X, değerlendirilemeyen.

■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

SS-13

Referans Numarası: 235

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

Başak Bostankolu Değirmenci¹, Zeynep Arzu Yeğin¹, Ali Dede², Gonca Gül Gündem², Ümit Özgür Akdemir³, Zübeyde Nur Özkurt¹, Lütfiye Özlem Atay³, Münci Yağcı¹

¹Gazi Üniversitesi Hematoloji Bölümü

²Gazi Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

³Gazi Üniversitesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı

Amaç: Ototolog kök hücre nakli (OKHN), multiple myelom (MM) hastalarında uygulanan standart tedavi seçenekleri arasındadır. Yaş, performans durumu, uygulanan tedaviler ve nakil öncesi hastalık durumu gibi faktörler OKHN başarısını etkilemektedir (1). Bu çalışmada, MM tanısıyla OKHN yapılan hastalarda nakil sonuçlarını etkileyen parametrelerin ve PET BT'nin bu süreçteki rolünün incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Ocak 2010–Mart 2021 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kök Hücre Nakil Ünitesi'nde OKHN yapılan 256 hasta [ortanca yaş: 58(30–74) yıl; E/K: 138/118] çalışmaya dahil edildi.

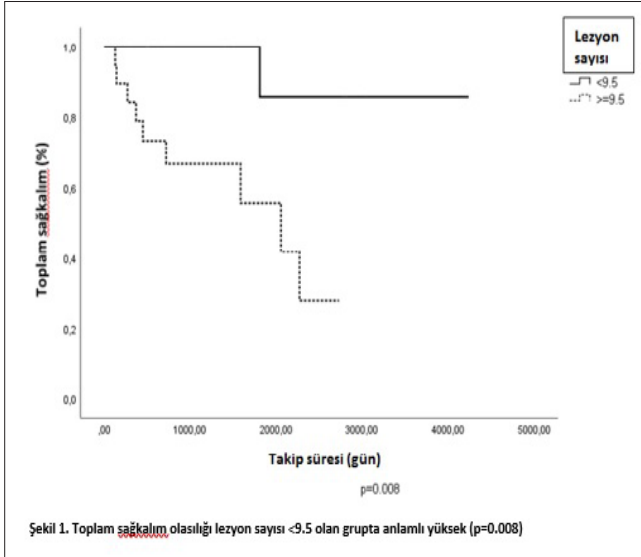
Bulgular: Ototolog KHN sonrası ortalama 1362(10–4263) günlük izlem süresi sonunda tüm grupta toplam sağkalım olasılığı %32, ilerlemesiz sağkalım olasılığı %16,4 olarak hesaplandı. Hastalar nakil öncesi uygulanan hazırlama rejimleri temel alınarak iki alt gruba ayrıldığında; nakil sonrası 2. ayda yapılan değerlendirmede CR/VGPR oranı Mel200 kolunda Mel140 ile karşılaştırıldığında anlamlı yüksek saptandı (%48,4 vs %19,9; p<0.001). Toplam sağkalım olasılığı Mel200 kolunda Mel140 ile karşılaştırıldığında anlamlı yüksekti (%36,2 vs %22,1; p<0.001). İlerlemesiz sağkalım olasılığı Mel200 kolunda Mel140 ile karşılaştırıldığında anlamlı yüksekti (%25,4 vs %17,9; p=0.01). Çalışma grubu tanı-transplant arası süre temel alınarak iki alt gruba ayrıldığında; tanıdan itibaren 301 günden kısa sürede OKHN olanlarda nakil sonrası 2. ayda elde edilen CR/VGPR oranı anlamlı yüksek bulundu (%40,2 vs %28,5; p<0.001). Buna karşın iki grup arasında toplam sağkalım ve ilerlemesiz sağkalım açısından anlamlı farklılık izlenmedi. Toplam 33 hastanın nakil öncesi ve nakil sonrası 2. ayda yapılan PET BT incelemeleri değerlendirildi. Çok değişkenli Cox regresyon analizinde; PET_{pre} SUVmax [p=0.021; HR:1.379(95% CI:1.049–1.813)] ve PET_{pre} tutulu lezyon sayısının [p=0.028; HR:1.094 (95% CI:1.010–1.185)] toplam sağkalım üzerine anlamlı etkili olduğu gösterildi. Pretransplant PET BT'deki tutulu lezyon sayısının mortalite öngürücü etkisi için sınır değer olarak belirlenen 9,5 değeri temel alınarak hastalar iki alt gruba ayrıldı [AUC: 0.789 (95% CI: 0.612–0.966), p=0.009]. Toplam sağkalım olasılığı lezyon sayısı <9,5 olan grupta anlamlı yüksek saptandı (%85,7 vs %27,8, p=0.008; Şekil 1). İlerlemesiz sağkalım olasılığı lezyon sayısı <9,5 olan grupta anlamlı yüksek saptandı (%38,1 vs %30,7, p=0.01). Delta SUVmax, boyutsal küçülme ve Deauville skorunun sağkalım veya relaps üzerine anlamlı etkilerinin olmadığı görüldü. Hasta ve nakil özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

Sonuç: Bu geriye dönük çalışmada, MM tanısıyla OKHN yapılan hastalarda Mel200 hazırlama rejiminin nakil başarısı ve sağkalım üzerine olumlu etkisi gösterildi. Myelom tedavi sürecinde OKHN'nin erken dönemde yapılmasının yanıtı olumlu etkilediği görüldü. Nakil öncesi yapılan PET BT'de SUVmax ve tutulu lezyon sayısının toplam sağkalım ve ilerlemesiz sağkalım üzerine anlamlı etkili olduğu gösterildi. Bu bulgu myelom hastalarında PET BT'nin özellikle ilik dışı minimal kalıntı hastalık tayinindeki rolünü desteklemektedir (2,3,4).

Anahtar kelimeler: Multiple Myelom, Ototolog kök hücre nakli, PET BT

Kaynaklar

- More, S., Corvatta, L., Manieri, V. M., Saraceni, F., Scortechini, I., Mancini, G.,... & Offidani, M. (2022). Autologous Stem Cell Transplantation in Multiple Myeloma: Where Are We and Where Do We Want to Go? Cells, 11(4), 606.
- Zamagni, E., Tacchetti, P., Barbato, S., & Cavo, M. (2020). Role of imaging in the evaluation of minimal residual disease in multiple myeloma patients. Journal of Clinical Medicine, 9(11), 3519.
- Hillengass, J., Usmani, S., Rajkumar, S. V., Durie, B. G., Mateos, M. V., Lonial, S.,... & Lentzsch, S. (2019). International myeloma working group consensus recommendations on imaging in monoclonal plasma cell disorders. The lancet oncology, 20(6), e302–e312.
- Anderson, K. C., Auclair, D., Adam, S. J., Agarwal, A., Anderson, M., Avet-Loiseau, H.,... & Kumar, S. K. (2021). Minimal residual disease in myeloma: application for clinical care and new drug registration. Clinical Cancer Research, 27(19), 5195–5212.



Tablo 1. Hasta ve Nakil Özellikleri

Yaş (yıl) [ortanca(aralık)]	58(30-74)
Cinsiyet (erkek/kadın) [n]	138/116
Nakil öncesi hastalık durumu [n(%)]	256
Tam yanıt	91(35.6)
Çok iyi kısmi yanıt	28(10.9)
Kısmi yanıt	76(29.3)
Minimal yanıt	2(0.8)
Stabil hastalık	7(2.7)
İlerleyici hastalık	53(20.7)
Nakil öncesi uygulanan tedavi sırası [ortanca(aralık)]	2(0-8)
Nakil öncesi HCT-CI [n(%)]	253
Düşük risk (0)	109(43.1)
Orta risk (1-2)	109(43.1)
Yüksek risk (2-3)	35(13.8)
Nakil öncesi ECOG skoru [n(%)]	256
0-1	229(89.5)
≥2	27(10.5)
ISS [n(%)]	229
Evre I	61(26.6)
Evre II	72(31.5)
Evre III	96(41.9)
Moleküler Değerlendirme (FISH) [n/N (%)]	
13q delesyonu	10/93(10.7)
p53	4/91(4.4)
t(4,14)	3/45(6.7)
t(11,14)	3/84(3.6)
t(14,16)	2/45(4.4)
1q amplifikasyonu	7/41(17.1)
Tam-OKHN arası süre (gün) [ortanca(aralık)]	30(17-57)
Hazırlama rejimi [n(%)]	256
Çok iyi kısmi yanıt	93(36.3)
Kısmi yanıt	163(63.7)
Minimal yanıt	4(1.6)
Stabil hastalık	13(5.2)
İlerleyici hastalık	18(7.2)
İzlem süresi (gün) [ortanca(aralık)]	1362(10-4263)

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, FISH: Floresan in situ Hibridizasyon, HCT-CI: Hematopoietik Cell Transplantation-specific Comorbidity Index, ISS: International Staging System, OKHN: Ökolojik kök hücre nakli

■ Pediatrik Akut Lösemiler

SS-14 Referans Numarası: 487

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

Hamiyet Hekimci Özdemir¹, Nihal Karadaş¹, Şebnem Önen Göktepe¹, Dilek Ece¹, Burcu Akıncı¹, Zuhul Önder Siviş¹, Akkız Şahin Yaşar¹, Can Balkan¹, Kaan Kavaklı¹, Yeşim Aydınok¹, Deniz Yılmaz Karapınar¹

¹Ege Üniversitesi Pediatrik Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı

Giriş ve Amaç: Akut lenfoblastik lösemi (ALL) 'de izlem ve tedavinin yanıt değerlendirmesinde minimal kalıntı hastalık (MKH) takibi son dönemde giderek önem kazanmaktadır (1). Çalışmalar ALL tedavisinin ilk 3 ayında submorfolojik remisyon sağlanamamış hastaların nüks oranlarının yüksek olduğu göstermektedir (2,3). Bu çalışmada merkezimizde takipli, ALL tanılı hastalarda tedavi sonuçları ve MKH takibinin risk gruplaması ile tedavi yanıtlarına etkisi değerlendirilecektir.

Gereç ve Yöntem: Ege Üniversitesi Pediatrik Hematoloji Kliniğinde, 0-18 yaş arası, ALL tanısı ile tedavi alan hastaların sonuçları ve MKH (real-time kantitatif polimeraz zincir reaksiyonu [PCR] yöntemi ile) takibinin ve sağ kalıma etkileri retrospektif incelendi.

Bulgular: Mayıs 2004-Haziran 2020 tarihleri arasında ALL tanısı alan, TR ALL ve BFM tedavi protokollerine göre tedavi verilmiş olgu sayısı 245 olup 163 (%67)'ünde MKH sonucu değerlendirildi. Ortanca yaş 62 ay (min=5, max=219 ay), olguların %61'i (n=150) erkek, %39'u (n=95) kız

idi. Hastaların %10'u T hücreli, %89'ı öncül B hücreli, %1'i mixt fenotipik özellikte ALL idi. Santral sinir sistemi tutulumu %12, diğer sistem tutulumu %5 oranında saptandı. Hastaların 44 (%17)'ü düşük, 108 (%44)'i orta, 90 (%37)'i yüksek risk grubunda tedavi aldı. Sadece MKH çalışması sonucunda 15. gün değerlendirmesi ile 23 hasta risk grubu artışı (12'sinde orta risk, 11'inde yüksek risk grubuna geçiş) görüldü. Bunların 7'sinde t(12;21) pozitifliği vardı. Otuz üçüncü gün değerlendirmesinde MKH sonucu nedeniyle 11 hasta yüksek risk grubunda tedavi aldı. Otuz üç ve 78.gün MKH değerlendirmesine göre yavaş erken yanıt veren, YRG tedavi alan 27 hasta vardı ve bunların 15'i sadece MKH sonucu ile saptanabilir özellikteydi.

Hastaların genel sağ kalım ortancası 85 ay (0-23 ay), 7 hastada indüksiyonda ölüm gözlemlendi. Beş yıllık genel sağ kalım oranı MKH bakılanlarda %93, bakılmayanlarda %77 olup farklılık istatistiksel anlamlıydı (log rank p<0,001). Tanı lökosit sayısı >100 000/mm³, 8.gün steroid yanıtı kötü olanlarda, on beşinci gün kemik iliği M3 morfolojide olanlarda, 78.gün MKH sonucu 10⁻³ üzerinde olanlarda genel sağ kalım oranları anlamlı olarak düşük bulundu. Tüm grupta 21 hastada relaps vardı ve MKH bakılmayan grupta %13, MKH bakılanlarda %6 oranındaydı (p:0,055).

Sonuçlar: Bu çalışmada sadece MKH sonucu nedeniyle 33 (%13) hastanın risk grubunun arttırıldığı görüldü. MKH hastalık takibi yapılanlarda sağ kalım oranları anlamlı yüksek, relaps oranları daha düşük olduğu gösterildi. Bu sonuçlara bağlı olarak ALL hastalarında submorfolojik remisyon değerlendirmesinin doğru risk gruplamada önemli olduğu bunun da MKH hastalık takibi ile sağlanabileceği gösterilmiştir.

Anahtar kelimeler: Akut lenfoblastik lösemi, minimal kalıntı hastalık,

Kaynaklar

- Gaipa G, Basso G, Biondi A, Campana D. Detection of minimal residual disease in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *metry B Clin Cytom*. 2013 Nov-Dec;84(6):359-69
- Campana D. Role of minimal residual disease monitoring in adult and pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2009 Oct;23(5):1083-98,
- Campana D. Progress of minimal residual disease studies in childhood acute leukemia. *Curr Hematol Malig Rep*. 2010 Jul;5(3):169-76.

■ Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

SS-16 Referans Numarası: 393

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

Derya Koyun¹, Uğur Şahin³, Güldane Cengiz Seval¹, Deniz Gören Şahin², Ayla Gökmen³, Sinem Cıvrız Bozdağ¹, Selami Koçak Toprak¹, Meltem Kurt Yüksel¹, Pervin Topçuoğlu¹, Önder Arslan¹, Taner Demirel¹, Günhan Gürman¹, Meral Bekaş¹, Osman İlhan¹, Mutlu Arat², Muhit Özcan¹

¹Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı

²İstanbul Florence Nightingale Hastanesi, Hematopoetik Kök Hücre Nakil Ünitesi

³Medicana International Ankara Hastanesi, Hematopoetik Kök Hücre Nakil Ünitesi

Giriş ve Amaç: Nüks veya dirençli (R/R) Hodgkin lenfoma (HL) hastalarının yaklaşık yarısı olog kök hücre nakli sonrası nüks etmektedir ve bu hasta grubunda sağkalım yeni nesil immunoterapiler (yni) öncesi oldukça kısa seyretmiştir.^{1,2} Brentuximab Vedotin (BV), checkpoint inhibitör (CPI) (Nivolumab, Pembrolizumab) tedavileri sonrası yanıt ve sağkalım oranlarında artış olmasına rağmen halen Allojeneik Hematopoetik Kök Hücre Nakli (AKHN) kür sağlayabilen tek tedavidir.^{2,3} Biz bu çalışmada R/R HL hastalarımızda AKHN sonuçlarını değerlendirdik.

Hastalar-Method: Çalışmaya 2004-2021 tarihleri arasında 3 farklı merkezde R/R hastalık nedeniyle AKHN yapılan 70 HL hastası retrospektif olarak dahil edildi. Sadece merkezlerden birinden 2010 ve öncesi (VÖ) hastalar dahil edilirken, 2011 ve sonrası (VS) tüm merkezlerden hastalar verildi. AKHN öncesi yanıt değerlendirme Lugano sınıflamasına göre yapıldı ve hastalık yanıt değerlendirmesinde PET-BT veya BT-bazlı yanıt kriterleri kullanıldı.⁴ Nakil sonrası (NS) yanıt ve sağkalım oranları değerlendirildi. Nakil yıl dönemlerine göre başarı oranları ve nakil öncesi (NÖ) ve NS BV ve CPI kullanımı başta olmak üzere, sağkalım sonuçlarına etki edebilecek parametreler araştırıldı.

Bulgular: Hasta özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Tüm hastalarda ortalama takip süresi 64 (40.7-87.3) ay idi. NS 23 hastada (%33) nüks/progresyon gözlemlenmiştir. Bu hastalarda ortalama nüks süresi 6.3 ay (aralık:1-24.5 ay)

idi. Analiz tarihine kadar sağkalan 29 hastanın (%41); 23'ü tam yanıt (TY) (%79), 4'ü kısmi yanıt (KY) (%14), 2'si stabil hastalık (SD) (%7) yanıtıdır. 3 yıllık genel sağkalm (GS) %39 (%95 GA: 27.2–50.8), 3 yıllık progresyonsuz sağkalm (PFS) %28 (%95 GA: 16.2–39.8); 100. gün NRM %26 (%95 GA: 16.2–35.8), 1. yıl NRM %37 (%95 GA: 25.2–48.8) idi (şekil 1).

Nakil tarihine göre; her iki dönemde NÖ yanıtlar arasında fark gözlenmezken ($p=0.46$), NS TY 2011 VS dönemde artmıştır ($p=0.01$). 2011 VS ile öncesi nakillerde sağkalm ve NRM açısından iki grup arasında fark gözlenmezken, 2016 VS PFS'nin önceki yıllara göre anlamlı olarak (ao) uzun olduğu gözlemlendi ($p=0.03$) (şekil 2). 2011 öncesi hastaların dahil edildiği tek merkezde, 2011 VS ile öncesi arasında anlamlı bir sağkalm farkı gözlenmemiştir.

NÖ kemosensitif hastalarda (TY, KY) BV kullanımının yaygın, HCT CI skorunun yüksek olduğu, RIC hazırlık rejiminin ao. daha sık tercih edildiği ancak ATG kullanımının daha az olduğu gözlenmiştir. NÖ TY'nin GS, PFS ve NRM için olumlu etkisi gözlenirken ($p>0.05$), NS TY olan hastalarda ise GS ($p=0.02$) ve PFS ($p<0.001$) ao. uzundu.

NÖ ve NS, BV ve CPI'nın GS ve PFS üzerine olumlu etkisi olup, istatistiksel anlamlı değildi ($p>0.05$). NÖ BV ve CPI'nın NRM üzerine anlamlı etkisi yoktu, NS BV ($p=0.06$) ve CPI'nın ($p=0.08$) NRM üzerine olumlu etkisi gözlenmekle birlikte, istatistiksel anlamlı değildi (şekil 3). ATG kullanımında GS ao. daha kısa ($p=0.04$) ve NRM fazlaydı ($p=0.01$), ancak PFS üzerinde etkisi yoktu ($p=0.28$). NS siklofosamid (cy) kullanımında ise GS ($p=0.04$) ve PFS ($p=0.05$) ao. daha uzun olup, NRM üzerine etkisi yoktu ($p=0.19$). Hazırlık rejim tipinin ise GS, PFS ve NRM üzerine anlamlı etkisi yoktu ($p>0.05$).

Verici tipine göre; haploidentik nakilde (HN) NÖ CPI kullanımı ($p<0.05$), hazırlık rejiminde TBI ($p<0.001$) ve NS cy kullanımı ao. daha sık saptandı ($p<0.001$). Akraba dışı nakilde (ADN) ATG kullanımı akraba nakillere (AN) göre ao. sıkı ($p<0.001$). Akut GVHH ($p=0.09$) ve kronik GVHH gelişimi ($p=0.002$) AN'de daha fazla görüldü. HN'de GS en uzun olup, bunu sırası ile AN ve ADN takip etti ($p=0.015$) HN'de PFS ao. uzun olup, ADN ve AN'de benzerdi ($p=0.03$). ADN'de NRM en fazla olup, HN ve AN'de benzerdi ($p<0.05$).

Sonuç: AKHN R/R HL'de etkin bir tedavidir. 2010 VS yni'nin yaygın kullanımı, hastaların daha iyi seçilmesi ve merkezlerin deneyiminin artması nakil başarısına katkı sağlamış olabilir. R/R HL hastalarında yni'nin AKHN üzerine etkisi seçilmiş hasta grubunda çok merkezli prospektif çalışmalar ile belirlenebilecektir.

Anahtar kelimeler: RR HL, BV, CPI, AKHN

Kaynaklar

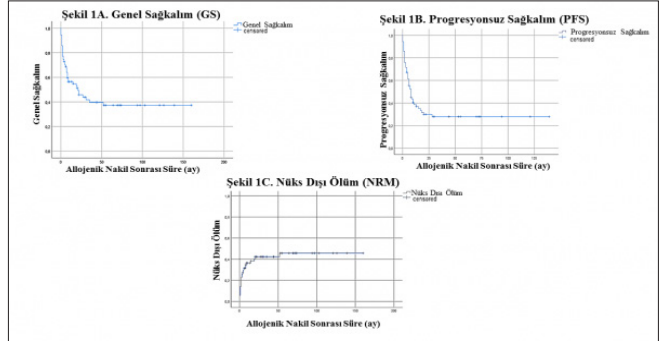
- Shah GL, and Moskowitz CH. Transplant Strategies in Relapsed/refractory Hodgkin Lymphoma. Blood (2018) 131:1689–97.
- Castagna L, Carlo-Stella C, Mazza R, and Santoro A. Current Role of Autologous and Allogeneic Stem Cell Transplantation for Relapsed and Refractory Hodgkin Lymphoma. Mediterr J Hematol Infect Dis (2015) 7: e2015015.
- Moskowitz CH. Should All Patients with HL Who Relapse after ASCT Be Considered for Allogeneic SCT? A Consult, Yes; a Transplant, Not Necessarily. Blood Adv (2018) 2:821–4.
- Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. JCO. 2014;32:3059–3068.

Tablo 1. Hasta Özellikleri

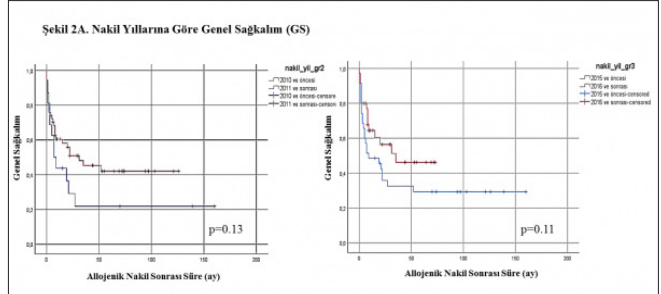
Tablo 1. Hastaların genel özellikleri			Hastalık Rejim Tipi				
Nakil menzahi	İnhi	28	40.0%	MA	23	32.9%	
	autif	27	38.0%	RIC	47	67.1%	
	medicane	16	21.4%	PRDH	62	88.0%	
Nakil yılı	2010 ve öncesi	16	22.9%	KI	7	10.0%	
	2011 ve sonrası	54	77.1%	İndon	1	1.4%	
Yaş	35 (10-42)		ATG	Yok	57	81.4%	
Tabip süresi, ay	64.0 (40.7-47.3)			Var	13	18.6%	
Yaş, 10	≤40	49	70.0%	TBI	Yok	49	72.1%
	>40	21	30.0%		Var	19	27.9%
Cinsiyet	E	41	58.0%	Akut GVHH		1	1.4%
	K	29	41.4%		Var	29	41.4%
Nakil Onesi HCT-CI	≤70	29	41.4%		Yok	40	57.1%
	>70	45	64.3%	Kronik GVHH		1	1.4%
Erie	Eriken	24	34.3%		Var	17	24.3%
	İleri	48	68.7%		Yok	52	74.3%
Nakil Onesi Tedavi Başarısı	≤3 sıra	28	40.0%	Nakil Sonrası BV	var	11	15.7%
Sayı	>3 sıra	44	62.9%		yok	59	84.3%
RT	Yok	58	84.3%	Nakil Sonrası CPI	var	8	11.4%
	Var	32	45.7%		yok	62	88.6%
Nakil Onesi BV	Yok	30	42.9%	Nakil Sonrası Hastalık Durumu	Tam yanıt	27	38.0%
	Var	40	57.1%		Kısmi yanıt	13	18.6%
Nakil Onesi CPI	Yok	58	84.3%		Stabil/progresif	14	20.0%
	Var	12	17.1%	NRM	Yok	41	58.0%
Nakil Onesi Hastalık Durumu	Tam yanıt	11	15.7%		Var	29	41.4%
	Kısmi yanıt	16	22.9%	Nakil sonrası 100 mortalite	Var	16	22.9%
	Stabil/progresif	41	58.0%		Yok	52	74.3%

ATG: Anti Tumor Gökçe; GVHH: Graft Versus Host Hastalığı; HCT-CI: Hematopoietik Kök Hücre Transplantasyonu; Kuvvetli İndeksi; MA: Sürekli; RIC: İndirgenmiş yedekleme; KI: İndirgenmiş; TBI: Tam Yedekleme

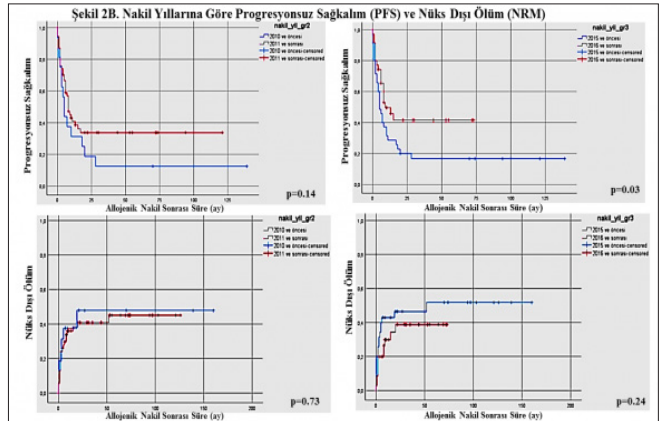
ATG: Anti Tazavir Gökbuldu; GVHH: Graft Versus Host Hastalığı; HCT-CI: Hematopoietik Hücre Transplantasyonu; Kuvvetlendirilmiş İlaçlar; MA: Milyetektomi; RIC: İndirgenmiş yığılmalı RT; Rodyetipi; TBI: Tıbbi Yığılmalı



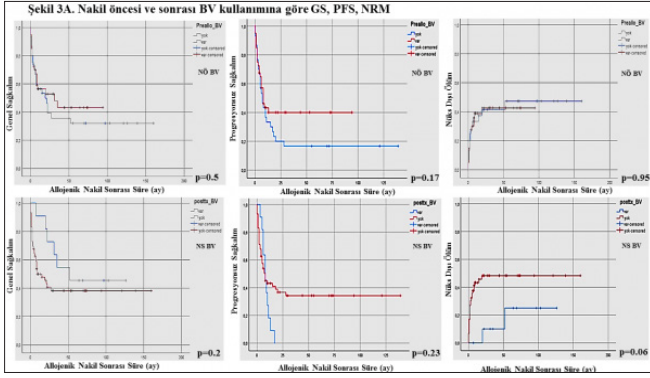
Şekil 1. A: Genel Sağkalm B: Progresyonsuz Sağkalm C: Nüks Dışı Ölüm



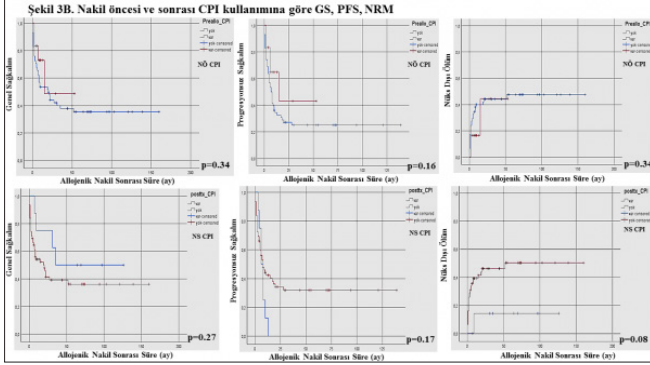
Şekil 2A. Nakil Yıllarına Göre Genel Sağkalm



Şekil 2B. Nakil Yıllarına Göre Progresyonsuz Sağkalm ve Nüks Dışı Ölüm



Şekil 3A. BV Kullanımına Göre Sağkalım



Şekil 3B. CPI Kullanımına Göre Sağkalım

■ Transfüzyon Tıbbı / Aferez / Hücre İşlenmesi

SS-17

Referans Numarası: 180

JACIE AKREDİTASYONU SONRASI ERCİYES ÜNİVERSİTESİ AFEREZ MERKEZİ 2010-2021 VERİLERİ

Serpil Baysal¹, Gülşah Akyol², Neslihan Mandacı Şanlı¹, Nizamettin Bektaş¹, Ümit Korkmaz¹, Hüseyin Özmen¹, Osman Ögüz Gazioğlu¹, Muzaffer Keklik²

¹Erciyes Üniversitesi, Aferez Merkezi, Kayseri

²Erciyes Üniversitesi, Hematoloji Departmanı, Kayseri

Giriş: Avrupa Kan ve İlik Nakli Grubu ile Uluslararası Hücresel Tedavi Derneği tarafından oluşturulmuş olan JACIE standartlarının, uygulandığı merkezlerde kök hücre nakil sürecinin her kategorisine olan katkısı bilinmektedir. Çocuk ve erişkin hastalarda çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılan otolog kök hücre naklinde (OKİT) başarılı sonuçlar alınabilmesi için kök hücrelerin verimli şekilde toplanması esastır. Günümüzde bu amaçla çeşitli kök hücre kaynakları kullanılmakla beraber olguların %90'ında periferik kan kök hücre toplanması (PKHT) tercih edilmektedir.

Amaç: Çalışmamızda, JACIE akreditasyonu sonrası OKİT amacıyla PKHT yapılmış hastalara ait mobilizasyon rejimleri, kök hücre toplama etkinliği (CE2) ve işlem sayısı yanı sıra, dondurularak saklanan kök hücrelerdeki nakil öncesi canlılık oranları ile nötrofil ve trombosit engraftman sürelerini içeren veriler geriye dönük olarak değerlendirilmiştir.

Yöntem: Erciyes Üniversitesi Aferez Merkezi'nde 2010-2021 yılları arasında gerçekleştirilen otolog PKHT verileri değerlendirilmiştir. Aferez cihazı olarak Spectra Optia ve Amicus kullanılmıştır. Kök hücre mobilizasyonunda, sadece granülosit-koloni stimulan faktör (G-CSF), kemoterapi + G-CSF, veya mobilizasyon yetersizliği durumunda G-CSF ile birlikte pleriksafor kullanılmıştır. Periferik kan CD34+ kök hücre sayısı ile canlılık oranlarının değerlendirilmesinde FACS Calibur akan ölçer kullanılmıştır. OKİT sonrası mutlak nötrofil sayısının $>0.5 \times 10^3$ /ml olması nötrofil engraftmanı, trombosit sayısı ise üç gün üst üste trombosit desteği olmadan 20×10^3 /ml olması trombosit engraftmanı olarak kabul edilmiştir. CE2 literatürdeki formüle uygun şekilde hesaplanmıştır:

$CE2\% = \frac{\text{üründeki } CD34+ \text{ hücre sayısı}}{\mu L \times \text{ürün hacmi}} \div \frac{\text{işlem öncesi } CD34+ \text{ hücre sayısı}}{\text{toplam işlenen kan hacmi}}$

Bulgular: Merkezimizde JACIE akreditasyonunu takip eden 11 yıllık süreçte 1025 hastaya toplam 1433 PKHT, 1105 OKİT işleminin yapıldığı tespit

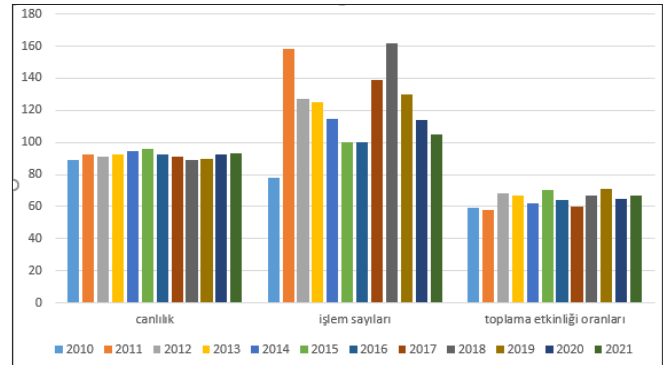
edilmiştir. Hastaların 170'i (%16.6) çocuk hasta, 855'i (%83.4) erişkin hasta idi. Hastaların yaş ortancası 50 (1- 81) idi. Hastaların 907'si erkek (%63,3) 526'sı kadın idi. (%36,7). Kilo ortancası 74 (7-150) idi. Tanılar; multipl myelom: 442 (%43.12), Non-Hodgkin lenfoma: 180 (%17,4), Hodgkin lenfoma: 174 (%16.97), nöroblastom: 57 (%5,56), diğer: 172 (%16,78). Mobilizasyon rejimleri; kemoterapi+G-CSF: 808 (%78,8), G-CSF: 127 (%12,4), G-CSF + pleriksafor: 25 (%2,43), diğer: 65 (%6,34) idi. Toplama öncesi periferik kan CD34+ hücre sayısı ortanca 33 (10- 308) / μL idi. Üründeki CD34+ hücre sayısı ise ortanca 7,98 (1,02-72,56) $\times 10^6$ /kg olarak tespit edildi. Hastaların 589'una (%41,8) 1 gün, 372'sine (%26,4) 2 gün, 37'sine (%2,6) 3 gün, 3 (%0,2) hastaya ise ardışık 4 gün toplama işlemi yapılmıştı. Hastaların 406'sına tek nakillik, 592'sine 2 nakillik ve 3 hastaya da 3 nakillik hücre toplanmıştı. CE2 oranı ortanca %62 (12-239) olarak saptanmıştı. Çalışma sonunda OKİT'de kullanılmış olan 1105 ürünün canlılık oranı ortanca %92,8 (75-99,7) olarak bulunmuştu (Grafik 1). Nakil yapılamayan 328 ürünün 173 (%52,7) hasta exitus olduğu için, 155 hastanın (%47,2) henüz nakil işlemi gerçekleştirmediği için canlılık oranları belirlenememişti. OKİT sonrası nötrofil engraftman günü ortanca 10 (7-46), trombosit engraftman günü de ortanca 12 (5-57) idi. Nakil sonrası 19 (%1,7) hasta engraftman gerçekleşmeden ex olmuş, 3 hastanın ise toplanan kök hücreleri kendi istekleri ile başka bir nakil merkezine devredilmişti.

Sonuç: JACIE standartlarına göre kalite göstergeleri olarak kabul edilen canlılık ve toplama etkinliği oranları ile engraftman süreleri bakımından 11 yıllık sonuçlarımızın literatürle karşılaştırıldığında oldukça başarılı olduğu görülmektedir. Özellikle, dondurularak saklanmış olan kök hücrelerin OKİT öncesi yeterli canlılık oranı koşullarını sağlamanın, JACIE akreditasyonunun hedeflerine ulaşılabilirdiğini gösteren bir belirteç olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: Aferez, Akreditasyon, JACIE, Periferik kök hücre

Kaynaklar

- Marinelli Busilacchi, E., et al., A novel method to evaluate prethawing viability of cryopreserved CD34+ hematopoietic stem cells for autologous transplantation. 2020. 60(7): p. 1529-1535.
- Anguita-Compagnon, A., et al. Mobilization and collection of peripheral blood stem cells: guidelines for blood volume to process, based on CD34-positive blood cell count in adults and children. in Transplantation proceedings. 2010. Elsevier.
- Saccardi, R., E. McGrath, and J.A.J.T.E.H. Snowden, JACIE accreditation of HSCT programs. 2019: p. 35-40.
- Berz, D. and G.J.N.A.i.S.C.T. Colvin, Cryopreservation of hematopoietic and non-hematopoietic stem cells—a review for the clinician. 2012: p. 231-266.



Grafik 1.

■ Kemik İliği Yetersizliği ve Myelodisplastik Sendromlar

SS-19

Referans Numarası: 282

AĞIR KONJENİTAL NÖTROPENİLİ HASTALARDA GENETİK ANALİZ SONUÇLARI: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Uğur Erkin Zeytinoğlu¹, Fatma Gümrük², Tekin Aksu², Bülent Barış Kuşkonmaz², Selin Aytaç Eyiyoğlu², Fahriye Duygu Uçkan Çetinkaya², Şule Ünal Cangül²

¹Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

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

Giriş ve Amaç: Nötropeni, 3 aydan uzun sürdüğünde "kronik" olarak kabul edilir ve nötrofillerin üretiminin azalması veya artmış yıkımından kaynaklanır. Kalıtsal bir bozukluk veya edinil bir nedene bağlı olabilir. Gebelikte maternal hipertansiyona ikincil gelişen nötropeniden, kemik

iliğinde baskılanmaya yol açan enfeksiyonlara, ilaçlara, toksinlere, immün bozukluklara, malignensilere, vitamin eksikliklerine veya kalıtsal nedenlere kadar birçok nedeni mevcuttur. Kronik nötropenilerin önemli bir kısmını oluşturan konjenital nötropeniler, sıklıkla ağır nötropeni (absolu nötrofil sayısı $< 0,5 \times 10^9/L$) ile karakterizedir. Bu çalışmada kronik nötropeni nedeniyle incelenen hastaların etiyolojilerine göre dağılımını tek merkez deneyimi olarak inceledik. Bu sayede akraba evliliğinin sık olarak görüldüğü ülkemizde kronik nötropenilerin kalıtsal etiyolojideki dağılımlarını ve ülkemizdeki genetik dağılımı görmeyi hedefledik.

Yöntem: Hacettepe Üniversitesi Çocuk Hematoloji Bilim Dalı'nda 2012-2022 yılları arasında kronik izole nötropeni tanısı ile izlenen hastalardan, ilaç, vitamin B12 eksikliği ve kemik iliğini tutan malignitelere sekonder gelişen nötropenili hastalar çalışmadan dışlanmıştır. Çalışmaya toplam 240 hasta dahil edilmiştir. Hastalara ait veriler elektronik dosya kayıtlarından geriye dönük olarak incelenmiştir.

Bulgular: Hastaların ortalama mevcut yaşı 9 yıl 2ay (9 ay-27 yaş) olup, %55'i erkekti. Hastaların %82'sine (n=197) genetik inceleme yapılmış olup, genetik incelemeler en sık mutasyon bildirilen 3 genin (HAX1, ELANE ve G6PC3) Sanger dizi analizi ile incelenmesinden, tüm egzom dizilemeye kadar çeşitlilik göstermekteydi. Genetik çalışma yapılan hastaların %20'sinde (n=49) nötropeni ilişkili genlerden birinde mutasyon tespit edildi. Genotipi tayin edilen hastaların %38,7'sinde (n=19) HAX1 geninde homozigot mutasyon, %20,4'ünde (n=10) ELANE heterozigot mutasyon, %8,1'inde (n=4) SBD51 mutasyon (Shwachman Diamond Sendromu), %8,1'inde (n=4) SLC37A4 homozigot mutasyon (Glikojen Depo Tip1), %6,1'inde (n=3) G6PC3 homozigot mutasyon mevcuttu. İki hastada VPS45 geninde homozigot mutasyon, 2 hastada Barth Sendromu, 1 hastada Hermansky Pudlak sendromu, 1 hastada retiküler disgenezi, 1 hastada nötropeni ile giden Poikiloderma, 1 hastada RUNX1 geninin heterozigot germline mutasyon, 1 hastada KMT2D geninde heterozigot mutasyon vardı.

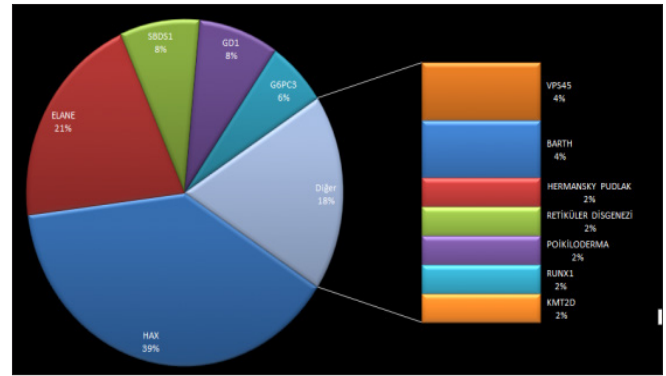
Tartışma ve Sonuç: Çoğunlukla iyi seyirli olan kronik nötropenilerin daha az sıklıkla görülen ve granülositlerin bozulmuş maturasyonu ile karakterize bir alt formu olan konjenital nötropeniler, yaşamlarının ilk aylarında başlayan tekrarlayan, genellikle hayatı tehdit eden enfeksiyonlar ile giden bir nötropeni alt formudur. Konjenital nötropenilerin sıklığının, tüm dünyada ortalama bir milyon canlı doğumda 3-8,5 vaka olduğu tahmin edilmekle beraber dünya çapında otozomal dominant bozukluklar daha yaygın görünmektedir. Fakat akraba evliliklerinin sıklığının arttığı toplumlarda otozomal resesif geçiş paternine sahip kalıtsal durumların da yaygın olduğu bilinmektedir. Bu çalışmada da otozomal resesif formlar daha sık olarak gösterilmiştir. Şiddetli konjenital nötropeniye sebep olan tanımlanan birçok mutasyon olmasına karşın yeni nesil dizileme ve tüm ekzom dizileme gibi tanı araçları daha yaygın bir şekilde kullanıldıkça, ciddi konjenital nötropeni ile ilişkili yeni varyantların tanımlanmasını beklemektedir. Sonuç olarak kronik nötropenisi olan hastaların erken tanısı, tedavi süreci ve olası komplikasyonların takibi açısından önemlidir.

Anahtar kelimeler: konjenital, kronik, nötropeni

Kaynaklar

- 1-Dale, D. C. (2017). How I manage children with neutropenia. British journal of haematology, 178(3), 351-363.
- 2-Newburger, P. E., & Dale, D. C. (2013, July). Evaluation and management of patients with isolated neutropenia. In Seminars in hematology (Vol. 50, No. 3, pp. 198-206). WB Saunders.
- 3-Skokowa, J., Dale, D. C., Touw, I. P., Zeidler, C., & Welte, K. (2017). Severe congenital neutropenias. Nature Reviews Disease Primers, 3(17302), 1-18.
- 4-Lanzkowsky, P., Lipton, J. M., & Fish, J. D. (Eds.). (2016). Lanzkowsky's manual of pediatric hematology and oncology. academic press.
- 5-Segel, G. B., & Halterman, J. S. (2008). Neutropenia in pediatric practice. Pediatrics in review, 29(1), 12.
- 6-Olcay, L., Ünal, Ş., Onay, H., Erdemli, E., Öztürk, A., Billur, D.,... & Yetgin, S. (2018). Both granulocytic and non-granulocytic blood cells are affected in patients with severe congenital neutropenia and their non-neutropenic family members: An evaluation of morphology, function, and cell death. Turkish Journal of Hematology, 35(4), 229.
- 7-Dale, D. C., & Link, D. C. (2009). The many causes of severe congenital neutropenia. The New England journal of medicine, 360(1), 3
- 8-Jean Donadieu, Stephanie Frenz, Lauren Merz, Christoph Klein & Christine BellannéChantelot (2021). Chronic neutropenia: how best to assess severity and approach management? Expert Review of Hematology 14(10), 945-960

Konjenital Nötropeni Genetik Dağılımı



■ Transfüzyon Tıbbı / Aferez / Hücre İşlenmesi

SS-20

Referans Numarası: 440

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

Neslihan Çilek^{1,4}, Elif Uğurel^{1,3}, Özgür Can Eren², Hakan Kalyon², Elif Birtaş Ateşoğlu², Ümit Barbaros Üre², Özlem Yalçın^{1,3}, Olga Meltem Akay²

¹Translasyonel Tıp Araştırma Merkezi (kuttam), Koç Üniversitesi, İstanbul, Türkiye

²Tıp Fakültesi Hematoloji Anabilim Dalı, Koç Üniversitesi, İstanbul, Türkiye

³Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı, Koç Üniversitesi, İstanbul, Türkiye

⁴Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Koç Üniversitesi, İstanbul, Türkiye

Amaç: Periferik kök hücre toplama işlemi uygulanan allojeneik kök hücre nakli vericilerinde, çeşitli risk faktörlerine bağlı olarak tromboz riski artabilir. Bu faktörler; aferez işlemi ve granülosit koloni stimüle edici faktör (G-CSF) kullanımı ile ilişkili olabilir. Aferez işlemindeki ekstrakorporeal dolaşım sırasında pıhtılaşma faktörlerinin adsorpsiyonu, trombosit adezyonu ve agregasyonu ile lökosit ve eritrositlerin hücre seperatörü içindeki kan dolaşımını sağlayan tüplerin yüzeyine yapışması sağlıklı kök hücre vericisinde hiperkoagülabl bir duruma yol açabilir. Kök hücre mobilizasyonu için kullanılan G-CSF'inde, koagülasyon sistemi üzerine etkisi ile ilgili olarak literatürde veriler bulunmaktadır ve granülosit koloni stimüle edici faktör kaynaklı geçici hiperkoagülabilité durumu araştırılması gereken önemli bir noktadır.

Bu çalışmada, periferik kök hücre aferezi uygulanan allojeneik kök hücre nakli vericilerinde artmış tromboz riskinden sorumlu olabilecek aferez işlemi ve G-CSF kullanımının koagülasyon bileşenleri üzerindeki etkisi rotasyonel tromboelastometri (ROTEM) analizi ile global olarak değerlendirilmiştir.

Yöntem: Çalışmaya Spectra Optia cihazı ile kök hücre aferezi uygulanan 30 sağlıklı verici dahil edilmiştir. Vericilere günde iki kez 5 ug/kg subkütan G-CSF (filgrastim) uygulanmıştır. İlk filgrastim dozundan önce donörlerden alınan kan örneğinde tam kan sayımı, PT, aPTT, fibrinojen, D-dimer analizi yapılmıştır ve ROTEM ile INTEM ve EXTEM analizi yapılarak CT (pıhtılaşma zamanı), CFT (pıhtı oluşma zamanı) ve MCF (maksimum pıhtı sertliği) parametrelerine bakılmıştır (1. ölçüm). Periferik kök hücre miktarında beklenen artış gösteren donörlerde aferez işlemi öncesi (2. ölçüm), aferez işlemi bittikten hemen sonra (3. ölçüm) ve bir hafta sonra (4. ölçüm) aynı parametreler tekrar değerlendirilmiştir.

Sonuçlar: Kan sayım parametreleri değerlendirildiğinde; beyaz küre sayısında 2. ve 3. ölçümde 1. ölçüm değerine göre artma ($p < 0.0001$) görülürken trombosit sayısında 2. ve 3. ölçümde 1. ölçüm değerine göre azalma ($p < 0.0001$) saptanmıştır. PT düzeyinde 2. ve 3. ölçümde 1. ölçüm değerine göre artma ($p < 0.05$), D-dimer ve fibrinojen değerinde 2. ölçümde 1. ölçüm değerine göre artma ($p < 0.05$) saptanırken aPTT ve hemoglobin düzeylerindeki ölçümlerde önemli farklılıklar gözlenmemiştir.

ROTEM parametreleri değerlendirildiğinde EXTEM testinde, CFT'de 2. ölçümde ve 3. ölçümde 1. ölçüm değerine göre artma ($p < 0.05$ ve $p < 0.0001$), MCF'de ise 3. ölçümde 1. ölçüm değerine göre azalma ($P < 0.01$) saptanmıştır. INTEM testinde, CFT'de 3. ölçümde 1. ölçüm değerine göre önemli ölçüde artma ($p < 0.05$), MCF'de 2. ölçüm değerinde 1. ölçüm değerine göre artma gözlenirken 3. ölçüm değeri 2. ölçüm değerine göre anlamlı düzeyde azalma saptanmıştır ($p < 0.0001$). Hem INTEM hem de EXTEM testi için dört ölçüm arasında CT değerlerinde anlamlı bir fark

saptanmamıştır. İki test analizinde de 2. ve 3. ölçüm değerinde gözlenen farklılıklar 4. ölçüm değerinde normal değerlerine geri dönmüştür.

Tartışma: Kök hücre aferez işleminden hemen sonra EXTEM ve INTEM analizlerinde artan CFT değeri işleme bağlı olarak koagülasyon faktörlerinin azalması ile açıklanabilir. EXTEM ve INTEM analizlerinde aferez işlemine bağlı saptanan değişikliklerin, işlemden sonra geç dönemde yapılan ölçümde düzelmesi bu değişikliklerin geçici olduğunu ve kök aferez işleminin sağlıklı donörler açısından güvenli olduğunu göstermektedir.

INTEM analizinde MCF değerinin filgrastim kullanımı sonrası uzaması ve takip eden ölçümde normale dönmesi, granülosit koloni stimüle edici faktör kaynaklı geçici hiperkoagülabilité gelişimini desteklemiştir. Hemostatik fonksiyonları bir bütün olarak değerlendirmeyi sağlayan ROTEM ile elde ettiğimiz bu bulgunun daha geniş olgu sayısına ait çalışmalar ile desteklenmesini önermekteyiz.

Anahtar kelimeler: allojenik kök hücre nakli, periferik kök hücre aferezi, rotasyonel tromboelastometri

Kaynaklar

1. Akay OM et al. Laboratory investigation of hypercoagulability in cancer patients using rotation thromboelastography. Med Oncol 2009;26(3):358.
2. Akay OM et al. Thromboelastographic evaluation of the influence of 2-RBC apheresis on donor's coagulation system. Transfus Apher Sci 2013; 48(3):387.
3. Canales MA. J Hematother Stem Cell Res 2002; 11(4).
4. Halter J et al. Severe events in donors after allogeneic hematopoietic stem cell donation. Haematologica 2009; 94(1), 94-101.
5. İlhami K. What is the role of apheresis technology in stem cell transplantation? Transfusion and Apheresis Science 2017; 56(6), 788-794.
6. LeBlanc R. Bone Marrow Transplant 1999; 23.
7. Pagliuca A et al. Guidelines on the use of colony-stimulating factors in hematological malignancies. British Journal of Haematology 2003; 123(1), 22-33.
8. Park MS et al. Thromboelastography as a better indicator of hypercoagulable state after injury than prothrombin time or activated partial thromboplastin time. J Trauma 2009; 67(2):266.
9. Politi P. Transf Apheresis Scie 2012; 229.
10. Spienza L et al. Whole blood coagulation assessment using rotation thromboelastogram thromboelastometry in patients with acute deep vein thrombosis. Blood Coagul Fibrinolysis 2008;19(5):355.

Tablo 1. ROTEM analizi sonucu elde edilen INTEM ve EXTEM testleri için CT (pıhtılaşma zamanı), CFT (pıhtı oluşma zamanı) ve MCF (maksimum pıhtı sertliği) parametreleri

	Ölçüm-1 (Mean ± sd)	Ölçüm-2 (Mean ± sd)	Ölçüm-3 (Mean ± sd)	Ölçüm-4 (Mean ± sd)
EXTEM-CT (sn)	66.06 ± 8.828	68.77 ± 14.14	65.90 ± 8.652	64.33 ± 6.028
EXTEM-CFT (sn)	76.00 ± 11.98	91.14 ± 21.73	106.1 ± 26.49	90.57 ± 20.06
EXTEM-MCF (mm)	65.74 ± 3.768	65.90 ± 4.039	61.87 ± 4.470	62.73 ± 4.377
INTEM-CT (sn)	205.7 ± 66.82	177.0 ± 39.46	191.9 ± 47.44	192.0 ± 37.74
INTEM-CFT (sn)	75.48 ± 22.36	78.31 ± 22.98	89.52 ± 22.48	84.73 ± 25.70
INTEM-MCF (mm)	63.13 ± 3.649	65.07 ± 3.760	60.10 ± 4.182	61.36 ± 3.898

Pediyatrik Akut Lösemiler

SS-22

Referans Numarası: 583

PEDİYATRİK FEBRİL NÖTROPENİ EPİZODLARINDA TEKRARLANAN KAN VE PORT KATETER KÜLTÜRLERİNİN ÖNEMİ

Volkan Köse¹, Rabia Deniz Kılıç³, Ayça Koca Yozgat¹, Elif Akkaya³, Ekin Kartal Özer³, Murat Sırakaya³, Esin Yıldırım³, Bedia Dinç¹, Hüsnüye Neşe Yaralı²

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Şehir Hastanesi Çocuk Hematoloji Onkoloji

²Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Ankara Şehir Hastanesi Çocuk Hematoloji Onkoloji

³Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Şehir Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları

⁴Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Şehir Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji

Giriş: Febril nötropeni (FN) çocukluk çağında kanser nedeni ile tedavi gören hastalarda en sık görülen ve mortalitesi yüksek bir komplikasyondur (1). Çalışmalarda FN ataklarında %10-24 oranında bakteriyemi insidansı gösterilmiş olup atakların yaklaşık %50-80'inde herhangi bir etken üretilmemiştir (2). Uluslararası pediatrik febril nötropeni kılavuzu ampirik antibiyotiklere başlamadan önce periferik ven ve mevcut bir santral venöz katetere, antibiyotik tedavisi sonrasında da ateş devam ediyor ise iki

gün boyunca iki set kan kültürü alınmasını, daha sonra ateş devam ediyor ise sadece klinik değişiklik olduğunda kültür alınmasını önermektedir (3). Çalışmamızın amacı febril nötropeni çocuk hastalarda ateş epizodu devam ederken kaç güne kadar periferik kan ve/veya port kültürü alınmasının önemini saptayabilmektir.

Materyal-Metod: Ankara Şehir Hastanesi Çocuk Hematoloji Kliniğinde Eylül 2019-Mayıs 2022 arasında akut lenfoblastik/ myeloblastik lösemi ile takipli toplam 167 çocuk hastanın 1393 febril nötropeni atağı (FNA) retrospektif olarak değerlendirildi. Febril nötropeni tüm hastalardan 1. gün kan ve mevcut ise port veya santral venöz katetere kültür alındıktan sonra antiyoterapi başlandı. Ateşli seyrettikleri sürece 6. güne kadar kültürleri alınmaya devam edildi. Hastaların demografik, klinik özellikleri ve kültür sonuçları analiz edildi.

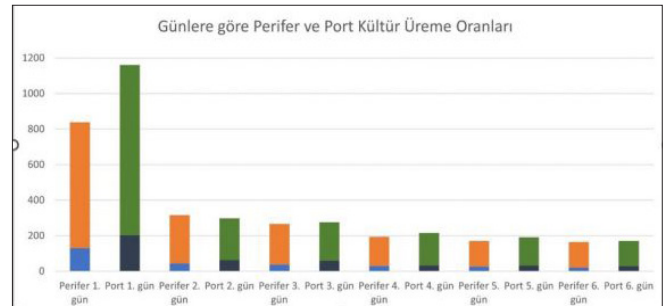
Sonuçlar Yüz altmış yedi hastanın 1393 FNA'daki 1948 periferik kan ve 2309 port kateter kültürü değerlendirildiğinde 701 üreme saptandı. Atakların 1. gününde alınan kan kültürlerinin 131'inde (%9,4), kateter kültürlerinin ise 202'sinde (%14,5) üreme saptandı; 64 (%4,5) atakta ise hem kan hem port kültüründe eş zamanlı üreme saptandı. Ateşin devam ettiği 316 atakta 2. gün alınan kan kültürlerinin 43'ünde (%3), port kültürlerinin 62'sinde (%4,4) üreme saptandı. Birinci gün kan kültüründe üreme olan 131 hastanın 2. gün sadece 15'inde üreme tespit edildi. Ancak 1. gün kan kültüründe üreme saptanmayanların 17'sinde 2. gün kan kültüründe üreme saptandı. Birinci gün port kültüründe üreme olan 202 hastanın ise 2. gün port kültürünün 41'inde üreme mevcut iken, 1. gün port kültüründe üreme olmayan hastaların 18'sinde 2. gün port kültüründe üreme saptandı. 1393 atağın 276'sında febril oldukları 3. gün alınan kan kültürlerinin 37'sinde (%2,6), port kültürlerinin ise 59'unda (%4,2) üreme saptandı. İlk 2 günde kan kültüründe üreme saptanmayan 171 ataktan 7'sinde 3. gün kan kültüründe üreme saptanırken, port kültüründe üreme saptanmayan 156 ataktan 9'unda 3. gün port kültüründe üreme oldu. 1393 atağın ilk 4 gününde üreme elde edilemeyen hastalardan ateş devam etmesi halinde 5. gün alınan kan kültüründe sadece 1 atakta üreme elde edilebildi. Günlere göre periferik kan ve port kültür üreme oranları grafik 1'de, üreyen mikroorganizmaların dağılımı ise grafik 2'de gösterilmiştir.

Tartışma: Çalışmamız, FN'li çocuk hastalarda kan ve port kültürlerinin alınma protokollerini optimize etme amacı ile yapılmıştır. Bu hastalarda kan ve port kültürlerinin ateşli hastalarda kılavuzlardan farklı olarak ilk 4 günde tekrarlanmasının uygun olduğunu fakat 5. günden sonra klinik değişiklik olmaması halinde alınmasının klinik anlamlı olmadığını düşünmekteyiz.

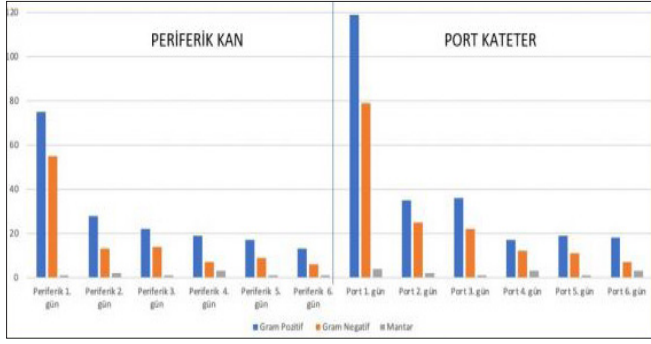
Anahtar kelimeler: Febril nötropeni, çocuk, periferik kan ve port kültür

Kaynaklar

1. Ardura, M. I. & Koh, A. Y. in Principles and Practice of Pediatric Oncology 7th Edition (eds Pizzo, P. & Poplack, D.) 1010–1057 (Lippincott Williams & Wilkins, Riverwoods, 2015).
2. Hakim H, Flynn PM, Knapp KM, Srivastava DK, Gaur AH. Etiology and clinical course of febrile neutropenia in children with cancer. J Pediatr Hematol Oncol 2009;31:623–629.
3. Lehrnbecher T, Phillips R, Alexander S, et al. Guideline for the management of fever and neutropenia in children with cancer and/or undergoing hematopoietic stem-cell transplantation. J Clin Oncol 2012; 30:4427–38.



Grafik 1.



Grafik 2. Periferik kan ve port kültürlerinde üreyen mikroorganizmaların dağılımı

Kronik Lenfositik Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar

SS-23 Referans Numarası: 138

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

¹Fatih Akbuğa, ²Fehmi Hindilerden, ²³İpek Yönel Hindilerden, ²Emine Gültürk, ¹Günnur Deniz, ¹Metin Yusuf Gelmez

¹İstanbul Üniversitesi, Aziz Sançar Deneysel Tıp ve Araştırma Enstitüsü, İmmünoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

²İstanbul Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bölümü, İstanbul, Türkiye

³İstanbul Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Kronik Lenfositik Lösemi (KLL), B lenfositlerin kemik iliğinde, lenf nodunda, dalakta ve periferik kanda birikmesi ile karakterize B hücreli malignitedir. Güncel çalışmalarda CXCR5 ekspresyon eden CD8⁺ T hücrelerinin bir alt grubu saptanmıştır. Foliküler sitotoksik CD8⁺ T (T_{FC}) hücreler olarak adlandırılan bu hücre grubu diğer CD8⁺ T hücre gruplarından fenotipik ve transkripsiyonel olarak farklılık göstermektedir. T_{FC} hücreleri CD8⁺ T hücrelerine benzer şekilde salgıladıkları perforin ve granzim aracılığı ile enfekte veya tümörleşmiş B ve T_H hücrelerinin lizisini sağlamaktadır. Güncel çalışmalar CD40L ekspresyonunun T_{FC} hücrelerini T_H hücrelerine benzer şekilde B hücreleri ile etkileşerek antikor yanıtlarının düzenlenmesinde rol alabileceğini bildirmektedir. Bu çalışmada, KLL'li hastalarda T_{FC} hücrelerinin sıklığı, alt grup dağılımı ve alt grupların fonksiyonları incelenmiştir.

Method: Otuz KLL hastası ve 20 sağlıklı kontrolün periferik kan örneklerinden periferik kan mononükleer hücreleri (PKMH) izole edildi. PKMH örneklerinden CD19⁺ hücreler sort edildikten sonra PMA/ionomycin ile 2 saat uyarılıp, ardından kültüre Brefeldin A eklenerek 3 saat daha uyandırıldı. Uyarım sonrası hücreler anti-CD3, -CD8, -CXCR5, -CD40L, -ICOS monoklonal antikorları ile yüzey boyaması yapıldıktan sonra, fiksasyon ve permeabilizasyon işlemleri sonrasında anti-IL-4, -IL-17, -IL-21, -IFN- γ , -perforin ve -granzim-B monoklonal antikorları ile hücre içi boyama yapıldı. Örnekler akan hücre ölçeğinde okutulmuş analiz edildi.

Sonuçlar: KLL hastalarında total T_{FC} hücre oranlarının sağlıklı kontrollere göre arttığı saptandı. T_{FC} hücre alt grupları analiz edildiğinde, KLL hastalarında ICOS⁺ T_{FC}, CD40L⁺ T_{FC} hücre oranlarının sağlıklı kontrollere göre arttığı, buna karşın ICOS⁺CD40L⁺ T_{FC} (DN T_{FC}) hücre oranlarında hasta ve sağlıklı kontroller arasında anlamlı bir fark gözlenmedi. KLL hastalarında ICOS⁺ T_{FC}, CD40L⁺ T_{FC} ve DN T_{FC} alt gruplarında IL-4, IL-17, IL-21 ekspresyonlarının sağlıklı kontrollere göre daha yüksek olduğu gözlemlendi. KLL hastalarında ICOS⁺ ve CD40L⁺ T_{FC} hücrelerinde DN T_{FC} alt grubuna kıyasla IL-4, IL-17, IL-21, IFN- γ ekspresyonlarının daha yüksek olduğu gözlemlendi. Aynı zamanda KLL hastalarında ICOS⁺ T_{FC} hücrelerin perforin ve granzim B'nin diğer T_{FC} hücre alt gruplarına göre daha fazla ekspresyon olduğu gözlemlendi. CD5⁺CD19⁺ hücre oranı ile total T_{FC} hücre oranının pozitif korelasyonu olduğu saptandı.

Tartışma: T_{FC} hücrelerinin sitotoksik etkisi göz önüne alındığında KLL hastalarında artan tümör yükü ile birlikte T_{FC} hücre oranlarının da arttığı gözlenmektedir. ICOS⁺ T_{FC} hücrelerinde gözlenen yüksek perforin ve granzim içeriklerinin bu hücrelerin daha çok sitotoksik etkide olduğunu düşündürmektedir. CD40L⁺ T_{FC} hücrelerinin sitotoksik etkiden ziyade B hücrelerini uyarıcı etkisi göz önüne alındığında, bu hücre oranlarındaki artış, tümör mikroçevresinin T_{FC} hücrelerini CD40L⁺ hücrelere doğru farklılaştırabileceğini düşündürmektedir. CD40L⁺ T_{FC} hücrelerinde yüksek

IL-21 ekspresyonunun B hücrelerini daha fazla uyayabileceğini ortaya koymaktadır.

Bu proje İ.Ü. BAP birimi (proje no:38452) ve TÜBİTAK (proje no: 122S204) tarafından desteklenmiştir.

Anahtar kelimeler: Kronik Lenfositik Lösemi (KLL), Foliküler Sitotoksik CD8⁺ T Hücreleri (TFC)

Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

SS-24 Referans Numarası: 575

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

¹Güldane Cengiz Seval¹, ²Hatice Şanlı², ²Sinem Civrız Bozdağ¹, ²Bengü Nisa Akay², ¹İncilay Yıldızhan², ²Muht Özcan¹, ²Selami Koçak Toprak¹

¹Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı

²Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Bilim Dalı

Giriş: Relaps/refrakter (RR) Mikozis fungoides (MF) ve Sezary sendromu (SS) için tedavi seçenekleri kısıtlı olup yanıt oranları da düşük seyretmektedir. Brentuksimab vedotin (BV), anti-CD30 monoklonal antikorunu yapay antimikrotubulin olan monometil auristatin E'nin peptid bağı ile bağlanmasıyla oluşan bir antikor-ilaç konjugatıdır ve refrakter CD30(+) kutanöz T-hücreli lenfoma tedavisinde onay almıştır. MF/SS'te de etkinliğini gösteren yayınlar bulunmaktadır. Bu çalışmada kliniğimizde BV tedavisi kullanan R/R MF/SS hastalarını retrospektif olarak değerlendirmeyi amaçladık.

Hastalar ve Metod: Kliniğimizde Ocak 2019 ve Haziran 2022 tarihleri arasında endikasyon dışı onay ile BV kullanılan R/R MF/SS tanımlı hastaların verileri geriye dönük olarak incelendi. Hastaların medyan takip süresi 11,9 ay (aralık: 1,5-38 ay) olarak bulundu.

Sonuçlar: Çalışmaya 27 hasta dahil edildi; hastaların %77,7'si (n=21) erkek ve medyan yaş 58,2 yıl (aralık: 40-84 yıl) olarak görüldü. Yirmi hastada BV ile medyan 5 kürde yanıt alındı; hastaların yanıt oranları 12 hastada tam yanıt (TY) ve 10 hastada kısmi yanıt (KY). BV ile 3 hastada tedavi altında progresyon gelişmesi ve 2 hastanın da refrakter olması üzerine tedavilere devam edilemedi. Hastaların BV bütün yanıtları (ORR) tutulan organlara göre değerlendirildiğinde; ciltte %74 (n=20, 9 hastada TY) ve lenf nodunda %70 (n=19, 12 hastada TY) olarak görüldü. Ciltte >%10 CD30 pozitifliği tüm hastalarda mevcuttu ancak pozitiflik oranı ile tedavi yanıtı arasında bir ilişki bulunamadı. Yanıt veren hastalarda tedavi başlanması ile yanıt arasındaki süre medyan 2,1 ay ve yanıt süresi de medyan 6,3 ay olarak hesaplandı. BV tedavisi sırasında karşılaşılan grade 2 yan etkiler ise halsizlik, periferik nöropati ve konstipasyondur.

Tartışma: Literatürdeki en geniş tek merkez, gerçek hayat verisi olan bu retrospektif çalışmada BV ile R/R MF/SS hastalarında >%50 üzerinde yanıt alındığı gözlenmiştir. Ancak daha geniş hasta içeren randomize, kontrollü çalışmalar ile BV hem monoterapi hem de kombinasyon tedavilerindeki etkinliğinin değerlendirilmesi gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: Mikozis Fungoides, Sezary Sendromu, Brentiksimumab Vedotin

■ Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

SS-25

Referans Numarası: 409

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

Gülyüz Öztürk¹, Akif Yeşilipek², Arzu Akçay¹, Vedat Uygur³, Gülcihan Özek⁴, Gülsün Karasu², Ebru Yılmaz⁵, Fatma Demir Yenigürbüz¹, Seda Öztürkmen³, Serap Aksoylar⁴, İkbâl Ok Bozkaya⁶, Koray Yalçın⁷, Gizem Zengin Ersoy⁷, Ekrem Ünal⁵, Burcu Akıncı¹, Hayriye Daloğlu³, Barbaros Şahin Karagün⁸, Savaş Kansoy⁴, Namık Özbek⁶, Elif İnce⁹, Ahmet Demir¹⁰, Müge Gündoğdu¹¹, Barış Malbora¹², Musa Karakükçü⁵, Murat Elli¹³, Arzu Akyay¹⁴, Adalet Meral¹⁵, Sinan Akbayram¹⁶, Nazan Sarper¹⁷, Buket Erer Del Castello¹⁸, Volkan Hazar¹⁹, Bülent Antmen⁸

¹Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Altunizade Hastanesi, Çocuk Hematoloji-onkoloji Bilim Dalı, İstanbul

²Medical Park Göztepe Hastanesi, Çocuk Hematoloji-onkoloji Bölümü, İstanbul

³Medical Park Antalya Hastanesi, Çocuk Hematoloji-onkoloji Bölümü, Antalya

⁴Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Çocuk Hematoloji-onkoloji Bilim Dalı, İzmir

⁵Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Çocuk Hematoloji-onkoloji Bilim Dalı, Kayseri

⁶Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Hematoloji-onkoloji Bölümü, Ankara

⁷Altınbaş Üniversitesi, Medical Park Bahçelievler Hastanesi, Çocuk Hematoloji-onkoloji Bölümü, İstanbul

⁸Acıbadem Adana Hastanesi, Çocuk Hematoloji-onkoloji Bölümü, Adana

⁹Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Çocuk Hematoloji-onkoloji Bilim Dalı, Ankara

¹⁰Memorial Ankara Hastanesi, Çocuk Hematoloji-onkoloji Bölümü, Ankara

¹¹Memorial Bahçelievler Hastanesi, Çocuk Hematoloji-onkoloji Bölümü, İstanbul

¹²Yeni Yüzyıl Üniversitesi Gaziosmanpaşa Hastanesi, Çocuk Hematoloji-onkoloji Bölümü, İstanbul

¹³Medipol Üniversitesi Hastanesi, Çocuk Hematoloji-onkoloji Bilim Dalı, İstanbul

¹⁴İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Çocuk Hematoloji-onkoloji Bilim Dalı, Malatya

¹⁵Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Çocuk Hematoloji-onkoloji Bilim Dalı, Bursa

¹⁶Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Çocuk Hematoloji-onkoloji Bilim Dalı, Gaziantep

¹⁷Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Çocuk Hematoloji-onkoloji Bilim Dalı, Kocaeli

¹⁸Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Çocuk Hematoloji-onkoloji Bilim Dalı, İstanbul

¹⁹Medstar Antalya Hospital, Çocuk Hematoloji-onkoloji Bölümü, Antalya

Giriş: Genetik HLH hastalığı, ailesel HLH genlerindeki (perforin [PRF1], Unch [UNC13D], syntaxin [STXBP2, STX11]), pigment/granül genlerindeki (RAB27A, LYST, AP3B1) mutasyonlarla veya HLH'ye yakınlığa neden olan diğer birçok genetik bozuklukta ortaya çıkabilen heterojen bir grup hastalıktır. Farklı mutasyonlar varlığında hastalığın başlangıç zamanının, klinik seyrinin ve şiddetinin farklı olabileceği bilinmektedir. Genetik HLH için küratif tek tedavi şekli allojeneik HKHN'dir.

Amaç: Bu çalışmada HLH nedeniyle allojeneik HKHN yapılan farklı genetik mutasyonlara sahip çocuklarda, bu genetik farklılıkların transplantasyon sürecine ve sonuçlarına etkisinin incelenmesi amaçlandı.

Hastalar ve yöntem: Mart 2008 – Ekim 2020 tarihleri arasında, 18 pediatrik transplantasyon merkezinde HLH nedeniyle allojeneik HKHN yapılan 191 hasta geriye dönük olarak incelendi. Hastaların 153'ünde genetik HLH'ye neden olan patojenik variant saptandı. Kırkaltı hastada PRF1 geninde, 38 hastada UNC13D geninde, 25 hastada STX11/STXBP2 geninde biallelik mutasyon saptanırken, 44 hastada RAB27A (Griselli sendromu tip 2) veya LYST (Chediak Higashi sendromu) genlerinde mutasyon bulundu. Ancak hastaların 17'sinde patojenik variant saptanamadı (ailesel HLH kanıtlanamayan grup) ve 21 hastada da genetik analiz yapılamadı. Genetik tetkik yapılamayan 21 hasta, gruplar arası karşılaştırmaya dahil edilmedi.

Bulgular: Hastaların 99'u erkek, 92'si kız olup; median yaş 18,1 ay (min: 1; max: 204 ay) idi. PRF1 ve UNC13D grubuna HLH tanı yaşı ve HKHN yaşı diğer gruplardan belirgin olarak küçüktü ($p < 0,05$). Tanıdan HKHN'ne kadar geçen süre PRF1 grubunda diğer gruplara göre belirgin olarak kısa idi (median 5,1 ay). Farklı genetik mutasyona sahip gruplar, HKHN öncesi kullanılan tedavi ve remisyon durumu, donör tipi, hazırlama rejimi (MAC/RIC), GvHH profilaksisi, profilaktik defibrotid kullanımı, kök hücre kaynağı ve infüze edilen CD34+ hücre sayısı açısından benzerdi ($p > 0,05$).

Hastaların %94'ünde nötrofil (median 15 gün), %88'inde trombosit engraftmanı (median 20 gün) sağlandı. Hastaların %55'inde profilaktik defibrotid kullanıldı ve 41 (%21.5) hastada VOD gelişti. Engraftman oranı, profilaktik defibrotid kullanımı ve VOD açısından farklı genetik mutasyona sahip gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı ($p:0,11$ ve $p:0,91$).

Hastaların 68'inde (%36) akut GvHH (grade-II: %15, grade III-IV: %21) gelişti. Grade III-IV GvHH oranı, PRF1 ve GS2/CHS grubunda diğer gruplara göre daha yüksekti. Ancak bu fark anlamlı değildi. Yüz günden uzun yaşayan 127 hastanın 32'sinde (%20) kronik GvHH gelişti. Gruplar arasında

kronik GvHH açısından fark görülmedi. Çok değişkenli analizde de farklı mutasyonların engraftman, VOD, akut ve kronik GvHH gelişimi açısından risk oluşturmadığı görüldü.

Transplantasyon sonrası +30. günde 124 hastada (%65) tam donör kimerizmi, 44 hastada (%23) mikst donör kimerizmi elde edildi (non-kimerik:11, erken ölüm:12). Gruplar arasında tam+mikst donör kimerizmi ve graft yetmezliği açısından fark saptanmadı.

Median 27 ay (1 gün-129 ay) takip süresi ile 138 (%73) hasta hayattadır. Genel sağ kalım (OS) 100 günde %81, bir yılda %77 ve beş yılda %70.6 (%95 CI, 90-107) iken; olaysız sağ kalım (EFS) 100 günde %81, bir yılda %75 ve beş yılda %70 (%95 CI, 87-104) bulundu. Gruplar arasında OS ve EFS açısından fark saptanmadı. Cox regresyon analizinde de farklı genetik mutasyonların OS ve EFS'yi etkilemediği görüldü.

Toplamda 191 hastanın 51'i (%26.7) kaybedildi. TRM, +100. günde %17.3 (33/191 hasta) ve takip süresi sonunda %22.5 (43/191 hasta) olarak bulundu. Gruplar arasında TRM açısından anlamlı fark bulunmadı. Ayrıca çok değişkenli analizde de farklı mutasyonların TRM açısından risk oluşturmadığı görüldü.

Sonuç: Genetik HLH'de farklı mutasyonlar varlığında, hastalığın başlama zamanı, klinik şiddeti ve seyri farklı olabilmektedir. Ancak farklı mutasyonların varlığı, hiperinflamatuar sürecin yaşandığı HKHN sürecini ve sonuçlarını ciddi bir şekilde etkilememektedir.

Anahtar kelimeler: Genetik hemofagositik lenfhistiositoz, transplantasyon

■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

SS-26

Referans Numarası: 546

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

Ceren Utku¹, Derya Demir¹, Fatma Keklik Karadağ², Güray Saydam², Mine Hekimgil¹, Nazan Özsan¹

¹Ege Üniversitesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, İzmir

²Ege Üniversitesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, İzmir

Amaç: IgG4-ilişkili hastalık her anatomik bölgede karşımıza çıkabilen tümefaktif lezyonlar, fibrozis, yüksek serum IgG4 seviyeleri ve/veya poliklonal IgG4 pozitif plazma hücrelerinin doku infiltrasyonu ile karakterize kronik immün aracı bir antidedir. Bu hastalıkta lenfadenopati yaygın olmakla birlikte, hastalık geniş morfolojik spektrum gösterir. Histopatolojik bulgular bu hastalığın tanısı için oldukça önemlidir. Bu çalışmada; lenf nodülünde IgG4-ilişkili lenfadenopati tanısı almış olguların klinikopatolojik ve prognostik bulgularının literatür eşliğinde tartışılması ve histopatolojik kriterlerin incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç Yöntem: 2016-2022 yıllarında bölümümüzde IgG4-ilişkili lenfadenopati tanısı alan 14 hasta klinik bulgular (yaş, cinsiyet, serum IgG4 düzeyi, anatomik lokalizasyon, eşlik eden sistemik hastalık), histopatolojik özellikler (fibrozis, granülom, obliteratif flebit, eozinofil varlığı) yanı sıra morfolojik olarak; foliküler hiperplazi (FH), Castleman hastalığı (CH), interfoliküler genişleme ve immunoblastozis (İFGİ), germinal merkezlerin progresif transformasyonu (GMPT), inflammatuar psödötümör (İPT) benzeri olmak üzere beş alt gruba ayrılarak incelendi. Ayrıca immunhistokimyasal olarak IgG4 pozitif plazma hücre sayısı, IgG4 pozitif plazma hücrelerinin interfoliküler/intrafoliküler yerleşimi, IgG4:IgG hücre oranı, kappa ve lambda ifadesi yanı sıra prognostik özellikleri ile birlikte yeniden değerlendirildi.

Bulgular: Hastaların 10'u (%71) erkek olup yaş ortalaması 50,6 (aralık:14-75) idi. Olguların üçü aksiller, üçü inguinal, ikisi servikal, biri çölyak, biri jugulodigastrik, biri supraklaviküler yerleşimli olup üçünün lokalizasyonu belirtilmemişti. Histopatolojik olarak olguların 10'unda eozinofil lökosit infiltrasyonu eşlik etmekteydi, dördünde fibrozis, dördünde obliteratif flebit, birinde granülom varlığı izlendi. IgG4 pozitif plazma hücreleri, hastaların %50'sinde interfoliküler ve intrafoliküler yerleşimli iken %35'inde interfoliküler, %15'inde ise intrafoliküler yerleşimde izlendi. Morfolojik olarak hastaların dördünde CH, dördünde İFGİ, üçünde FH, ikisinde GMPT, birinde İPT benzeri morfoloji izlendi. En büyük büyütme alanında IgG4 pozitif plazma hücre sayısı ortalama 165 olup IgG4:IgG hücre oranı 60,28 olarak saptandı. Laboratuvar sonuçlarına ulaşılabilen olguların %75'inde serum IgG4 düzeyi yüksekti. Serumda eozinofil artışı iki hastada gözlemlendi. En sık eşlik eden sistemik hastalık bağ doku hastalığı (BDH) olup

diğerleri sırasıyla hipertansiyon (HT), diyabet (DM), kronik hepatit B (KHB), miksoid liposarkom (MLS), femoral tromboemboli (FTE), Hodgkin lenfoma (HL), multiple skleroz (MS) ve Castleman hastalığıydı. Takip verisine ulaşılan 12 hastanın takip süresi ortalama $10,5 \pm 2$ ay olup olguların tamamının sağ olduğu gözlemlendi.

Sonuç: Nodal tutulum, hastalığın erken belirtisi olarak diğer bölge tulumlarından önce karşımıza çıkabildiği için histopatolojik tanı kriterlerinin belirlenmesi ve ayırıcı tanısı önemlidir. Nadir görülen bu antitede patogenezi, klinik gidişi ve tedavi süreçlerinin daha iyi anlaşılması için uzun dönem takip bulgularına sahip çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: IgG4, lenf nodülü, plazma hücreleri

Kaynaklar

- 1- Strock C, Dresser K, Zukerberg L, et al. IgG4-related Lymphadenopathy: A Comparative Study of 41 Cases Reveals Distinctive Histopathologic Features. *Am J Surg Pathol* 45(2):178-192, 2021
- 2- Sato Y, Yoshino T. IgG4-Related Lymphadenopathy. *Int J Rheumatol* 2012;572539, 2012
- 3- Takanashi S, Kikuchi J, Sasaki T, et al. Lymphadenopathy in IgG4-related disease: a phenotype of severe activity and poor prognosis, with eotaxin-3 as a new biomarker. *Rheumatology* 60(2):967-975, 2021
- 4- Sato Y, Kojima M, Takata K, et al. Systemic IgG4-related lymphadenopathy: a clinical and pathologic comparison to multicentric Castleman's disease. *Mod Pathol* 22(4):589-99, 2009
- 5- Chen LYC, Mattman A, Seidman MA, et al. IgG4-related disease: what a hematologist needs to know. *Haematologica* 104(3):444-455, 2019
- 6- Gaspar, B.L. IgG4-related lymphadenopathy – a difficult diagnosis. *Surg Exp Pathol* 3:30, 2020

Tablo 1. 14 Olgunun klinikopatolojik değerlendirilmesi ve prognostik özellikleri

NO	YAŞI	CİNSİYET	LOKALİZASYON	IGG(+) PLAZMA HÜCREŞİ	IGG4(+) PLAZMA HÜCREŞİ	IGG4/IGG (%)	İNTRALÜMİNER İGG4(+) PLAZMA HÜCREŞİ	İNTRALÜMİNER İGG4(+) PLAZMA HÜCREŞİ	ADİPOZİTİK İNTERN	FİBRİNOZ	OBİTERATİFLEBİT	EDİNOFİL VARLIĞI	GRANÜLOM	PRAP SÜRESİ (AY)	SİGİLLER	İŞLENEN HASTALIK
1	46	KADIN	AKSİLLER	85	60	70	+	+	CH-benzeri	-	-	+	-	5	SAG	CH, BDH
2	70	ERKEK	İNGUINAL	125	100	80	+	+	CH-benzeri	-	+	+	-	21	SAG	VERİ YOK
3	52	ERKEK	ÇÜYAK	400	350	87	NADIR +	+	GMPT-benzeri	+	+	+	-	19	SAG	BDH, KHB
4	15	KADIN	AKSİLLER	166	100	60	+	+	İfGİ	-	-	+	-	28	SAG	MLS
5	49	ERKEK	AKSİLLER	700	650	97	+	+	CH-benzeri	-	-	+	-	?	?	?
6	34	ERKEK	İNGUINAL	200	120	60	+	+	İPT-benzeri	+	+	+	-	?	?	?
7	54	KADIN	JUGULODİGASTRİK	125	100	80	+	+	FH-benzeri	-	-	-	-	19	SAG	BDH, HT, DM
8	66	ERKEK	SUPRAKLAVİKÜLER	500	200	40	-	+	İfGİ	+	+	+	+	15	SAG	DM, HT
9	74	ERKEK	?	250	100	40	NADIR +	+	İfGİ	-	-	+	-	1	SAG	PHT, FTE
10	75	ERKEK	İNGUINAL	250	100	40	NADIR +	+	FH-benzeri	-	-	-	-	14	SAG	LFKHL
11	38	KADIN	SERVİKAL	320	160	50	-	+	FH-benzeri	-	-	NADIR +	-	1	SAG	BDH
12	14	ERKEK	?	300	90	30	-	NADIR +	GMPT-benzeri	-	-	NADIR +	-	2	SAG	MS
13	54	ERKEK	?	150	90	60	NADIR +	+	İfGİ	-	-	+	-	2	SAG	YOK
14	68	ERKEK	SERVİKAL	200	100	50	+	NADIR +	CH-benzeri	+	-	+	-	1	SAG	YOK

■ Transfüzyon Tıbbı / Aferez / Hücre İşlenmesi

SS-27

Referans Numarası: 32

ÇOCUK ACIL SERVİSİ, ÇOCUK SERVİSİ VE CERRAHİ SERVİSLERDEKİ PEDIATRİK TRANSFÜZYON UYGULAMALARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Tunc Aydın¹, Özlem Tüfekçi¹, Şebnem Yılmaz², Hale Ören³

¹Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı

Giriş: Kan ürünü transfüzyonu klinik pratikte sıkça kullanılan ve yeri geldiğinde hayat kurtarıcı olan önemli destek tedavilerden biridir. Transfüzyon her yaş grubunda bu kadar sık kullanımlarına rağmen kullanım endikasyonları ve transfüzyon eşik değerleri ile ilgili evrensel bir görüş birliğine varılamamıştır. Çoğu klinisyen, transfüzyon için laboratuvar verilerini klinik bulgular ile birlikte değerlendirerek transfüzyon kararı vermektedir; ancak transfüzyon için konulan endikasyonlar ve uygulamalar bahsedilen hasta ilgili faktörlerin yanı sıra hekimler, uzmanlık branşları ve merkezler arasında da önemli ölçüde farklılık göstermektedir.

Amaç: Bu çalışmada; hematoloji-onkoloji ve yoğun bakım dışı çocuk hastalarda transfüzyon uygulamalarının, altta yatan hastalıklar ve branşlara göre dağılımının incelenmesi, transfüzyon öncesi eşik değerlerin, konulan endikasyonlar ve gelişen komplikasyonların araştırılması ve mevcut durumun gözler önüne serilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya Şubat 2018 ile Ocak 2020 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi çocuk acil servisi, çocuk servisi ve cerrahi servislerinde tedavi görmüş olan, hematoloji-onkoloji hastaları dışında, yoğun bakım yatışı olmayan 0-18 yaş arası eritrosit süspansiyonu, trombosit süspansiyonu ve taze donmuş plazma ile transfüze olan 454 hasta dahil edilmiştir. Uygulanan eritrosit, trombosit ve taze donmuş plazma transfüzyonları kan bankası kayıtları ve hastane bilgi sistemi aracılığıyla retrospektif olarak taranmıştır.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 454 hastada en az bir kan bileşeni ile toplam 922 transfüzyon uygulandı. Uygulanan transfüzyonların %61,7'si (569/922) eritrosit süspansiyonu ile, %33,1'i (305/922) taze donmuş plazma ile, %5,2'si (48/922) trombosit süspansiyonu ile yapılmıştır. Kan ürünü transfüzyonu alan hastaların tanılarına göre dağılımına bakıldığında %23,3 konjenital kardiyak anomali nedeniyle, %20,5 ortopedik hastalıklar nedeniyle operasyon sonucu, %16,7 çoklu travma, %4,6 akut batin cerrahisi olmak üzere toplamda %65 hastanın cerrahi nedenlerle kan ürünü aldığı kaydedilmiştir. Dahili servislerde (çocuk sağlığı ve hastalıkları ve çocuk acil) transfüzyon öncesi ortalama Hb değeri $7,2 \pm 1,2$ (2,2-12,8) g/dL, transfüzyon öncesi ortalama Hb değeri $7,3$ (6,6-7,8) g/dL; cerrahi servislerde (kalp damar cerrahisi, çocuk cerrahisi, ortopedi) transfüzyon öncesi ortalama Hb değeri $8,3 \pm 1,8$ (3,5-16) g/dL, transfüzyon öncesi ortalama Hb değeri $7,9$ (7,3-8,9) g/dL saptanmış ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,001$). Dahili ve cerrahi servisleri transfüzyon öncesi trombosit değerlerine bakıldığında: dahili servislerin transfüzyon öncesi ortalama trombosit değeri $40,3 \pm 47$ (7-252) $\times 10^3/\text{mm}^3$, transfüzyon öncesi ortalama trombosit değeri 23 (15-46) $\times 10^3/\text{mm}^3$, cerrahi servislerin transfüzyon öncesi ortalama trombosit değeri $81,3 \pm 66,5$ (17-187) $\times 10^3/\text{mm}^3$, transfüzyon öncesi ortalama trombosit değeri $49,5$ (38-151,7) $\times 10^3/\text{mm}^3$ saptanmış olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p = 0,044$). Tüm transfüzyonlarda transfüzyon reaksiyonu oranının %0,6 olduğu saptanmıştır.

Sonuç: Çalışmamız sonucunda; transfüzyon uygulamalarının pediatrik hastalarda yaş grubu, altta yatan hastalık ve branşlara göre önemli oranda değişiklik gösterdiği; cerrahi branşların dahili branşlara göre transfüzyon eşik değerlerini daha yüksek ve endikasyonları daha geniş tuttuğu gözlemlenmiş, transfüzyon kararının hastayı takip eden hekimlerin klinik öngörü ve alışkanlıklarından etkilendiği sonucuna varılmıştır. Hasta kan yönetimi kavramının benimsenmesi ve ilkelerin uygulanması kan ürünlerinin yerinde, zamanında ve doğru şekilde kullanımını sağlayacak ve transfüzyon uygulamalarının standardize edilmesine katkıda bulunacaktır.

Anahtar kelimeler: Pediatrik transfüzyon, eritrosit transfüzyonu, trombosit transfüzyonu, taze donmuş plazma transfüzyonu

■ Enfeksiyon ve Destek Tedaviler

SS-28

Referans Numarası: 62

COVID19 PANDEMİSİ: HEMATOPOETİK HÜCRE ALICILARI, OLMAYANLARA GÖRE DAHA ÇOK MU ETKİLENDİ?

Deniz Gören^{1,3}, Vural Kırac², Nurcan Özçelik³, Rashid Mumuziev³, Emine Tülay Özçelik^{1,3}, Esin Çevik⁴, Aylin Ordu⁵, Canan Akman⁶, Mutlu Arat³

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

²Demiroğlu Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi, İstanbul Florence Nightingale Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul

³İstanbul Florence Nightingale Hastanesi, Kemik İliği Transplantasyon Ünitesi, İstanbul

⁴Demiroğlu Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi, İstanbul Florence Nightingale Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul

⁵Demiroğlu Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi, İstanbul Florence Nightingale Hastanesi, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

⁶Demiroğlu Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi, İstanbul Florence Nightingale Hastanesi, Radyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

Giriş: Malign hematolojik hastalıklarda, edinilmiş immün yetmezlik ve immüno-supresif tedaviler nedeniyle ciddi ve yaşamı tehdit eden enfeksiyonların gelişme riskinin yüksek olduğu kabul edilir. Literatürde hematolojik hastalık tipi ile COVID-19 insidansı arasında net bir ilişki henüz

tanımlanmamıştır, ancak mevcut veriler lenfoproliferatif bozuklukların, özellikle Hodgkin dışı lenfomalar (NHL), kronik lenfositik lösemi (KLL) ve multipl miyelomun (MM) daha yüksek SARS-CoV-2 enfeksiyonu riski ile ilişkili olduğunu işaret etmektedir. Benzer şekilde, hematopoetik kök hücre nakil alıcılarının da mortalitesi yüksek riskli grubu temsil ettiği açıktır. Bu özel hasta grubu ile yapılan güncel bir metaanalizde mortalite oranlarının otolog ve allojeneik nakil arası anlamlı fark göstermeksizin %20'lerde olduğu gösterilmiştir. Biz de bu çalışmada kliniğimize ait SARS-CoV-2 enfeksiyonu verilerimizi paylaşmayı hedefledik.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza Nisan 2020 – Temmuz 2022 tarihleri arasında Florence Nightingale Hastanesi Hematoloji kliniği ve Hematopoetik Kök Hücre Nakil Ünitesinde takipli olup SARS-CoV-2 enfeksiyonu geçiren toplam 170 hasta dahil edildi. Hastaların demografik bilgileri, hematolojik tanıları, SARS-CoV-2 enfeksiyonu tanısı sırasındaki şikayet, laboratuvar bulguları ve radyolojik görüntüleme bilgileri ve sağkalım verileri kayıt edildi. Nakil alıcısı olan ve olmayan hastalar için ayrı ayrı analizleri yapılmış olup, normal dağılan ve dağılmayan verilerin analizinde sırasıyla ki kare testi ve Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Sağkalım verileri Kaplan Meier kullanılarak değerlendirildi. P değeri <0.05 anlamlı kabul edildi.

Sonuçlar: Hastaların ortalama yaşları 51 (idi). Hastaların %58,2'si erkekti. Hastaların başvuru şikayetleri en sıklıkla ateş ve öksürük olarak kaydedildi. Tablo 1'de nakil yapılan ve yapılmayan hastaların ayrı ayrı demografik özellikleri, laboratuvar ve radyolojik parametreleri gösterilmiştir. Nakil alıcılarında SARS-CoV-2 enfeksiyonu en sık akut lösemiler ve MM tanılı hastalarda, nakil dışı tedavilerle izlenen hastalarda ise lenfoma ve MM tanılı hastalarda görüldü. Laboratuvar parametreleri açısından nakil alıcılarında daha düşük izlenen trombosit sayımı haricinde, iki hasta grubu arasında istatistiksel anlamlı farklılık yoktu. Tüm hastalar arasında, başvuruda Covid PCR ile birlikte toraks BT'si de çekilen toplam 98 hastanın, %58,1'inin PCR + ve BT'de tipik Covid bulgularının pozitif olduğu (PCR+BT+), %28,5'i PCR+ iken BT bulgularının olmadığı (PCR+BT-) ve %13,4'ü ise PCR negatif olmasına karşın klinik ile birlikte tipik BT bulgularının mevcut olduğu (PCR-BT+) izlendi. Nakil alıcılarında ve diğer hematolojik hasta grubunda hastaneye yatış oranları sırasıyla %39 ve %38,8 idi. Nakil alıcılarında; nakil ile SARS-CoV-2 enfeksiyonu arası süre ortalama 34,1 ay idi. Sağkalım verilerine bakıldığında tüm hastaların %80'inin hayatta olduğu ve sağkalım açısından iki hasta grubu arasında bir farklılık olmadığı görüldü (Şekil 1). Bununla birlikte hasta yaşının 60 üzeri oluşu ve PCR testi pozitif olsun veya olmasın, SARS-CoV-2 enfeksiyonunun tipik BT bulgularının varlığının sağkalımı anlamlı derecede olumsuz etkileyen parametreler olduğu gösterilmiştir (Şekil 2 ve Şekil 3). Taniya göre mortalitenin yüksek olduğu hasta grupları ise akut ve kronik lösemi hastaları olarak izlendi (Şekil 4). Nakil tipinin sağkalım üzerine istatistiksel anlamlı etkisi görülmedi (P=0.07, Şekil 5).

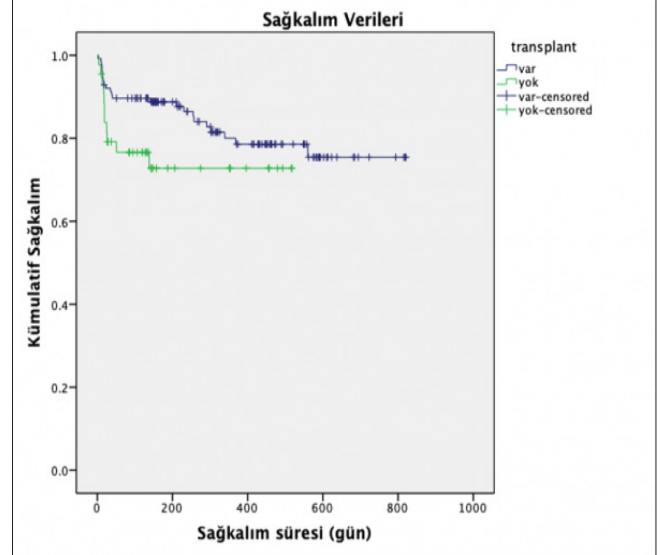
Sonuç: Çalışmamızda SARS-CoV-2 enfeksiyonunun görülme sıklığı, literatür ile benzer hematolojik tanılarda izlenmiş olup, sağkalım oranları da son yayınlar ile örtüşmektedir. Lösemi hastalarında daha yüksek mortalite oranları ile birliktedir. Sağkalımı etkileyen ileri yaş yanı sıra, tanıda CT bulgularının varlığı, bu hasta grubunda radyolojik görüntülemenin öneminin hatırlanması açısından kıymetli bir bilgidir.

Anahtar kelimeler: Covid 19 enfeksiyonu, hematolojik malignite, kök hücre nakli

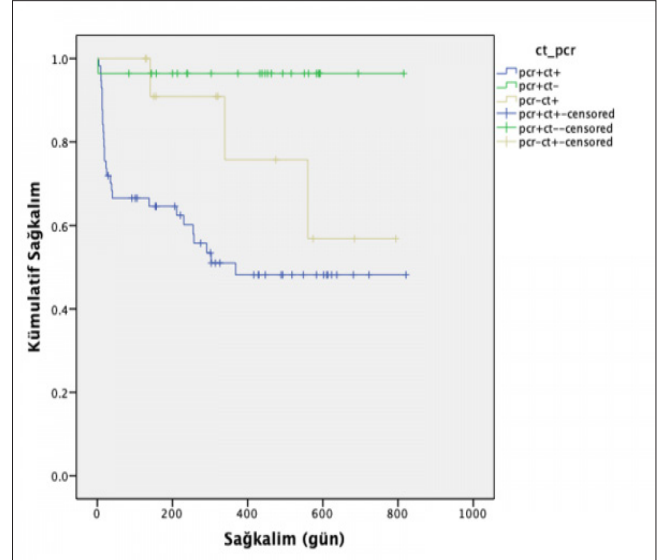
Kaynaklar

1. Annals of Hematology (2021) 100:309–320
2. Leukemia (2021) 35:2885–2894
3. Transpl Infect Dis. 2022;24:e13792.

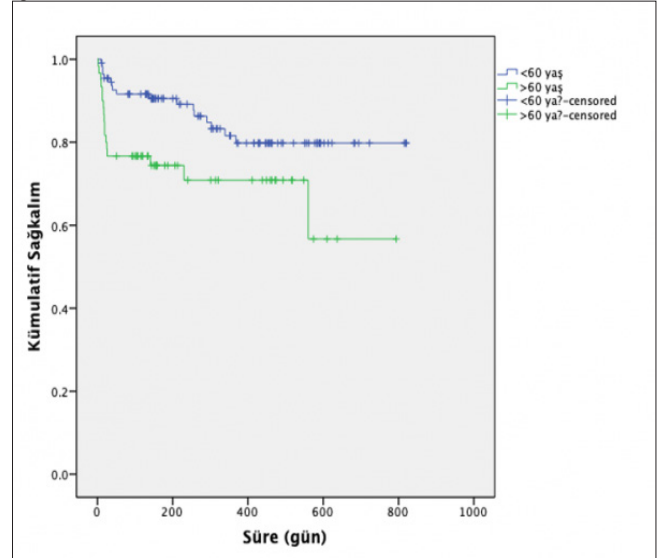
Transplant yapılan ve yapılmayan hastaların sağkalım verilerini gösteren Kaplan Meier eğrisi.



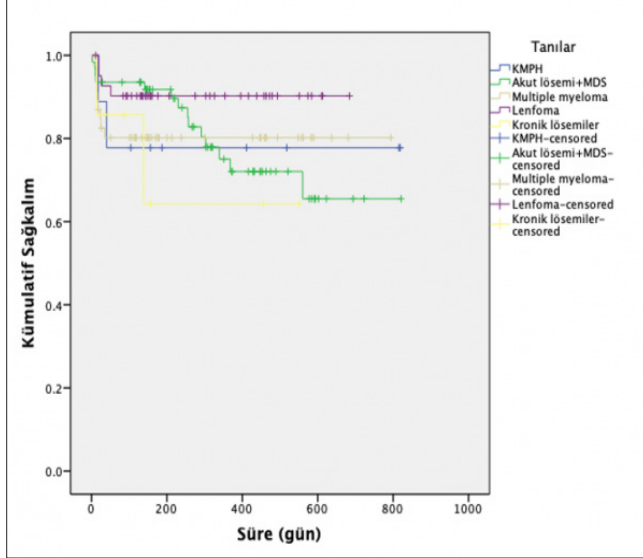
PCR ve tomografi bulgularına göre gruplanan hastaların sağkalım verilerini gösteren Kaplan Meier eğrisi.



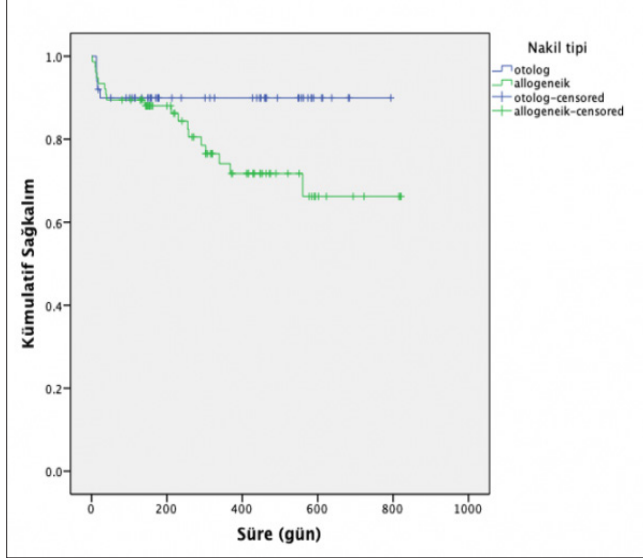
Altmış yaş sınırı alınarak buna göre gruplanan hastaların sağkalım verilerini gösteren Kaplan Meier eğrisi.



Hastaların tanılana göre sağkalım verilerini gösteren Kaplan Meier eğrisi.



Nakil alıcılarında, nakil tipine göre sağkalım verilerini gösteren Kaplan Meier eğrisi.

**Tablo 1.** Transplant yapılan ve yapılmayan hastaların ayrı demografik özellikleri, laboratuvar ve radyolojik parametreleri.

	Transplant var (n=126)	Transplant yok (n=44)	p değeri
Yaş	49.8 (20-69)	55 (19-89)	0.08
Erkek/Kadın (%)	61.9 / 38.1	47.7 / 52.3	
Tanı (n) (%)			
Multiple myeloma	40 (31.7)	6 (13.6)	
Akut lenfoid lösemi	29 (23)	3 (6.9)	
Akut myeloid lösemi	23 (18,3)	2 (4,5)	
Non Hodgkin lenfoma	13 (10,3)	15 (34,1)	
Myelofibrozis	6 (4,8)	-	
Hodgkin lenfoma	6 (4,8)	8 (18,2)	
Myelodisplastik sendrom	5 (4)	-	
Kronik lenfositler lösemi	-	4 (9.1)	
Diğer	4 (3,1) (AA, KML, KMML, TPLL)	6 (13,6) (HCL, KML, KMML, LHH, TPLL)	
Laboratuvar			
Ferritin	2533 (8-25302)	2622,7 (28-33511)	0,94
D-Dimer	2533 (8-25302) 1050 (121-4720)	1016 (137-3200)	0.89
Hb (gr/dL)	11,8 (6,3-16,7)	11,6 (5,8-15,8)	0.76
ALS	2435 (40-9970)	3130,5 (20-9360)	0,18
Trombosit	156 (6-472)	205 (30-466)	0.02
C reaktif protein	64,8 (1-465)	59,5 (1-389)	0,8
Laktat dehidrogenaz (IU/dL)	315 (89-2475)	368 (147-2838)	0,51
IgG düzeyi (gr/dL)	996,4 (139-4840)	597 (117-971)	0,11
PCR - Radyolojik bulgular			
PCR + CT +	41 (32,5)	16 (36,4)	
PCR + CT -	24 (19)	4 (9,1)	
PCR - CT +	12 (9,5)	1 (2,3)	

■ Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

SS-29

Referans Numarası: 364

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

Koray Yalçın¹, Seda Öztürkmen², Suna Çelen¹, Vedat Uygun², Suleimen Zhumatayev^{1,3}, Betül Bozkurt¹, Botakuz Byeisyen¹, Volkan Hazar¹, Gülsün Karasu^{1,2}, Akif Yeşilipek^{1,2}

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

²Medicalpark Antalya Hastanesi Pediatrik Kemik İliği Nakil Ünitesi, Antalya

³Nazarbayev Üniversitesi, Kazakistan

Giriş: Son yıllarda non-malign hastalıklarda haploidentik nakil sonuçları uyumlu donörden yapılan nakillerle karşılaştırılabilir hale gelmiştir. Ancak, haploidentik nakil başarısını düşüren önemli faktörlerden birisi, haploidentik nakilin genellikle hastalığın seyrine ya da uygulanan geçmiş tedavilere bağlı olarak performans durumu bozulan hastalarda geç bir kurtarıcı işlem olarak tercih edilmesidir.

Bu çalışmamızda, post-transplant siklofosamid (PTCY) ile haploidentik nakil yapılan pediatrik non-malign olgularda, sonuçlara etki eden faktörleri analiz etmeyi amaçladık.

Metod: Çalışmamıza merkezimizde Temmuz2018-Eylül2022 tarihleri arasında non-malign hastalıklar nedeniyle PTCY-haploidentik nakil uygulanmış ve 3 aylık takibi tamamlanmış 33 hasta dahil edilmiştir.

Hastaların haploidentik nakil öncesi performans durumunu belirlemek için daha önce nakil uygulanmış olması(1puan), nakil öncesi organ hasarı(1puan) ve aktif enfeksiyon(1puan) parametrelerine göre skorlama yapılmıştır.

Sonuçlar: Hasta ve nakil özellikleri Tablo-1'de sunulmuştur.

Hastalarda haploidentik nakil öncesi organ hasarı veya aktif enfeksiyon varlığının nakil sonrası sağkalımı düşürdüğü gözlenmiştir (sırasıyla $p < 0,01$ ve $p < 0,01$). Nakil öncesi yapılan skorlamanın da sağkalımla ilişkili olduğu gözlenmiş olup ($p < 0,01$), skorlamada 0 puan alan hastaların ($n=9$) tümünün hayatta olduğu, 1 puan alan 14 hastadan 3'nün ex olduğu ancak 2 veya 3 puan alan tüm hastaların ($n=10$) ex olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca nakil öncesi skorlamada yüksek puan alan hastalarda evre 3-4 aGvHD sıklığının anlamlı olarak yükseldiği izlenmiştir (0-1 & 2-3, $p=0,03$).

Çalışmamızda saptanan 4 graft yetmezliğinin 3'ü kemik iliği kaynaklı nakillerde ($n=17$) ortaya çıkmışken kemik iliği-periferik kök hücre kombinasyonunda ($n=12$) graft yetmezliği gözlenmemiş ancak evre 3-4 aGvHD sıklığının diğer kök hücre kullanımlarına göre anlamlı olarak arttığı izlenmiştir ($p < 0,01$).

Donör olarak kardeş tercih edilen nakillerde aGvHD sıklığının anne ya da baba tercih edilen nakillere göre anlamlı olarak azaldığı gözlenirken ($p=0,04$), donörün anne veya baba olmasının aGvHD gelişmesi açısından anlamlı fark taşımadığı belirlenmiştir.

Donör yaşının ortalanca değerin üstünde olmasının (>32 yaş) evre 3-4 aGvHD gelişme riskini anlamlı olarak artırdığı tespit edilmiştir ($p=0,02$). Kadın donörden erkeğe yapılan nakillerde evre 3-4 aGvHD sıklığının anlamlı olmamakla beraber arttığı ($p=0,13$) ve sağkalımın anlamlı olarak düştüğü gözlenmiştir ($p=0,05$).

Çeşitli nedenlerle toksisiteyi artırmamak için PTCY dozunda azaltma yapılan 9 hastada, diğer hastalara oranla akut ya da kronik GvHD sıklığında anlamlı artış olmamakla beraber bu hastalarda sağkalımın tam doz alanlara göre daha düşük olduğu gözlenmiştir ($p=0,05$).

Son durumda 33 hastadan 20'sinin (%60) hastalısız şekilde hayatta olduğu izlenirken, toplamda 11 hastada (%33) evre 3-4 aGvHD tespit edilmiştir. Ölüm nedenleri incelendiğinde bir hastada nörolojik komplikasyon, 4 hastada evre 4 GvHD ve sepsis, 8 hastada ise sadece sepsis tespit edilmiştir. Ölümün 4'ü ilk 30 gün içinde, 8'i ilk 90 gün içinde ve toplamda %85'i ilk 6 ay içerisinde gerçekleşmiştir.

Tartışma: Çalışmamız pediatrik non-malign PTCY-haploidentik nakillerde, kardeş ve genç donör tercihinin aGvHD gelişme riskini azaltabileceğini göstermiştir. Ayrıca önerdiğimiz nakil öncesi performans skorlama yönteminin de nakil başarısını öngören faktörlerden biri olabileceği belirlenmiştir.

Bu sonuçlarla, pediatrik non-malign hastalıklarda PTCY-haploidentik naklin uygulanabilir bir yöntem olduğunu, donör seçimi ve hücre kaynağının belirlenmesinin yanında hastaların nakil öncesi durumlarının göz önüne alınarak, mümkün olduğunca komplikasyon gelişmeden ve erken dönemde nakile gidilmesinin faydalı olacağını düşünüyoruz.

Anahtar kelimeler: Haploidentik, Hematopoetik Kök Hücre Nakli, Non-Malign, Pediatrik, Post-Cy

Tablo 1.

Tüm Hastalar	33
Cinsiyet (K/E)	12/21
Ortanca Yaş (Ay)	44 ay (1-226 ay)
Tanı	
İmmün Yetmezlik	23
Kemik İliği Yetmezliği	9
Metabolik Hastalık	1
Nakil Sayısı	
1	27
>1	6
Organ Hasarı	
Var	16
Yok	17
Aktif Enfeksiyon	
Var	13
Yok	20
Skor	
0	9
1	14
2	9
3	1
Hazırlık Rejimi	
Bu+Flu	4
Cy+Flu	11
Treo+Flu	18
Kök Hücre	
Kemik İliği	17
Perifer	4
Kemik İliği+Perifer	12
Haploidentik Donör	
Anne	15
Baba	11
Kardeş	7
Donör Ortanca Yaş (yıl)	32
Donör-Hasta Cinsiyet	
Aynı	22
Farklı	11
PTCy Dozu (mg/kg/g)	
50	24
<50	9
HLA Uyum	
5/10	20
>5/10	6
3/6	7
Ortanca CD34+ Hücre Sayısı (106 hücre/kg)	11
Ortanca TNC (108 hücre/kg)	8,6
Evre 3-4 Akut GvHD	11
Kronik GvHD	6
CMV Reaktivasyonu	
Var	18
Yok	15
Ortanca Takip Süresi (ay)	16
Son Durum	
Sağ	20
Ex	13

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

Pınar Yazıcı¹, Gülizar Koç¹, Kübra Cebeci¹, Nihal Karadaş², Şebnem Göktepe², Deniz Yılmaz Karapınar², Bülent Karapınar¹

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Yoğun Bakım Bilim Dalı

²Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Bilim Dalı

Giriş: Terapotik plazma değişimi, molekül ağırlığı yüksek maddelerin kan- dan uzaklaştırılması için yapılan, uygun endikasyonlarla kullanıldığında sağ kalıma köprü olan bir tedavi modalitesidir. Teknik zorluklar ve dene- yimlerin henüz artmakta olması nedeni ile pediatrik popülasyon için sağ kalıma olan etkisi güncel ve dikkat çekmeye değerdir.

Materyal ve Metot: Çalışmaya 1 Ocak 2013-30 aralık 2020 tarihleri ara- sında Ege Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Çocuk Yoğun Bakım ünitesinde izlenmekte iken plazmaferез yapılan çocuk hastalar dahil edildi. Veriler, hastane bilgi işletim sistemi ve plazmaferез kayıt defterle- rinden retrospektif olarak elde edildi. Hastalar sosyodemografik özellikler (yaş, cinsiyet, boy, kilo), plazmaferез endikasyonları ve altta yatan hasta- lıklar, işlem öncesi ve sonrası teknik yönetim (kateter yerleşimleri ve ilişkili komplikasyonlar, işlem sırasında kullanılan kan ürünleri, işlem süresince gerçekleşen komplikasyonlar), mortalite ve etki eden faktörler açısından SPSS Windows '21 ile analiz edildi.

Sonuç: Çalışmada, 8 yıllık süre boyunca toplam 125 hastaya ve toplam 393 seans plazmaferез yapıldığı, hastaların %45,6'sının (n=57) kız olduğu, median yaşı 73 ay (min: 23 ay, maks: 147 ay) olduğu kaydedildi. İşlem yapılan hastaların %70,4'ü invaziv mekanik ventilatörde izlenmekte iken %1.6'sı BIPAP desteği almakta idi. Çalışma grubu, aferez endikasyonları açısından yedi alt gruba ayrıldı, buna göre sepsis- çoklu organ yetmez- liği (%28, n=35) ve gastroenterohepatolojik nedenler (%28,8, n=36) en sık terapotik plazma değişimi endikasyonu olarak belirlendi. Hastaların %13.6'sında zehirlenme, %10.4'ünde nefrolojik nedenler, %9.6'sında hematolojik nedenler, %5.6'sında nörolojik nedenler, %4'ünde roma- tolojik nedenler plazmaferез endikasyonu olarak belirlendi. Toplamda iki hastaya ECMO altında iken plazmaferез seansları gerçekleştirildi, hasta- ların tanıları ARDS ve Langerhans hücreli histiositozis idi. Tüm grubun %94,4'ünün kateteri yoğun bakım ünitesinde çocuk yoğun bakım uzmanı tarafından takıldı ve kateter yerleşimi için en sık femoral ven (%58, n= 73) ve internal juguler ven (%36, n=45) kullanıldı. Toplamda yalnızca dört hastada kateter ilişkili komplikasyon olarak tıkanma yaşandı. Plazmaferез seansı esnasında 22 hastada (%17,6) hipotansiyon, 7 hastada (%5,6) arit- mi, 4 hastada (%3,2) hayatı tehdit etmeyen alerjik reaksiyon, 9 hastada (%7,2) hipotermi, üç hastada arrest geliştiği kaydedildi. Sepsis-çoklu organ yetmezliği ve nörolojik sebeplerle aferez yapılan hastaların tamamının invaziv mekanik ventilasyon desteği aldığı görüldü. Tüm çalışma grubun- da eksitus olan hasta sayısı 43 (%34.4) olup, nefroloji grubunda eksitus olan hasta olmamakla beraber en yüksek mortalite hematolojisi (%75, n=9) ve sepsis-çoklu organ yetmezliği (%48, n=17) gruplarında kaydedildi.

Tartışma: Terapotik aferez, hem santral venöz kateter gerekliliği hem de total kan hacminin erişkine kıyasla az olması nedeni ile pediatrik grupta teknik olarak zordur ve ülkemizde tecrübe her geçen gün art- maktadır. Başarılı plazmaferез seansları ile sağ kalıma köprülenen hasta sayısının, merkezlerin tecrübeleri ve literatüre katkıları sayesinde artacağı kanaatindeyiz.

Anahtar kelimeler: Terapotik aferez, yoğun bakım, endikasyonlar

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

Zişan Asal Kılıç¹, Selçuk Daşdemir¹, Bora Başaran², Haydar Murat Yener³, Mehmet Güven Günver⁴, Çetin Timur⁵, Nevin Yalman⁵

¹İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı,

²İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı,

³İstanbul Cerrahpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı,

⁴İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı,

⁵Yeditepe Üniversitesi Hastanesi Pediatrik Hematoloji Onkoloji Anabilim Dalı

Giriş: Fanconi anemisi (FA), DNA tamir genlerindeki mutasyonlar nedeniyle ortaya çıkan nadir bir kemik iliği yetmezlik sendromudur ve FA hastalarında Oral Skuamöz Hücreli Karsinom (OSHK) gelişme riski normal popülasyona göre yüksektir ve daha genç yaşlarda görülmektedir. OSHK patogenezinde özellikle PI3K sinyal yolağındaki düzensizlikler ön plana çıkmaktadır ve OSHK hastalarında bu sinyal yolağıyla ilişkili miRNA'ların ve proteinlerin anormal ekspresyonları bildirilmiştir. PI3K sinyal yolağı ile ilişkili miR-34a bir tümör süpresör miRNA'dır ve survivin (apoptoz inhibitor protein) eks- presyonunu baskılar. Birçok farklı kanserde ve OSHK'da miR-34a'nın eks- presyonun azaldığı ve survivin protein düzeylerinin arttığı gösterilmiştir. FA hastalarında skuamöz hücreli kanserler sıklıkla gelişmektedir. Bu nedenle bu çalışmada kanser geliştirme olasılığı taşıyan FA hastalarımızın tükürük miR- 34a ve serum survivin düzeylerini inceleyerek OSHK gelişme riski açısından değerlendirmeyi amaçladık ve sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırdık.

Metod: 25 OSHK hastası, 24 FA hastası ve 40 sağlıklı gönüllüden tükürük ve serum örnekleri alınmış ve tükürük örneklerinden total RNA izole edilerek miRCURY LNA miRNA PCR Assay (Qiagen, Hilden, Almanya) ile kantitatif Real-Time PCR gerçekleştirilmiştir. miR-34a tükürük seviyeleri normalize edilerek Livak Metodu ile hesaplanmıştır. Serum survivin düzey- lerinin ölçülmesi için ELISA (Bioassay Technology Laboratory, Shanghai, PRC) yöntemi kullanılmıştır.

Sonuçlar: Verilerimize göre OSHK hastalarının miR-34a tükürük düzeyleri sağlıklı kontrollere göre daha düşük bulunmuştur (p =0,014). FA hasta- larının tükürük miR-34a seviyeleri, sağlıklı kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur (p =0,012). FA hastaları ile OSHK hastalarının miR-34a düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır (p >0.05). Serum survivin düzeyleri OSHK hastalarında ve FA hastalarında sağlıklı kontrollere göre daha yüksek bulunmuştur (p =0,003, p =0,001).

Tartışma: Çalışmamızda hem FA hastalarının ve hem de OSHK hastaları- nın tükürük miR-34a düzeyleri sağlıklı kontrollere göre daha düşük, survi- vin düzeyleri ise daha yüksek bulunmuştur. Çalışmamızda OSHK hastaları- nın serum survivin düzeyleri sağlıklı kontrollere göre yüksek bulunmuştur ve bu yüksekliğin miR-34a'nın ekspresyonundaki azalma ile korelasyon gösterdiği düşünülmektedir. miR-34a ve survivin OSHK gelişiminde dik- kate değer biyobelirteçler olabilir. FA hastalarında OSHK gelişme riski yüksek olduğu için miR-34a ile survivin düzeylerinin ve OSHK açısından fizik muayene bulgularının yakın takibi uygun olacaktır.

Anahtar kelimeler: Fanconi Anemisi, Oral Skuamöz Hücreli Karsinoma, miRNA, survivin, biyobelirteç

Kaynaklar

1. Singh, T. ve Kavin A. (2017) Fanconi anemia and oral squamous cell carcinoma: management considerations. NZ Med J, 130 92-95.
2. Kutler D.L., Auerbach A.D., Satagopan J., Giampietro P.F. ve ark. (2012) High incidence of head and neck squamous cell carcinoma in patients with Fanconi anemia Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 129: 106-112
3. Yu CC, Hung SK, Lin HY, Chiou WY, Lee MS, Liao HF, Huang HB, Ho HC, Su YC. (2017) Targeting the PI3K/AKT/mTOR signaling pathway as an effectively radiosensitizing strategy for treating human oral squamous cell carcinoma in vitro and in vivo. Oncotarget. Aug 2;8(40):68641-68653.
4. Shen Z., Zhan G., Ye D., Ren Y., Cheng L., Wu Z., Guo J. (2012) MicroRNA-34a affects the occurrence of laryngeal squamous cell carcinoma by targeting the antiapop- totic gene survivin. Med Oncol. Dec;29(4):2473-80.
5. Kumar B, Yadav A, Lang J, Teknos TN, Kumar P. (2012) Dysregulation of microR- NA34a expression in head and neck squamous cell carcinoma promotes tumor growth and tumor angiogenesis. PLoS One;7(5):e37601.
6. Li J., Liu K., Zhang T., Yang Z., Wang R., Chen G., Kang M. A. (2018) comprehensive investigation using meta-analysis and bioinformatics on miR-34a-5p expression and its potential role in head and neck squamous cell carcinoma. Am J Transl Res. Aug 15;10(8):2246-2263.

■ Kronik Lenfositör Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar

SS-32

Referans Numarası: 556

KRONİK LENFOSİTİK LÖSEMİ HASTALARINDA SF3B1 GEN MUTASYONEL DURUMU VE DİNAMİK PROGNOSTİK MODELLEMENİN ÖNEMİSevgi Işık¹, Gülçin Günden¹, Nur Oğuz Davutoğlu², Olga Meltem Akay³, Vahap Aslan⁴, Filiz Yavaşoğlu², Eren Gündüz², Oğuz Çilingir¹, Sevilhan Artan¹, Beyhan Durak Aras¹¹Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı²Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı³Koç Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı⁴Özel Ümit Hastanesi Hematoloji Bölümü

Giriş ve amaç: Kronik lenfositik lösemnin (KLL), genetik ve klinik olarak heterojenite gösterdiği bilinmektedir. Özellikle KLL'de tanımlanmış gen mutasyonlarının ve kromozomal aberasyonların genetik ve klinik heterojeniteye önemli katkıları olduğu görülmektedir. Bu genomik değişimler hastalık prognozunu ve progresyonunu etkileyebilmektedirler. Literatürde, bu değişimlerin entegrasyonuna yönelik çalışmalar yapıldığı ve KLL'de yeni prognostik alt grupların tanımlanmasında kullanılabilirliği tartışılmaktadır. Biz de konvansiyonel ve moleküler sitogenetik ile anomali saptanan ve saptanmayan KLL hastalarında, SF3B1 gen mutasyonel durumu ve birlikteliklerinin prognoza olan etkilerini incelemeyi hedefledik.

Materyal-metod: ESOĞÜ Tıbbi Genetik AD'na KLL ön tanısıyla gelen 98 hastanın konvansiyonel sitogenetik ile eş zamanlı olarak yapılan FISH çalışmasında 13q delesyonu, trizomi 12, TP53 ve ATM gen delesyonlarını hedefleyen problemler (XL ATM/TP53, XL DLEU/LAMP ve XCE 12)) kullanıldı. Ayrıca SF3B1 genindeki hotspot mutasyonlar (p.G742D ve p.K700E) Sanger sekanslama yöntemi ile incelendi.

Bulgular: Verilerine ulaşılan, 51'i kadın ve 47'si erkek olan KLL hastalarının 96/98'sinin yaş ortalamasının 66,64 idi. Konvansiyonel ve moleküler sitogenetik analiz sonucuna ulaşılan 91 hastanın; %55'i izole delesyon 13q (del13q), %29'u normal, %4'ü trizomi 12 (tri12), %4'ü tri12+del13q, %2'si delesyon ATM (delATM) ve %6'sı ise sırasıyla delP53, delATM+del13q, delATM+delP53, tri12+delP53 ve marker kromozoma sahip olduğu gözlemlenmiştir.

Sanger sekanslama çalışması sonucunda ise tüm olguların SF3B1 genindeki hedeflenen bölgeler açısından normal olduğu saptandı.

Sonuç ve Tartışma: SF3B1 mutasyonu KLL hastaların %5-10'unda meydana gelmektedir. Belirtilen gen mutasyonu ilaç direnci, kısa toplam sağkalım ve hızlı hastalık progresyonuyla ilişkilendirilmektedir. Bu yüzden hastalık progresyonu için prognostik bir biyomarker olarak kullanılabilir. Ayrıca KLL'de sitogenetik aberasyonların hastalık prognozuna önemli etkileri olduğu ve; bu aberasyonlardan kapsamlı prognostik model oluşturdukları görülmektedir. Sitogenetik aberasyonlara ek gen mutasyonlarının (SF3B1 ve del11q, NOTCH1 ve tri12, vb.) gelişebildiği ve bu durumun prognozu olumsuz yönde etkilediğine yönelik veriler bulunmaktadır. Ayrıca, mutasyon ve sitogenetik aberasyonların birlikte değerlendirilmesinin hastalık progresyonundaki güçlü prediktif etkilerinden dolayı, dinamik prognostik model ve yeni prognostik alt grupların oluşmasında önemli rolleri olacağını göstermektedir. SF3B1 gen mutasyonu sıklıkla del11q ve kötü prognostik markerlara (CD38+, ZAP70+ ve fludarabine direnci) sahip hastalarda görüldüğü belirtilmektedir. Bizim hasta grubumuz ise iyi prognostik klinik tablo ve; yüksek oranda normal/del13q vakalarından oluşmaktadır. Bu veriler daha iyi prognostik markerlara sahip olgulardaki klinik heterojenitede SF3B1 gen mutasyonlarının etkisinin olmadığını destekler niteliktedir. Çalışmamızın sonucunda, tüm genomik verilerin KLL hastalarının prognoz ve takip süreçlerinde değerli olduğu ve dinamik prognostik model oluşturulmasının gerekliliğini savunmaktayız.

Anahtar kelimeler: KLL, SF3B1 gen mutasyonu, Sitogenetik aberasyonlar, FISH

Tablo 1: 98 KLL hastasında kromozomal aberasyonları ve klinikleri

Kromozomal anomali (n=91)	Klinik verileri (n=98)	%oranları
Normal (n= 26) Delesyon 13q (n=50) Trizomi 12 (n=4) Tri12+del13q (n=4) Delesyon ATM (n=2) Delesyon P53 (n=1) DelATM+del13q (n=1) DelATM+delP53 (n=1) Tri12+delP53 (n=1) Marker kromozom (n=1)	Evre bilgisi (n=73)	%63'ü EE ve %37'si GE
	Tedavi durum bilgisi (n=74)	%58'i TA ve %42 Tİ
	Sağkalım bilgisi (n=82)	%17 ex öyküsü

(EE: erken evre (0,I ve II), GE: geç evre (III ve IV), Tİ: tedavisiz izlem ve TA: tedavi alan)

■ Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

SS-33

Referans Numarası: 609

KRONİK EVRE KRONİK MİYELOİD LÖSEMİ HASTALARINDA TIROZİN KİNAZ İNİHİTÖRÜ TEDAVİSİNİN GLOMERÜLER FİLTASYON HIZI ÜZERİNE ETKİSİÖzge Sönmez¹, İlker İhtiyaroğlu¹, Nurgül Özgür Yurttaş², Halil Mete Çakır³, Zeynep Atlı⁴, Tuğrul Elverdi², Ayşe Salıhoğlu², Nurhan Seyahi³, Muhlis Cem Ar², Şeniz Öngören², Zafer Başlar², Teoman Soysal², Ahmet Emre Eşkazan²¹İstanbul Üniversitesi-cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı²İstanbul Üniversitesi-cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı³İstanbul Üniversitesi-cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi⁴Sinop Üniversitesi, Muhasebe ve Vergi Bölümü⁵İstanbul Üniversitesi-cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı

Giriş ve amaç: Tirozin kinaz inhibitörleri (TKİ), kronik miyeloid lösemi (KML) hastaların yaşam süresini uzatmıştır. TKİ'ler genellikle güvenli olmalarına karşın, tedavi sırasında çeşitli yan etkiler (YE) görülebilmektedir. Bazı YE'ler tedavi süresi uzadıkça daha belirgin hale gelebilmektedir. TKİ'lerin akut böbrek hasarı ve klinik olarak anlamlı derecede glomerüler filtrasyon hızında (GFR) düşüklüğe yol açabildiği sınırlı sayıda çalışmada gösterilmiştir. Bu çalışmada, kronik evre KML (KE-KML) hastalarının TKİ tedavisi altındaki GFR değişikliklerini incelemeyi amaçladık.

Gereç ve yöntem: Birinci basamakta imatinib kullanan ve en az 1 yıl takipli KE-KML hastaları geriye dönük incelendi. Hastaların demografik verileri, Sokal risk skorları, komorbiditeleri, bazal kreatinin ve GFR değerleri kaydedildi. GFR değeri *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI) formülüyle hesaplandı. Merkezi nefroloji polikliniğinde evre 1 ya da 2 kronik böbrek hasarı (KBH) sebebiyle takipli hastalar kontrol grubunu oluşturdu. Sonlanım noktası olarak KBH gelişimi (GFR'nin 60 ml/dk/1.73m² nin altına düşmesi veya bazal değere göre GFR'de %40'lık azalma) alındı.

Bulgular: Çalışmaya 195 KE-KML ve 138 KBH hastası dahil edildi (Tablo 1). KML olgularının 81'inde (%41) en az bir komorbidite bulunmaktaydı ve en sık görülen hipertansiyondur. Analiz sırasında 127 hasta imatinib, 33 olgu 2. kuşak TKİ (2KTİK) [dasatinib (n=15), nilotinib (n=14) ve bosutinib (n=4)] ve 1 hasta ponatinib kullanmaktaydı. Takipte 3 hastada imatinib ile ilişkili olduğu düşünülen akut böbrek hasarı gözlemlendi, 21 hastada imatinib (n=18), dasatinib (n=2) ve bosutinib (n=1) KBH gelişti. KML ve KBH hastalarının takip süresince GFR değerleri Şekil 1A&B ve imatinib ile 2KTİK kullanan hastaların GFR değişimleri Şekil 1C&D'de görülmektedir. Doğrusal karma modelden elde edilen sonuçlara göre; Grup (KML) değişkeni, KML grubundaki bir hastanın başlangıçtaki GFR değerinin KBH grubundaki bir olguya kıyasla 1.751 ml/dk/1.73m² [%95GA (-2.668 - 6.173)] daha yüksek olduğunu ifade etmektedir (p=0.436). Zaman değişkeni KBH grubunda bulunan bir hasta için ortalama GFR değerinin 1 yılda 1.872 ml/dk/1.73m² [%95GA (-2.259 - -1.485)] azaldığını belirtirken (p<0.001), KML olgusu için bu azalmanın 1.556 ml/dk/1.73m² (-1.872 + 0.316 = -1.556) olduğunu görülmektedir, ancak ortalama GFR değerindeki azalmada grup etkisini görebilmek için modele dahil edilen ve Grup (KML) ile ifade edilen etki-leşim terimi istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0.221). Zaman:KML değişkeni, KML grubunda GFR değerinde zaman boyunca meydana gelen azalmanın KBH grubuna kıyasla 0.316 ml/dk/1.73m² daha az olduğunu göstermektedir (Tablo 2). Tek değişkenli Cox analizine göre, KML hastalarında yaş, herhangi bir komorbidite varlığı, DM, HT ve bazal GFR değeri KBH gelişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı bulunmuşken, çok

değişkenli analizde, bazal GFR değeri istatistiki açıdan anlamlı ($p<0.001$) bulunmuştur (Tablo 3). Doğrusal karma model analizine göre, imatinib tedavisinden 2KTKİ'ye geçen hastaların GFR değerleri, imatinib devam edenlerle karşılaştırıldığında $0.583 \text{ ml/dk/1.73m}^2$ daha yüksekti, ancak bu fark anlamlı değildi ($p=0.871$). 2KTKİ kullanan hastaların takip süresince GFR'lerinde başlangıç GFR'lerine göre anlamlı değişiklik olmadı ($p=0.242$) (Şekil 2).

Sonuç: TKİ'lerin GFR üzerine etkisini inceleyen çalışmaların birçoğunda kontrol grubu bulunmaması, çalışmamızın diğer çalışmalardan farkıdır. Hasta grubumuzda, imatinib kullanan hastaların GFR'si takip süresince KBH hastalarınınkinden yüksek seyretmekle birlikte, GFR'deki yıllık ortalama düşüş her iki grupta da birbirine yakındı. Bu yüzden imatinib kullanan KML hastalarında böbrek fonksiyonlarının yakın takibi önemlidir. Ayrıca, muhtemelen böbrek fonksiyonları üzerine negatif etkisi olabilen bosutinib'i kullanan hasta sayımız az olduğundan, literatürle de uyumlu olarak dasatinib ve nilotinib kullananlarda ilaç ile ilişkili belirgin GFR düşüşü gözlemlenemedi.

Anahtar kelimeler: Imatinib; KML; kronik miyeloid lösemi; kronik böbrek hasarı

Tablo 1. KML ve KBH tanılı hastaların demografik verileri (DM, diyabetes mellitus; HT, hipertansiyon).

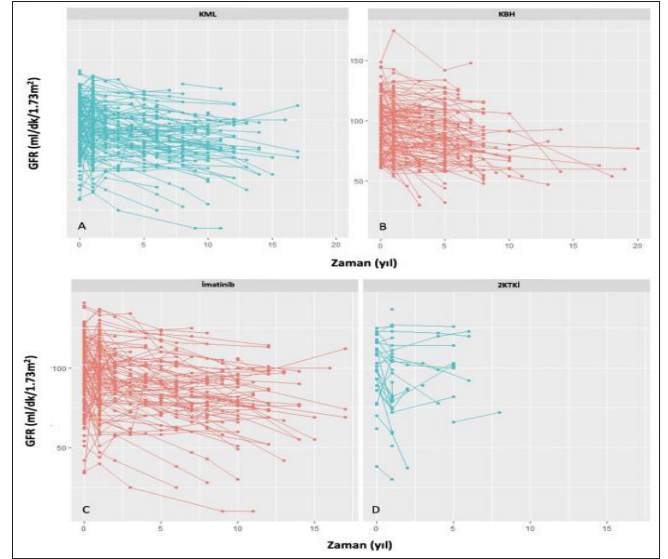
Parametre	KML N=195	KBH N=138	p değeri
Yaş	55 (44 – 66)	54 (43 – 64,8)	0,585
Cinsiyet, n (%)			
Kadın	86 (44,1)	67 (48,6)	0,422
Erkek	109 (55,9)	71 (51,4)	
DM, n (%)	18 (9,2)	55 (39,9)	<0,001
HT, n (%)	38 (19,5)	65 (47,1)	<0,001
Sokal risk, n (%)		NA	NA
Düşük	99 (53,8)		
Orta	61 (33,2)		
Yüksek	24 (13)		
Ortalama takip süresi, ay (aralık)	107 (55 – 141)	72 (48 – 96)	<0,001

Tablo 2. Doğrusal karma model analizine göre KML ve KBH hastalarının zaman ve GFR değişimi etkileşimi.

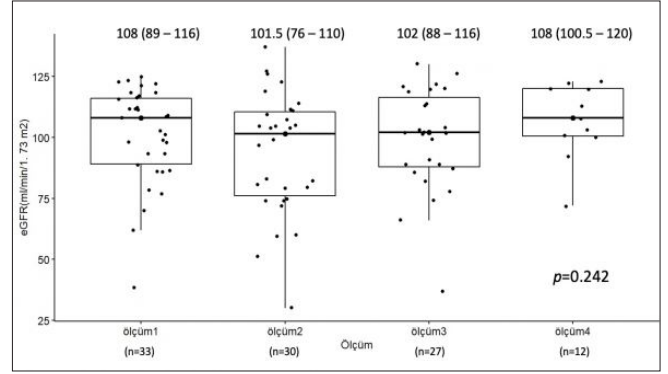
Değişken	Tahmin (%95 GA)	Std. Hata	p değeri
Regresyon Sabiti	95.410 (92.046 – 98.774)	1.713	<0,001
Zaman	-1.872 (-2.259 – -1.485)	0.197	<0,001
Grup (KML)	1.751 (-2.668 – 6.173)	2.247	0.436
Zaman:KML	0.316 (-0.190 – 0.823)	0.258	0.221

Tablo 3. Tek değişkenli ve çok değişkenli Cox analizine göre KBH gelişiminde etkili parametreler.

Tek değişkenli analiz				Çok değişkenli analiz			
Parametre	Tahmin (%95 GA)	Std. Hata	p değeri	Tahmin (%95 GA)	Std. Hata	p değeri	
Bazal GFR	0.943 (0.925 – 0.9617)	0.099	<0.001	0.936 (0.907 – 0.968)	0.016	<0.001	
Yaş	1.08 (1.046 – 1.115)	0.016	<0.001	1.043 (0.989 – 1.101)	0.273	0.121	
DM	5.238 (1.832 – 14.98)	0.536	0.002	1.942 (0.604 – 6.239)	0.596	0.265	
HT	13.693 (4.957 – 37.81)	0.518	<0.001	3.822 (0.953 – 15.330)	0.709	0.058	
Komorbidite	8.801 (2.589 – 29.91)	0.624	<0.001	0.672 (0.103 – 4.412)	0.959	0.679	



Şekil 1. KML (A) ve KBH (B) hastaları ile imatinib (C) ve 2KTKİ (D) kullanan KML hastalarının takip süresince GFR değişimleri.



Şekil 2. 2KTKİ altında zamana göre GFR değişimi.

■ Kemik İliği Yetersizliği ve Myelodisplastik Sendromlar

SS-34

Referans Numarası: 621

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

Selin Cebeci¹, Tuğrul Elverdi², Ayşe Salihoğlu², Muhlis Cem Ar², Şeniz Öngören², Zafer Başlar², Ahmet Emre Eşkazan²

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

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

Giriş ve amaç: Myelodisplastik sendrom (MDS) inefektif hematopoeze karakterize klonal kök hücre hastalığıdır [1]. Otoimmün hastalıkların toplumdaki prevalansı %7,6 ile 9,4 arasında değişmektedir [2]. MDS ve kronik myelomonositer lösemi (KMML) tanılı hastaların %25'ine sistemik inflamatuvar ve otoimmün hastalıklar (SİOH) görülebilmektedir [3]. Çalışmamızda MDS ve KMML'de SİOH görülme sıklığının, tedavi yanıtlarının ve sağkalımlarının geriye dönük olarak incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntem: 2000-2020 yılları arasında merkezimizde MDS, KMML ve MDS'den akut miyeloid lösemiye (AML) dönüşüm tanısı almış hastalar geriye dönük olarak incelendi. SİOH'un eşlik ettiği ve etmediği hastaların demografik ve laboratuvar bulguları karşılaştırıldı. Hastaların aldıkları tedaviler ve tedavi yanıtları, olaysız (EFS), progresyonsuz (PFS), lösemisiz (LFS) ve genel (OS) sağkalımlar ayrı ayrı değerlendirildi.

Bulgular: Yüz elli üç MDS ve KMML hastasının %29,7'sinde hastalığın herhangi bir döneminde SİOH görüldü ve SİOH'un eşlik ettiği olguların %86,8'i MDS, %13,2'si KMML idi. Kadın/Erkek: 1,2 ve ortalama yaş 63 idi. En sık görülen SİOH'lar hashimoto, seronegatif artrit, Behçet sendromu ve panniküliti (Şekil 1). Tanıda SİOH'u olan hastalar olmayanlara göre daha gençti ($p=0,005$). Cinsiyet, komorbidite, sitogenetik sınıflama ve risk skoru

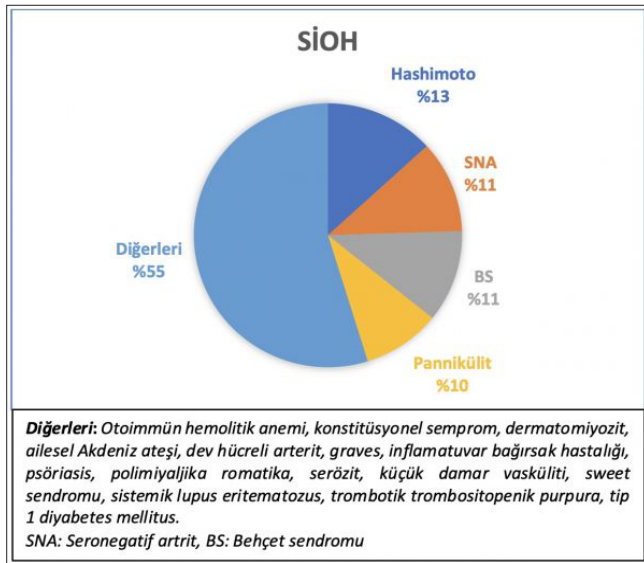
bakımından her iki hasta grubu benzerdi ($p=NS$) (Tablo 2). Benzer şekilde tanı anı hemoglobin, trombosit, lökosit, nötrofil ve CRP değerleri ile romatolojik belirteçler (ANA, anti-dsDNA, ENA, RF, anti-CCP) bakımından SİOH'u olan ve olmayan hastalar benzerdi ($p=NS$) (Tablo 1 ve 2). Çalışmamızda SİOH'u olup, CRP <5 mg/L olanlarda EFS, PFS, LFS sürelerinin, daha yüksek CRP değeri olanlarla karşılaştırıldığında daha uzun olduğu görüldü (Tablo 3). Mortalite üzerine etkili parametrelerinin değerlendirildiği çok değişkenli regresyon analizlerinde CRP ≥ 5 mg/L olması daha düşük CRP düzeylerine göre mortaliteyi 5,354 kat artırmıştı [HR (95%GA) = 5,354 (1,535-18,668), $p=0,008$]. SİOH'u olan ve olmayan hastaların tanı anındaki kemik iliği blast yüzdesi benzerdi ($p=0,802$) (Tablo 2). EFS, PFS, OS'ye etkili parametrelerin değerlendirildiği çok değişkenli regresyon analizlerinde SİOH'u olan ve tanı anında AML'ye transforme olmuş hastalarda EFS, PFS, OS'ye etkili parametreler değerlendirildiğinde bu parametreleri kemik iliği blast düzeyi <5% olanlara göre kısalttığını gördük. SİOH'u olan ve olmayanlarda MDS/KMML'ye yönelik aldıkları birinci ve ikinci seri tedaviler ve tedavi yanıtları açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Ayrıcalıklı olarak birinci seri tedavide eritrosit ve trombosit replasman sayısı SİOH'u olmayanlarda daha fazlaydı ($p=0,031$). Birinci seri tedavide azasitidin alıyor olmanın olay, progresyon ve lösemi gelişimi üzerine etkili olabilecek parametrelerin incelendiği çok değişkenli regresyon analizlerinde bağımsız bir risk faktörü olmadığı, ancak mortalite riskini 30,914 kat artırdığı gösterildi [HR (95%GA) = 30,914 (0,747-1278,87), $p=0,071$]. EFS, PFS, LFS ve OS süreleri iki grup arasında benzerdi (Şekil 2A-D).

Sonuç: Çalışmamızdaki SİOH varlığı tanı anı hemoglobin, lökosit, trombosit, kemik iliği blast yüzdesi ve sitogenetik özelliklerin benzer olması nedeniyle her iki grup arasında tedavi yanıtları ve sağkalım açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşturmamasıyla diğer çalışmaları destekler niteliktedir. İlk sıra tedavide azasitidin SİOH'u olan grupta daha yüksek mortalite ile ilişkili olması ise bu hastaların tanı anındaki risk skorlarının ve beklenen mortalite oranlarının yüksek olmasıyla ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

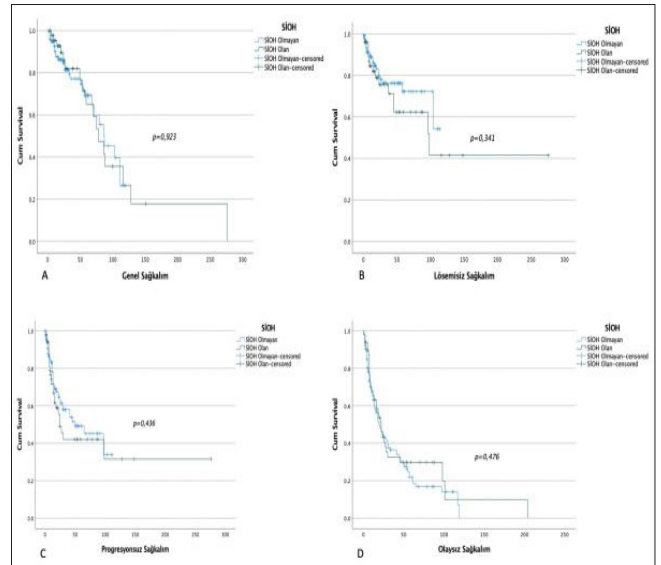
Anahtar kelimeler: Kronik miyelomonositer lösemi, Miyelodisplastik sendrom, Otoimmünite, Sağkalım

Kaynaklar

- Adès, L., R. Itzykson, and P. Fenaux, Myelodysplastic syndromes. The Lancet, 2014. 383(9936): p. 2239-2252.
- Cooper, G.S., M.L. Bynum, and E.C. Somers, Recent insights in the epidemiology of autoimmune diseases: improved prevalence estimates and understanding of clustering of diseases. J Autoimmun, 2009. 33(3-4): p. 197-207.
- Mekinian, A., et al., Systemic inflammatory and autoimmune manifestations associated with myelodysplastic syndromes and chronic myelomonocytic leukaemia: a French multicentre retrospective study. Rheumatology (Oxford), 2016. 55(2): p. 291-300.



Şekil 1. SİOH Dağılımı.



Şekil 2. SİOH'u olan ve olmayan hastalarda genel (A), lösemisiz (B), progresyonsuz (C) ve olaysız (D) sağkalım eğrileri.

Tablo 1. SİOH'u olan ve olmayan hastalarda demografik veriler ve laboratuvar bulguları.

Parametre	SİOH (Hayır) (n=125)		SİOH (Evet) (n=53)		p değeri
	Ortalama $\pm$ SS	Ortanca (Maks-Min)	Ortalama $\pm$ SS	Ortanca (Maks-Min)	
Yaş (yıl)	68,2 $\pm$ 11,6	70 (35-89)	62,47 $\pm$ 13,5	63 (25-90)	0,005
Hemoglobin (g/dl)	8,95 $\pm$ 1,9	9 (4-15,5)	9,2 $\pm$ 2,1	9,08 (4,6-14,4)	0,451
Trombosit (/mm ³)	148.777,7 $\pm$ 129.619,3	105.000 (4.000-1.160.000)	189.243,14 $\pm$ 163.888,9	155.000 (3.000-770.000)	0,086
Lökosit (/mm ³)	6.914 $\pm$ 8493,8	4.210 (700-143.200)	6.920,2 $\pm$ 8.776,2	4.000 (1.200-55.400)	0,997
Nötrofil (/mm ³)	3.470,94 $\pm$ 5213,08	1.890 (100-45.800)	3.830,31 $\pm$ 7.554,4	1.695 (310-50.000)	0,726
CRP (mg/L)	25,07 $\pm$ 40,9	6 (0-223)	39,17 $\pm$ 72,1	9,2 (0,09-317)	0,211

Maks: Maksimum, Min: Minimum, SS: Standart sapma

Tablo 2. SİOH olan ve olmayanların karşılaştırması.

Parametre	SİOH (Hayır) (n=125)	SİOH (Evet) (n=53)	p değeri
Cinsiyet	n (%)	n (%)	0,124
Erkek	70 (56)	23 (43,4)	
Kadın	55 (44)	30 (56,6)	
Eğlik Eden Hastalıklar	n (%)	n (%)	0,287
Hipertansiyon	58 (46,4)	21 (39,6)	
Diyabetes Mellitus	30 (24)	15 (28,3)	
İskemik Kalp Hastalığı	47 (37,6)	13 (24,5)	
Kronik Böbrek Hastalığı	17 (13,6)	6 (11,3)	
Siroz	2 (1,6)	1 (1,9)	
Serebrovasküler Hastalık	4 (3,2)	2 (3,8)	
Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı	13 (10,4)	2 (3,8)	
Malignite	25 (20)	5 (9,4)	0,847
Sitogenetik Sınıflama	n (%)	n (%)	
Bilinmiyor	34 (27,2)	11 (20,8)	
Çok iyi	1 (0,8)	0 (0)	
İyi	53 (42,4)	24 (45,3)	
Orta	8 (6,4)	3 (5,7)	
Kötü	29 (23,2)	15 (28,3)	
Çok kötü	0 (0)	0 (0)	
Blast Yüzdesi	n (%)	n (%)	0,802
<5	76 (67,9)	37 (74)	
5-10	13 (11,6)	6 (12)	
10-20	16 (14,3)	5 (10)	
>20	7 (6,3)	2 (4)	
Risk Skoru	n (%)	n (%)	0,974
Düşük	66 (74,2)	32 (74,4)	
Yüksek	23 (25,8)	11 (25,6)	
ANA	n (%)	n (%)	0,475
Hafif	3 (15)	6 (20,7)	
Sınırdan	2 (10)	3 (10,3)	
Pozitif	3 (15)	9 (31)	
Negatif	12 (60)	11 (37,9)	
Anti-dsDNA	n (%)	n (%)	0,690
2	2 (10)	5 (16,1)	
ENA	n (%)	n (%)	0,999
0	0 (0)	2 (7,7)	
RF	n (%)	n (%)	0,655
3	3 (15)	3 (8,3)	
Anti-CCP	n (%)	n (%)	0,544
0	0 (0)	3 (9,7)	
Anti TPO/TGB	n (%)	n (%)	0,999
2	2 (8,6)	5 (29,4)	

ANA: Anti-nükleer antikor, Anti-dsDNA: Anti çift sarmal DNA, ENA: Extractable nükleer antijen, RF: Romatoid Faktör, Anti-CCP: Anti-sitülin peptid antikor, Anti-TPO: Anti-tiroid peroksidaz, Anti-TGB: Anti-tiroglobulin, SS: Standart sapma

Tablo 3. SİOH'u olan hastalarda CRP'nin EFS, PFS ve LFS üzerine etkisi.

N=53	EFS	p değeri	Olay (Hayır)	Olay (Evet)	p değeri
	Ortanca (Q1, Q3)		n (%)	n (%)	
CRP (mg/L)		0,036			0,001
<5	21 (11-59)		10 (52,6)	9 (47,4)	
≥5	8 (5-28)		2 (7,7)	24 (92,3)	
N=53	PFS	p değeri	Progresyon (Hayır)	Progresyon (Evet)	p değeri
	Ortanca (Q1, Q3)		n (%)	n (%)	
CRP (mg/L)		0,021			0,109
<5	21 (14-59)		14 (73,7)	5 (26,3)	
≥5	9 (6-18)		13 (50)	13 (50)	
N=53	LFS	p değeri	Lösemi (Hayır)	Lösemi (Evet)	p değeri
	Ortanca (Q1, Q3)		n (%)	n (%)	
CRP (mg/L)		0,029			0,086
<5	36 (19-59)		17 (89,5)	2 (10,5)	
≥5	12,5 (7-37)		17 (65,4)	9 (34,6)	

■ Kronik Lenfositik Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar

SS-35

Referans Numarası: 107

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

Deniz Seyithanoğlu¹, Esra Nazlıgül², Simge Erdem², Mustafa Murat Özbalak², Metban Mastanzade², Özden Özlük², Tarık Onur Tiryaki², Sevgi Beşişik², Meliha Nalçacı², Mustafa Nuri Yenerel²

¹İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

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

Giriş: Kronik Lenfositik Lösemi (KLL), batı ülkelerindeki en sık görülen lösemi türüdür.(1) Literatürde yer alan çalışmalarda, KLL hastalarında hem CD4 hem CD8 T-lenfosit sayılarında artış bildirilmiş olsa da, T-lenfositlerin lösemik B-lenfositler üzerinde uyarıcı ya da baskılayıcı etkileri olup olmadığı tartışmalıdır.(2-3) Bu çalışmada İstanbul Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı'ndan takipli KLL hastalarının tanı anında akım sitometrik incelemelerinde T-lenfosit alt gruplarının prognostik önemini ve sağkalım üzerine etkilerini inceledik.

Metod: Merkezimizde Eylül 1998-Eylül 2019 tarihleri arasında izlenmiş ve daha önce tedavi görmemiş, tanı sırasında sekonder malignitesi olmayan 83 KLL hastasının dosyaları geriye dönük tarandı. Hastaların demografik bilgileri, laboratuvar ve akım sitometri sonuçları incelendi. Hastaların progresyon, sağkalım ve tedavi süreleri belirlendi. CD5+CD19+ B-lenfositler malign B-hücreleri (MBH) olarak tanımlandı; buna göre T-lenfosit/MBH oranları hesaplandı. Sürekli değişkenlerin analizinde Kruskal-Wallis testi ile Mann-Whitney U tesleri, kategorik değişkenlerin analizinde ki-kare testi kullanıldı. Korelasyon için Spearman analizi kullanıldı. Sağkalım süreleri üzerine etki eden faktörleri belirlemek amacıyla Cox-regresyon kullanıldı. İstatistiksel analiz için IBM SPSS sürüm 27.0 kullanıldı, p-değeri<0.05 istatistiksel anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Hastaların yaş, cinsiyet, ve evrelerine göre T-lenfosit parametreleri açısından anlamlı fark saptanmadı. Hiç tedavi almamış hastalara kıyasla, çoklu tedavi rejimi almış hastalarda tanıda CD7 oranı (p:0.026), CD4/MBH (p:0.033), CD8/MBH (p:0.027) ve CD7/MBH (p:0.036) değerleri anlamlı olarak düşük saptandı. Korelasyon analizinde T-lenfosit parametreleri ile ilk tedavi süresi arasında ilişki bulunmadı. Progresyonu olan hastalarda tanıda CD4 oranı (p:0.048), CD7 oranı (p:0.020), CD4/MBH (p:0.021), CD8/MBH (p:0.035) ve CD7/MBH (p:0.012) değerleri anlamlı olarak düşük saptandı. Korelasyon analizinde tanıda CD3 (r:0.257, p:0.019), CD4 (r:0.249, p:0.023), CD7 (r:0.247, p:0.024) ve CD8 (r:0.286, p:0.017) oranları ile progresyonsuz sağkalım (PSS) arasında pozitif korelasyon saptandı. Çok değişkenli regresyon modelinde Rai evresinin, CD7/MBH oranının ve tedavi almış olmanın PSS üzerine anlamlı etkisi gözlemlendi ($\chi^2=41.470$, p<0.001). CD7/MBH oranında gözlenen 1 birimlik artışın progresyon riskini %93.1 azalttığı saptandı (95% GA:0.005-0.881, p:0.040). Vefat etmiş hastalarda tanıda CD3 (p:0.001), CD4 (p:0.001), CD8 (p:0.005) ve CD7 (p:0.007) oranları anlamlı olarak düşük saptandı. Fakat vefat etmiş hastalarda tanıda CD4/MBH (p:0.011), CD8/MBH (p:0.019) ve CD7/MBH (p:0.032) değerleri anlamlı olarak yüksek saptandı. Korelasyon analizinde tanıda CD3 (r:0.286, p:0.009), CD4 (r:0.262, p:0.017) ve CD8 (r:0.310, p:0.004) oranları, mutlak CD8 sayısı (r:0.233, p:0.048), CD4/MBH (r:0.273, p:0.023), CD8/MBH (r:0.305, p:0.011) ve CD7/MBH (r:0.270, p:0.035) değerleri ile toplam sağkalım süresi (TSS) arasında pozitif korelasyon saptandı. Çok değişkenli regresyon modelinde Rai evresinin ve CD8/MBH oranının TSS üzerine anlamlı etkisi gözlemlendi ($\chi^2=9.237$, p:0.010). CD8/MBH oranında

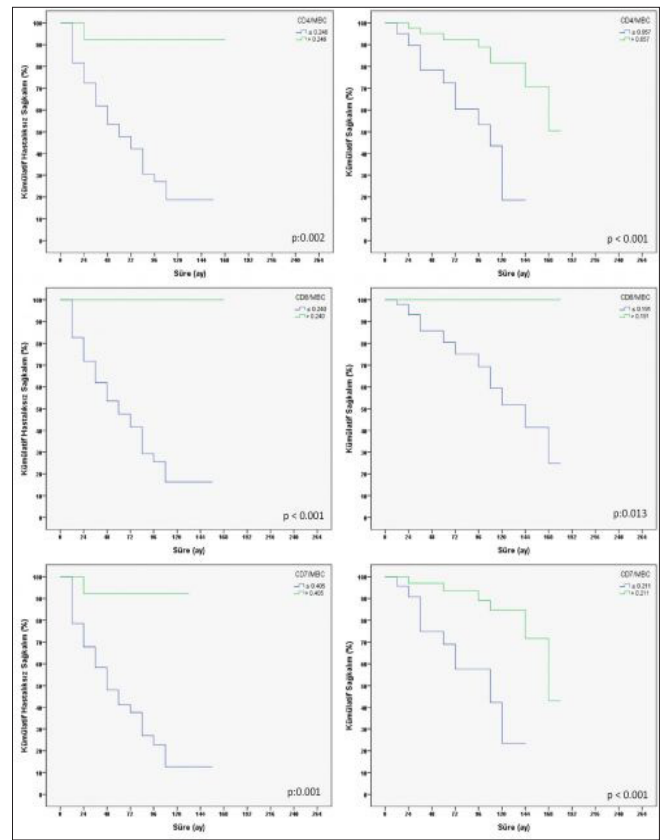
gözlenen 1 birimlik artışın mortalite riskini %99.99 azalttığı saptandı (95% GA: 0.001-0.001, p:0.002).

Sonuç: Çalışmamızda KLL hastalarının tanı anındaki akım sitometri tetkiklerinde düşük T-lenfosit yüzdelерinin ve düşük T-lenfosit/MBH oranlarının kötü prognoz, progresif hastalık ve azalmış sağkalım ile ilişkisi olduğu gösterilmiştir. Tanı anındaki düşük T-lenfosit/MBH oranı, progresyon riskini gösterebilen potansiyel bir belirteç olabilir. T-lenfositlerin KLL prognozu üzerine etkileri, naif T-lenfosit ve farklılaşmış T-lenfosit alt gruplarının, HLA-DR, PD-1 gibi fonksiyonel T-lenfosit belirteçlerinin de değerlendirildiği prospektif çalışmalarla daha ayrıntılı olarak ortaya konulabileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: kronik, lenfositik, lösemi, T-lenfosit, B-lenfosit

Kaynaklar

1. Rozman C, Montserrat E. Chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med. 1995;333(16):1052-1057.
2. Roessner PM, Seiffert M. T-cells in chronic lymphocytic leukemia: Guardians or drivers of disease? Leukemia. 2020;34(8):2012-2024.
3. Herrmann F, Lochner A, Philippen H, Jauer B, Rühl H. Imbalance of T cell subpopulations in patients with chronic lymphocytic leukaemia of the B cell type. Clin Exp Immunol. 1982;49(1):157-162.



Şekil 1. Progresyon ve Sağkalım Eğrileri

Tablo 1. Hastaların tanı sırasındaki özellikleri

Tablo 1. Hastaların tanı sırasındaki özellikleri		
Tablo 1. Hastaların tanı sırasındaki özellikleri		
Özellikler	n = 83 (%)	
Tamamı yaş (yıl)	61.9 ± 10.6 (40-84)*	
Talip stresi (ay)	73.7 ± 58.6 (1-243)*	
Cinsiyet		
Erkek	51 (61.4 %)	
Kadın	32 (38.6 %)	
Rai Evresi		
0	40 (48.2 %)	
I-II	38 (45.8 %)	
III-IV	5 (6 %)	
Binet Evresi		
A	58 (69.9 %)	
B	20 (24.1 %)	
C	5 (6 %)	
Hemoglobin (g/dL)	13.14 ± 1.79 (6.7-16.2)*	
Trombosit (x10 ⁹ /L)	200.2 ± 70 (37-385)*	
Lökosit (x10 ⁹ /L)	46 ± 38.4 (8.6-231)*	
Leüfosit (x10 ⁹ /L)	33.2 ± 34.5 (3.7-209)*	
Laktat dehidrogenaz (UL)	315.5 ± 133.9 (119-795)*	
Gamma globulin (g/dL)	1.05 ± 0.38 (0.45-2.5)*	
β-2 mikroglobulin (mg/L)	3.93 ± 2.66 (0.95-14.9)*	
Yüksek > 3.5 mg/dL	26 (31.3 %)	
Düşük < 3.5 mg/dL	19 (22.9 %)	
Bilmiyor	38 (45.8 %)	
Progresyonun Sağkalım Süresi (ay)	50.9 ± 53.0 (0-242, ortanca: 31.0)*	
Non-progresif hastalık	44 (53 %)	
Progresif hastalık	39 (47 %)	
İlk Tedaviye Kadarki Süre (ay)	33.4 ± 34.3 (1-100, ortanca: 23.0)*	
Tedavi yok	46 (55.4 %)	
Birinci sıra tedavi	23 (27.7 %)	
İkinci sıra ve sonraki tedaviler	14 (16.9 %)	
Toplam Sağkalım Süresi (ay)	88.7 ± 58.5 (1-263, ortanca: 91.0)*	
Şağ	63 (75.9 %)	
Exitus	20 (24.1 %)	

*ortalama ± s.d. (aralık).

Tablo 2. Prognostik faktörlere göre T-lenfosit parametreleri

Tablo 2. Prognostik faktörlere göre T-lenfosit parametreleri						
	Rai Düşük Risk		P	Binet A		P
	Ort. ± s.d.	Ort. ± s.d.		Ort. ± s.d.	Ort. ± s.d.	
CD3 %	18.43 ± 14.49	14.18 ± 11.11	0.229	16.83 ± 12.84	14.84 ± 13.37	0.290
CD4 %	10.47 ± 7.64	8.67 ± 6.46	0.247	9.85 ± 7.21	8.82 ± 6.81	0.430
CD8 %	11.32 ± 12.59	7.43 ± 5.99	0.264	9.91 ± 10.83	7.88 ± 7.21	0.323
CD7 %	23.36 ± 16.75	18.32 ± 13.75	0.269	23.01 ± 16.78	15.88 ± 10.49	0.122
ATH %	6.22 ± 5.17	4.93 ± 3.16	0.641	6.04 ± 4.78	4.79 ± 3.60	0.403
CD4 #	2372.42 ± 2635.65	2163.70 ± 2117.06	0.708	2269.40 ± 2339.61	2269.70 ± 2535.54	0.733
CD8 #	2357.63 ± 3380.83	1842.88 ± 2148.73	0.791	2235.41 ± 2934.67	1777.83 ± 2603.39	0.295
CD7 #	5402.67 ± 6610.26	4004.82 ± 4719.57	0.110	5027.22 ± 5812.74	3948.96 ± 5648.94	0.093
CD4/MBH	0.20 ± 0.19	1.45 ± 7.75	0.337	0.18 ± 0.18	2.32 ± 10.01	0.878
CD8/MBH	0.24 ± 0.41	0.42 ± 1.84	0.343	0.20 ± 0.35	0.64 ± 2.38	0.667
CD7/MBH	0.43 ± 0.41	1.12 ± 4.83	0.314	0.40 ± 0.37	1.57 ± 6.06	0.667
CD4/CD8	1.35 ± 0.79	1.46 ± 1.23	0.884	1.39 ± 1.08	1.44 ± 0.96	0.878

% yüzde, # mutlak değer, MBH: Malign B-hücreli (CD5+CD19+), ATH: Aktive T-hücreli (CD7+HLA-DR+)

Tablo3. Tedavi durumuna göre T-lenfosit parametreleri

Tablo 3. Tedavi durumuna göre T-lenfosit parametreleri							
	Tedaviye:		Tek Rejim		Çoklu Rejim		p
	Ort.± s.d.	Ortanca	Ort.± s.d.	Ortanca	Ort.± s.d.	Ortanca	
CD3 %	19.11 ± 14.30	13.65	12.55 ± 8.01	10.10	12.79 ± 13.25	9.50	0.113
CD4 %	11.11 ± 7.89	8.85	7.56 ± 4.72	7.10	7.61 ± 6.51	5.95	0.139
CD8 %	11.34 ± 11.91	6.75	6.83 ± 4.63	5.50	6.66 ± 7.44	4.45	0.188
CD7 %	24.66 ± 16.26	19.25	18.66 ± 15.01	17.15	12.03 ± 7.52	11.00	0.046
ATH %	6.78 ± 6.45	4.40	5.68 ± 3.17	6.50	4.10 ± 2.44	3.30	0.575
CD4 #	2495.56 ± 2876.12	1515.30	1954.76 ± 1436.79	1876.00	1886.42 ± 1100.43	1817.10	0.934
CD8 #	2484.57 ± 3501.49	1436.80	1663.16 ± 1276.55	1203.20	1331.77 ± 842.63	1104.45	0.613
CD7 #	5531.80 ± 7255.42	2916.45	3940.13 ± 2917.12	3402.55	3110.14 ± 1475.56	1896.00	0.887
CD4/MBH	1.42 ± 7.43	0.13	0.11 ± 0.08	0.09	0.09 ± 0.08	0.06	0.036
CD8/MBH	0.54 ± 1.79	0.10	0.10 ± 0.08	0.07	0.07 ± 0.06	0.05	0.027
CD7/MBH	1.32 ± 4.88	0.29	0.26 ± 0.20	0.25	0.17 ± 0.13	0.16	0.046
CD4/CD8	1.43 ± 1.17	1.13	1.30 ± 0.81	1.26	1.53 ± 0.94	1.37	0.652

% yüzde, # mutlak değer, MBH: Malign B-hücreli (CD5+CD19+), ATH: Aktive T-hücreli (CD7+HLA-DR+)

% yüzde, # mutlak değer, MBH: Malign B-hücreli (CD5+CD19+), ATH: Aktive T-hücreli (CD7+HLA-DR+)

Tablo 4. Progresyon ve sağkalım durumuna göre T-lenfosit parametreleri

Tablo IV. Progresyon ve sağkalım durumuna göre T-lenfosit parametreleri										
	Progresyon Yok		Progresyon Var		P	Exitus		Şağ		P
	Ort.s.d.	Ortanca	Ort.s.d.	Ortanca		Ort.s.d.	Ortanca	Ort.s.d.	Ortanca	
CD3 %	19.11±14.70	13.50	12.98±9.84	10.90	0.106	8.40±5.33	7.60	18.71±13.67	15.00	0.001
CD4 %	11.23±7.99	8.65	7.63±5.35	6.30	0.048	5.40±3.72	4.45	10.85±7.39	9.30	0.001
CD8 %	11.50±12.15	7.05	6.82±5.62	5.20	0.108	4.72±3.53	3.30	10.76±10.78	6.90	0.005
CD7 %	25.94±18.44	19.25	15.05±8.06	15.40	0.020	14.84±16.68	12.20	22.81±14.46	19.10	0.007
ATH %	7.10±6.76	4.40	4.96±2.44	5.05	0.901	4.39±2.33	4.15	6.35±5.14	5.70	0.409
CD4 #	2495.09±3033.09	1470.50	2010.71±1277.95	1974.45	0.650	2331.59±1991.19	1398.60	2250.64±2501.71	1598.85	0.865
CD8 #	2553.33±3716.33	1284.00	1608.76±1065.96	1319.85	0.956	1873.24±1852.51	1203.20	2173.77±3060.22	1323.00	0.824
CD7 #	5650.13±7590.25	2822.00	3692.09±2365.19	3080.60	0.970	4463.98±4485.21	2896.00	4790.93±6174.64	3038.95	0.815
CD4/MBH	1.45±7.53	0.11	0.11±0.08	0.10	0.021	2.49±10.54	0.05	0.20±0.17	0.15	0.011
CD8/MBH	0.54±1.81	0.10	0.09±0.07	0.07	0.035	0.64±2.51	0.04	0.22±0.34	0.11	0.019
CD7/MBH	1.33±4.88	0.36	0.22±0.14	0.21	0.012	1.75±6.56	0.16	0.41±0.35	0.26	0.032
CD4/CD8	1.48±1.26	1.11	1.33±0.71	1.26	0.688	1.40±0.90	1.28	1.41±1.08	1.17	0.979

% yüzde, # mutlak değ. MBH: Malign B-hücreli [CD5+CD19+], ATH: Aktive T-hücreli [CD7+HLA-DR+]

% yüzde, # mutlak değer, MBH: Malign B-hücreli (CD5+CD19+), ATH: Aktive T-hücreli (CD7+HLA-DR+)

Tablo 5. Cox regresyon modelleri

Tablo V. PSS ve TSS için Cox regresyon modelleri									
	Progresyonsuz Sağkalım				Toplam Sağkalım				
	Tek Değişkenli		Çok Değişkenli		Tek Değişkenli		Çok Değişkenli		
	TO (95 % GA)	p	TO (95 % GA)	p	TO (95 % GA)	p	TO (95 % GA)	p	
Cinsiyet (Erkek)	1.450 (0.733, 2.866)	0.286			2.175 (0.780, 6.065)	0.137			
Yaş (> 65 yıl)	1.181 (0.601, 2.321)	0.630			3.906 (1.579, 9.660)	0.003			
Gamma globulin	1.348 (0.442, 4.110)	0.599			0.487 (0.102, 2.324)	0.367			
Beta-2 Mikroglobulin	1.281 (1.115, 1.472)	<0.001			1.398 (1.158, 1.687)	<0.001			
Rai (Orta-Yüksek Risk)	3.047 (1.558, 5.960)	0.001	3.546 (1.516, 8.295)	0.004	3.336 (1.273, 8.739)	0.014	4.404 (1.561, 12.425)	0.005	
Binet (B-C)	4.256 (2.066, 8.767)	<0.001			2.808 (1.141, 6.914)	0.025			
CD3 %	0.960 (0.930, 0.992)	0.014			0.875 (0.808, 0.947)	0.001			
CD4 %	0.929 (0.877, 0.984)	0.012			0.816 (0.723, 0.920)	0.001			
CD8 %	0.938 (0.889, 0.989)	0.019			0.830 (0.730, 0.945)	0.005			
CD4/CD8	1.014 (0.709, 1.452)	0.938			1.118 (0.702, 1.780)	0.640			
CD4/MBH	0.009 (0.001, 0.267)	0.007			0.001 (0.001, 0.098)	0.007			
CD8/MBH	0.015 (0.001, 0.482)	0.018			0.001 (0.001, 0.012)	0.005	0.001 (0.001, 0.001)	0.002	
CD7/MBH	0.054 (0.007, 0.401)	0.004	0.069 (0.005, 0.881)	0.040	0.001 (0.001, 0.341)	0.008			
HLA-DR %	1.027 (1.001, 1.054)	0.048			1.113 (1.044, 1.187)	0.001			
CD7 %	0.946 (0.913, 0.980)	0.002			0.949 (0.903, 0.998)	0.040			
ATH %	0.982 (0.838, 1.149)	0.817			0.847 (0.676, 1.062)	0.150			
CD38 %	1.007 (0.964, 1.053)	0.745			0.716 (0.444, 1.156)	0.171			
Tedavi (Evet)	13.930 (5.664, 34.257)	<0.001	8.406 (2.825, 25.010)	0.001	2.062 (0.821, 5.180)	0.123			

TO: Tehlike Oranı, GA: Güven aralığı, % yttide, MBH: Matigin B-hücresi (CD5+CD19+), ATH: Aktive T-hücresi (CD7+HLA-DR+)

TO: Tehlike Oranı, GA: Güven aralığı, %yüzde, MBH: Malign B-hücreli (CD5+CD19+), ATH: Aktive T-hücreli (CD7+HLA-DR+)

Hematolojik Malignitelere Sitogenetik ve Moleküler Biyoloji / İmmunofenotipleme

SS-37

Referans Numarası: 155

AKUT MİYELOİD LÖSEMİDE TEDAVİ YANITININ TRANSKRİPTOMİK KARAKTERİZASYONU

İlayda Şahin¹, Eylül Aydın², Özkan Özdemir³, Ant Uzun³, Özden Hatırmaz Ng^{4,5}, Uğur Özbek^{6,6}¹Medikal Biyoteknoloji Anabilim Dalı, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar

Üniversitesi, İstanbul, Türkiye

²Genom Çalışmaları Anabilim Dalı, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar

Üniversitesi, İstanbul, Türkiye

³İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi

Tıp Fakültesi, İstanbul, Türkiye

⁴Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Temel Tıp Bilimleri Bölümü, Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi,

Tıp Fakültesi, İstanbul, Türkiye

⁵Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Nadir Hastalıklar ve Yetim İlaçlar Uygulama ve Araştırma

Merkezi, İstanbul, Türkiye

⁶Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi

Tıp Fakültesi, İstanbul, Türkiye

Akut miyeloid lösemi (AML) olgunlaşmamış hematopoetik hücrelerin kontrolsüz çoğalarak kemik iliğinde, periferik kanda ve diğer dokularda biriktiği malign bir klonal kök hücre hastalığıdır. Heterojen bir hastalık olan AML tanısı alan bireylerde ilk tedavi hızla çoğalan lösemik hücrelerin yükünü azaltmak için kemoterapötik ilaçların kullanılmasına dayanır. Genelde uygulanan sitarabin ve antrasiklin kombinasyonunu takiben konsolidasyon tedavisi spesifik olmamakla birlikte yüksek derecede toksiktir. Uzun yıllardır daha etkili tedavilerin geliştirilme çabası ve tanı/risk değerlendirilmesindeki ilerlemelere rağmen remisyona ve uzun süreli sağkalım

oranı düşük olmaya devam etmektedir. Yetişkinlerin %40-60'ı ve pediatrik vakaların %30-40'ında 3 yıl içinde nüks görülür; hastalar çoğunlukla gele-neksel tedaviye yanıt vermezler ve 5 yıllık sağ kalım oranları yetişkinlerde %28 ve çocuklarda %70'tir. Sonuçta bu hastalarda tedaviye dirençli klon yok edilemez ve ilaca dirençli relaps gelişimi halen AML'deki sorunlardan biri olmaya devam etmektedir. Tedaviye dirençli hücrelerdeki mekanizma-ların aydınlatılmasına yönelik yaklaşımlar yeni tedavilerin önünü açabilir ve hastalarda sağkalımı iyileştirebilir.

Bu çalışmanın amacı tedaviye direnç mekanizmalarının, AML'de tedaviye dayanıklı ve duyarlı hasta gruplarının diferansiyel transkriptomik profille-rin analiziyle araştırılmasıdır. Bu amaca yönelik olarak ekspresyon profili ve klinik veriler GEO veri tabanından AML transkriptom verileri ile analiz edil-miştir (GSE106291). Toplamda 235 AML hastasının (*resistant*: 71, *sensitive*: 164), 19826 genine ait okuma sayıları çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmada RNA dizileme okuma sayılarının çok boyutlu kümeleme analizleri, diferan-siyel ekspresyon (DE) analizleri için, DESeq2 (1.37.5) ve iDEP (v0.96) araçları kullanılmıştır. DE analizi için tedaviye dayanıklı ve duyarlı hasta grupları karşılaştırılmış; p-değeri ≤ 0.05 ve kat değişim >2 olan genler istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. DE genlerinin moleküler yollardaki etki-lerini araştırmak için gen seti zenginleştirme analizleri ve literatür taraması yapılmıştır. Bu kapsamda g:Profiler ve NetworkAnalyst araçları ile gen liste-leri oluşturulmuş; listeler Gene Ontology (GO) terimleri (*biological process*, *molecular function*, *cellular component*), Reactome, KEGG ve STRING veri tabanları kullanılarak zenginleştirilmiştir. Zenginleştirme analizinde sıra-sıyla ayarlanmış (*false discovery rate adjusted*) P değeri <0.05 olan yolk ve terimlerin istatistiksel olarak anlamlı olduğu kabul edilmiştir.

Transkriptom analizi tedaviye dayanıklı ve duyarlı hasta grubu arasında 33 tanesi yukarı düzenlenmiş (*upregulated*) ve 174 tanesi aşağı düzenlen-miş (*downregulated*) toplam 207 gende anlatım seviyelerinde farklılıklar ortaya çıkarmıştır. Bu genler arasında homeobox genlerinin artan anlatımı öne çıkmaktadır. *HOXB8* ve *HOXB9* genlerinin artan anlatımının lösemi ile ilişkisi literatürde gösterilmiştir. Yine yukarı düzenlenen genler arasında *HOXB3* geninin artan anlatımının FLT3-ITD taşıyan hastalarda FLT3-ITD'ye bağlı hücre çoğalmasının yanı sıra artan koloni oluşumu ve apoptoz ile sonuçlanmıştır. NKL homeobox geni olan *NKX2-3* ise AML'de megakaryo-sitik-eritroid hücre farklılaşmasını düzenlemektedir ve *HOXA11* AML'de hastalığın ilerlemesinde ve sitarabine yanıtta kritik roller oynamaktadır. Reactome yolk zenginleştirme nötrofil degranülasyonu (HSA-6798695) ve interlökin-10 sinyal yolağına (HSA-6783783); KEGG ise sitokin-sitokin reseptör etkileşimine (KEGG:04060) ve kanserde transkripsiyonel düze-nisizliğe sebep olan yollara (KEGG:05202) işaret etmiştir.

Çalışmamız AML'de ilaç direnci ve ilişkili genlerin tanımlanması için trans-kriptom yaklaşımının önemini vurgulamaktadır. AML ilaç direncinde rol alan gen ve yolların anlatımlarının primer örneklerde doğrulanması ve hastalarda RNA dizileme çalışmalarımız devam etmektedir. Bu çalışma sonuçları yeni kişiselleştirilmiş ilaç hedefleri için temel sağlama potansi-yeline sahiptir.

Anahtar kelimeler: AML, transkriptom, ilaç direnci, RNA-Seq

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyoloji

SS-38 Referans Numarası: 599

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

Gül Yavuz Ermiş¹, Hülya Yılmaz¹, Bülent Karakaya¹, Merve Aydoğan¹, Mehmet Hakan Akbulut¹, Güldane Cengiz Seval¹, Sinem Civriz Bozdağ¹, Selami Koçak Toprak¹, Pervin Topçuoğlu¹, Muhit Özcan¹, Önder Arslan¹, Taner Demirer¹, Günhan Gürman¹, Meral Bektaş¹, Meltem Kurt Yüksel¹

¹Ankara Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı

Giriş: Relaps ve refrakter Hodgkin lenfoma (HL) tedavisinde kurtarma kemoterapisi sonrası otolog periferik kök hücre nakli (OPKHN) günümüz-de uygulanan en etkin ve kabul edilen tedavi yöntemidir. Anti-CD 30 monoklonal antikorlu olan brentuximab vedotin (BV) relaps ve/veya refrakter HL tedavisinde kurtarma rejimlerinde konvansiyonel kemoterapiler ile kombine yada sıralı tedavi olarak son yıllarda kullanılmaktadır.

Amaç: Çalışmadaki birincil amacımız relaps ve/veya refrakter HL tedavisin-de konvansiyonel kemoterapilerin tek başına yada BV ile uygulanmasının

periferik kök hücre mobilizasyonu etkinliğine ve başarısızlığına etkisinin olup olmadığını göstermektir.

Hastalar ve Metod: 2012-2022 yılları arasında periferik kök hücre mobi-lizasyonu yapılan 46 relaps/refrakter HL hastasının verilerini retrospekt-rif gözlemsel olarak değerlendirdik. Ann-Arbor evreleme sistemi,GHSG (Alman Hodgkin çalışma grubu) olumsuzluk faktörleri ne göre evrelemesi yapıldı.12 aydan önceki nüksler erken, sonraki nüksler geç nüks ola-rak tanımlandı. Yanıt değerlendirmeleri konvansiyonel BT ve PET-CT ile Lugano yanıt kriterlerine göre yapıldı. Periferik kök hücre mobilizasyonu Amicus cihazı ile sürekli akım yöntemi ile yapıldı.

Bulgular: Hastaların özellikleri, mobilizasyon rejimleri ve tedavi yanıtları tablo1 ve 2 de yer almaktadır. Hastalarımızdan ikisi HIV pozitif serolojiye sahip olup antiretroviral tedavi almaktaydı.

Sonuçlar: 46 hastadan sadece 1'inde (%2) granülosit koloni stimüle faktör (GCSF) ve pleriksefor kullanımına rağmen mobilizasyon başarısızlığı göz-lendi. Mobilizasyon öncesi kemoterapi ile kombine BV tedavisi alan has-tamız aynı zamanda HIV pozitif serolojiye sahip olup antiretroviral tedavi almaktaydı. 45 hastamızdan 41'i (%91) GCSF, 4'ü (%9) GCSF ve plerixefor kombinasyonu ile mobilize edildi. Plerixefor gereksinimi olan hastalar kurtarma rejimlerinde kemoterapi almış BV almamıştır.

45 hastanın 38'ine (%85) periferik OKHN yapılmıştır.1 hasta (%2) takiple-rine devam etmemiş, 1 hasta (%2) hedefe yönelik tedaviler almış OKHN olmamış, 1 hasta (%2) OKHN öncesi exitus olmuş. 4 hasta (%9) ise OKHN başka merkezlerde yapılmış.

Tartışma: Hedefe yönelik tedavi ilaçlarından olan BV nin periferik kök hücre mobilizasyonu üzerine etkisini değerlendirdiğimiz bu çalışmada kurtarma tedavisinde BV alan 1 hastada (%2) plerixefor eklenmesine rağmen mobilizasyon başarısızlığı olduğu sonucuna ulaştık. Hastanın aynı zamanda HIV seroloji pozitifliği sebebiyle antiretroviral tedavi almasının mobilizasyon başarısızlığı üzerine etkisi bilinmemektedir. BV almayan 4 hastada (%9) plerixefor gereksinimi olmuştur. Hedefe yönelik tedavilerin periferik kök hücre mobilizasyonu üzerine olumsuz etkinliği gösterileme-miştir. Benzer özelliklere sahip her iki hasta grubunda plerixefor kullanımı bv almayan grupta daha fazladır. Literatürde BV in mobilizasyon üzerine etkisine dair çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmada kurtarma rejimine bv eklenmesi mobilizasyon başarısızlığını azaltan maliyet etkin tedavi kombinasyonu olabileceği ortaya konmuştur.

Anahtar kelimeler: Periferik Otolog Kök Hücre Mobilizasyonu, Brentuximab Vedotin, Relaps/Refrakter Hodgkin Lenfoma

Anahtar kelimeler: Periferik Otolog Kök Hücre Mobilizasyonu, Brentuximab Vedotin, Relaps/Refrakter Hodgkin Lenfoma

Hasta özellikleri

Özellikler	BV Alan hasta sayısı n (%)	BV Almayan hasta sayısı n (%)
Cinsiyet		
Erkek	15 (%33)	16 (%35)
Kadın	7 (%15)	8 (%17)
Yaş		
Ortanca	31	42
Aralık	18-56	18-67
Histolojik tip		
Nodüler sklerozan	16 (%35)	16 (%35)
Mikst sellüler	2 (%4)	5 (%11)
Lenfosit zengin	-	-
Lenfosit fakir	2 (%4)	2 (%4)
Bilinmeyen	2 (%4)	1 (%2)
Evre		
Erken evre	7 (%15)	8 (%17)
İyi riskli	2 (%4)	1 (%2)
Kötü riskli	3 (%7)	3 (%7)
Bilinmeyen	2 (%4)	4 (%9)
İleri evre	12 (%26)	13 (%28)
Bilinmeyen	3 (%7)	3 (%7)
B semptomu varlığı		
Erken evre	12 (%26)	12 (%26)
İleri evre	3 (%7)	5 (%11)
	8 (%17)	8 (%17)
IPS-7		
0-2 düşük riskli	9 (%20)	8 (%17)
3-4 orta riskli	2 (%4)	4 (%9)
5-7 yüksek riskli	1 (%2)	-
Bilinmeyen	10 (%22)	12 (%26)
Hastalık durumu		
Erken nüks	2 (%4)	1 (%2)
Geç nüks	5 (%11)	15 (%33)
Refrakter hastalık	4 (%9)	4 (%9)
Bilinmeyen	11 (%24)	4 (%9)
Kurtarma tedavi rejimleri		
Gemcitabin Bazil	8 (%17)	11 (%24)
DHAP	6 (%13)	4 (%9)
ICE	-	4 (%9)
Gemcitabin+ DHAP	3 (%7)	2 (%4)
ICE +DHAP	-	2 (%4)
Diğer	5 (%11)	1 (%2)

Mobilizasyon ve tedavi yanıtları

	BV Alan hasta sayısı n (%)	BV Almayan hasta sayısı n (%)
Mobilizasyon öncesi hastalık durumu		
Tam yanıt	14 (%31)	15 (%33)
Kısmi yanıt	1 (%2)	4 (%9)
Refrakter hastalık	6 (%13)	5 (%11)
Bilinmeyen	1 (%2)	-
Mobilizasyon öncesi Kaç basamak tedavi		
2 basamak	14 (%31)	24 (%52)
3 basamak	7 (%15)	-
4 ve daha fazla basamak	1 (%2)	-
Mobilizasyon rejimi		
GCSF	19 (%41)	17 (%37)
GCSF + CY	2 (%4)	3 (%7)
GCSF + plerixefor	1 (%2)	4 (%9)
Periferik kök hücre miktarı (10^6/kg)	0,6- 30,18	3,40-27,37
Periferik kök hücre mobilizasyonu		
1 gün	14 (%31)	17 (%37)
2 gün	4 (%9)	6 (%13)
3 gün	3 (%7)	1 (%2)
5 gün	1 (%2)	-
Engraftman süreleri		
Trombosit	10- 34 gün	10-37 gün
Nötrofil	9 - 29 gün	9-24 gün
OKHN sonrası hastalık durumu		
Tam yanıt	11 (%24)	10 (%22)
Refrakter hastalık	4 (%9)	6 (%13)
Stabil hastalık	2(%4)	1 (%2)
Bilinmeyen	5 (%11)	7 (%15)
BV idame tedavisi	11 (%24)	10 (%22)
Kaç basamak tedavi		
2 basamak	2(%4)	2 (%4)
3 basamak	1(%2)	11 (%24)
4 basamak	11 (%24)	5 (%11)
5 ve daha fazla basamak	8(%17)	7 (%15)

*GDP: gemtabin-dekzemetazon-sisplatin

DHAP : dekzemetazon-sitozin arabinosid-sisplatin

ICE: ifosfamid-sisplatin-etoposid

Hematolojik Malignitelerde Sitogenetik ve Moleküler Biyoloji / İmmünotipleme

SS-39 Referans Numarası: 427

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

Gökçe Erdoğan¹, Osman Nidai Özeş², Osman Alphan Küpessiz³, Şükran Burçak Yıldaz¹¹Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı, Antalya²Altay Biopharma LLC, San Bruno, Ca, 94066, ABD³Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Antalya

T-hücreli Akut Lenfoblastik Lösemi (T-ALL), erkeklerde kadınlara göre üç kat daha sık görülen, agresif seyirli hematolojik malignensi tipidir. T-ALL'de tümör baskılayıcı rol oynadığı bilinen PHF6 geninin bu hücrelerin fonksiyonu üzerine etkisi son iki dekatta çalışılmaya başlanmış ve sınırlı literatür bilgisi bulunmaktadır. Bu çalışmayla PHF6'nın hücre farklılaşmasına ve tümör gelişiminde metastatik rolü olduğu düşünülen Serin199 fosforilasyon bölgesinin protein fonksiyonu üzerine etkisini çalışarak, T-ALL'deki moleküler sinyal mekanizmasının *in vitro* koşullarda değerlendirilmesini hedefledik. Ayrıca T-hücre farklılaşmasında önemli rolü olan ve yardımcı T hücrelerinin (Th2) farklılaşmasında ana transkripsiyon faktörü olan GATA3'ün indüksiyonunu sağlayan Notch1'in, PHF6 aracılı protein regülasyonunun incelenmesini amaçladık.

Bu amaçla insan cDNA kütüphanesinden PHF6 cDNA'sı, pcDNA3.1A vektörüne klonlandı. Klonlanan vektörün PHF6 cDNA dizisinin Serin199 bölgesi, bölgesel-yönlendirilmiş mutagenез yöntemiyle fosforile olamayan Alanin (A/S199A) ve fosforilasyonu taklit eden Aspartik asit (D/S199D) dizilerine değiştirildi, sonuçlar Sanger sekanslama ile doğrulandı. T-ALL modeli olarak PHF6 ifadesi olmayan DND-41 hücreleri kullanıldı. Hücrelere lipozom aracılığıyla transfekte edilen yabancı tip ve mutant PHF6 protein ifade vektörlerinin lösemik hücrelerde sinyal mekanizması üzerine etkisinin incelenmesi amacıyla, PHF6 ve Notch1 protein seviyeleri immünoiblotlama yöntemiyle belirlendi. PHF6 protein seviyelerinde farklılık gözlenmezken

S199A vektörünün Notch1 seviyesinde azalmaya, S199D vektörününse önemli ölçüde artışa sebep olduğu gösterildi. Akım sitometriyle değerlendirilen T-hücre farklılaşması çalışmasında, PHF6 transfekte edilen DND-41 hücrelerinde, kontrole göre %10 oranında CD4 yüzey belirtecinin arttığı tespit edildi.

Çalışmamızda PHF6'nın S199 bölgesi üzerinden Notch1 sinyalizasyonunu regüle edebileceği ve ektopik ifadesinin T-ALL hücrelerini CD4⁺ yönüne indüklemeye potansiyeli olduğu gösterilmiştir. Tümör baskılayıcı gen olan PHF6'nın S199D aracılı fosforile olup, S199A üzerinden muhtemel fosforilasyonu baskılandığında Notch1'in gen ifadesinin regüle edilmesi, iki genin birbiri arasında geribesleme yolu olduğunu düşündürmektedir. Bu çalışma, Akdeniz Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından TDK-2018-2968 proje numarasıyla desteklenmiştir.

Anahtar kelimeler: akut lenfoblastik lösemi, PHF6, T-hücresi, Notch1

■ Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

SS-40 Referans Numarası: 100

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

Duygu Seyhan Erdoğan¹, Gülçin Benbir Şenel², Ayşegül Gündüz², Beria Peren Uçar³, Tuğrul Elverdi⁴, Ayşe Salihoğlu⁴, Muhlis Cem Ar⁴, Şeniz Öngören⁴, Zafer Başlar⁴, Ahmet Emre Eşkazan⁴¹İstanbul Üniversitesi-cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı²İstanbul Üniversitesi-cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı³İstanbul Üniversitesi-cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi⁴İstanbul Üniversitesi-cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı

Amaç: Huzursuz bacak sendromu (HBS), rahatsızlık hissi ile bacakları hareket ettirme dürtüsüne neden olan bir sensorimotor bozukluktur. Etiyolojisinde demir eksikliği (DE) dahil birçok sebep vardır. Polisitemia vera (PV) bir miyeloproliferatif neoplazidir (MPN) ve PV'li hastalarda hastalığın seyrinde DE gelişebilir. Bir çalışmada, PV hastalarının %29,6'sında HBS saptanmış olup, bu durum flebotomi ve DE ile ilişkilendirilmiştir. Esansiyel trombositemi (ET), DE'nin tipik olarak gözlenmediği bir MPN'dir. Çalışmamızda PV hastalarında HBS'nin sıklığı değerlendirilmeyi ve HBS etiyolojisinde rol oynayabilecek DE dışında MPN ilişkili olabilecek faktörleri araştırmayı amaçladık.

Metod: Çalışmaya Ağustos-Aralık 2021 tarihleri arasında kliniğimize başvuran, daha önce PV ve ET tanısı almış hastalar dahil edildi. Tüm PV hastaları, demir seviyesinden bağımsız olarak çalışma için değerlendirildi. Transferrin saturasyonu %20'nin ve ferritin düzeyi 20 µg/L'nin altında olan hastalar DE olarak kabul edildi ve DE olan ET hastaları çalışmaya alınmadı. HBS oluşumuna yol açabilecek komorbiditeleri olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. HBS gelişimini etkileyebileceğinden açlık plazma glukozu, HbA1c, üre, kreatinin, tiroid fonksiyon testleri, vitamin B12 ve magnezyum değerlerinde anormallik olan hastalar çalışma dışı bırakıldı (Şekil 1). PV ve ET gruplarına göre, DE olan hastalar ve sağlıklı olgular (SO) sırasıyla pozitif ve negatif kontroller olarak dahil edildi. Deneklerin demografik özellikleri, tedavileri, tam kan sayımı (TKS), demir ve biyokimyasal parametreleri kaydedildi. Tüm olgulara nörolojik muayene yapıldı, elektromiyografi (EMG) çekildi ve polinöropati (PNP) açısından değerlendirildi. Tüm olgular HBS tanı kriterlerine göre sorgulandı ve Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi (PUKI) ile değerlendirildi.

Bulgular: Toplamda 27 PV, 23 ET ve 22 DE hastası, 23 SO dahil edildi (Şekil 1). DE grubundaki olguların yaş ortalaması diğer gruplara göre anlamlı derecede düşüktü ($p=0.025$) (Tablo 1). ET olgularının ortalama takip süresi diğerlerine göre anlamlı derecede yüksekti ($p=0.011$). Diğer demografik özellikler gruplar arasında benzerdi (Tablo 1). Tüm olguların nörolojik muayenelerinde önemli bir patoloji saptanmadı. PV, ET ve DE olgularında HBS sıklığı sırasıyla; %25,9, %34,8 ve %45,5'ti. HBS sıklığı bu gruplar arasında benzerken, SO'da HBS saptanmadı. PV'li hastaların %66'sında DE vardı. PV ve ET hastalarından HBS saptanan ve saptanmayanlarda; TKS, demir ve biyokimyasal parametreler ile JAK2V617F mutasyon durumu açısından anlamlı farklılık yoktu. Ayrıca bir ET hastasında EMG ile PNP saptandı ancak bu hastada HBS saptanmadı. Ortanca PUKI puanları açısından gruplar arasında anlamlı fark yoktu, ancak ortalama PUKI puanı HBS'li hastalarda anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p=0,001$) (Tablo 1). PV ve ET hastalarında sitoredüktif tedaviler ile HBS arasındaki ilişkiyi araştırdığımızda, interferon-alfa (IFN-a) ve anagrelid kullanan hastalarda HBS sıklığının daha

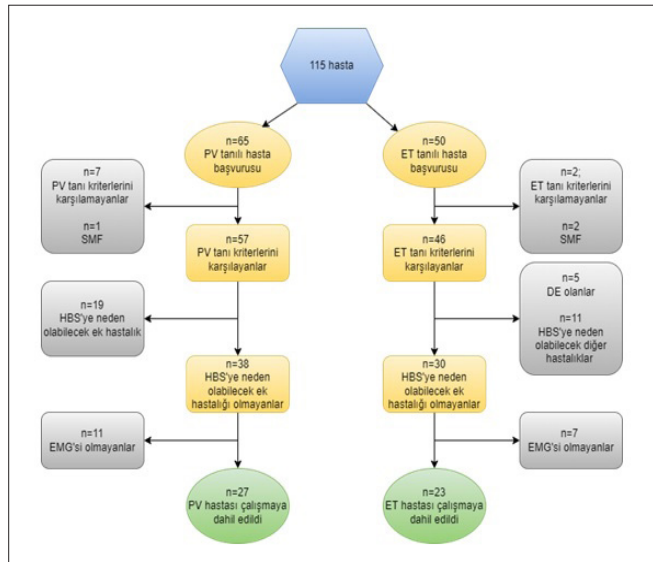
yüksek olduğu saptandı (Tablo 2). PV ve ET olan hastalarındaki tek değişkenli analizde magnezyum (Mg) düzeyi ile IFN- α ve anagrelid kullanımının HBS gelişimine etkisi olduğu, ancak çok değişkenli analizde yalnızca Mg düzeyinin HBS ile ilişkili olduğu bulundu (Tablo 3).

Sonuç: Çalışmamızda, DE hastalarında HBS sıklığının yüksek olması ve SO'larda HBS'nin olmaması, HBS sorgulamamızın güvenilir olduğunu göstermektedir. Tüm PV hastalarında DE olmamasına rağmen, daha önce literatürde belirtildiği gibi SO ile karşılaştırıldığında HBS prevalansı daha yüksekti. Ek olarak, istatistiksel fark olmasa da, ET hastalarında HBS sıklığı PV olgularından daha yüksekti. Bu sonuçlar, MPN hastalarında hastalığın seyri sırasında DE ve diğer bilinen HBS tetikleyici durumlardan bağımsız olarak HBS'nin oluşabileceğini düşündürmektedir. Tüm bunların ışığında PV ve ET'li hastalarda gelişen HBS'nin etiyolojisini aydınlatmak için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Esansiyel Trombositemi, Huzursuz Bacak Sendromu, Miyeloproliferatif Neoplaziler, Polisitemia Vera

Kaynaklar

- 1-Tefferi, A. Myeloproliferative neoplasms: A decade of discoveries and treatment advances. *Am. J. Hematol.* 91,50–58(2016)
- 2-Kushida, C. A. Clinical Presentation, Diagnosis, and Quality of Life Issues in Restless Legs Syndrome. *Am. J. Med.* 120, 4–12(2007)
- 3-Chokroverty, S. Sleep disorders medicine: Basic science, technical considerations and clinical aspects: Fourth edition. *Sleep Disord. Med. Basic Sci. Tech. Considerations Clin. Asp. Fourth Ed.* 1–1269 (2017)
- 4-Chokroverty, S. Editor's corner: Restless legs syndrome, a common disease uncommonly diagnosed. *Sleep Med.* 4, 91–93 (2003)
- 5-Sevim, S. et al. Unexpectedly low prevalence and unusual characteristics of RLS in Mersin, Turkey. *Neurology* 61, 1562–1569 (2003).
- 7-Ay, E., Helvacı Yılmaz, N., Arıcı Düz, Ö. & Özer, F. F. Uluslararası Huzursuz Bacaklar Sendromu Çalışma Grubu Değerlendirme Ölçeğinin Türkçe Versiyonunun Geçerlilik ve Güvenilirliği. *Acta Medica Alanya* 3, 104–109 (2019)
- 8-Buttarelli, M., Pajola, R., Novello, E., Mezzapelle, G. & Plebani, M. Evaluation of the hypochromic erythrocyte and reticulocyte hemoglobin content provided by the Sysmex XE-5000 analyzer in diagnosis of iron deficiency erythropoiesis. *Clin. Chem. Lab. Med.* 54, 1939–1945 (2016)
- 9-Tobiasson, M., Alyass, B., Söderlund, S. & Birgegård, G. High prevalence of restless legs syndrome among patients with polycythemia vera treated with venesection. *Med. Oncol.* 27, 105–107 (2010)



Şekil 1. PV ve ET'de çalışmaya dahil edilme ve dışlanma ölçütlerine göre hasta seçimi.

Tablo 1. Tanı gruplarına göre bulgular (DE, demir eksikliği; E, erkek; EMG, elektromiyografi; ET, esansiyel trombositemi; HBS, huzursuz bacak sendromu; K, kadın; SO, sağlıklı olgular; PNP, polinöropati; PV, polisitemia vera; TSAT, transferrin satürasyonu).

Parametreler	PV (n=27)	ET (n=23)	DE (n=22)	SO (n=23)	p değeri
Cinsiyet (K/E), n (%)	13/14 (48,1/51,9)	15/8 (65,2/34,8)	14/8 (63,6/36,4)	11/12 (47,8/52,2)	*0,465
Yaş (yıl), ortanca (aralık)	57 (35-80)	52 (31-73)	45 (26-76)	52 (34-63)	*0,025
Takip süresi (yıl), ortanca (aralık)	6 (0,3-21)	10 (1-26)	6,5 (0,1-28)	-	*0,011
TSAT (%), ortanca (aralık)	12 (4-49)	30 (20-56)	6,5 (0,2-21)	25 (17-46)	*0,001
Ferritin (µg/L), ortanca (aralık)	23 (7,8-190)	93 (24,9-262)	9,2 (2,5-16)	76 (28-269)	*0,001
Demir eksikliği (Evet/Hayır), n (%)	18/9 (66,7/33,3)	0/23 (0/100)	22/0 (100/0)	0/23 (0/100)	*0,001
JAK2V617F mutasyonu (n=50) (Evet/Hayır), n (%)	24/3 (88,9/11,1)	7/16 (30,4/69,6)	-	-	*0,001
HBS (Evet/Hayır), n (%)	7/20 (25,9/74,1)	8/15 (34,8/65,2)	10/12 (45,5/54,5)	0 (0)	*0,372
EMG ile saptanan PNP (Evet/Hayır), n (%)	0/27 (0/100)	1/22 (4,5/95,5)	0/22 (0/100)	0/23 (0/100)	*0,723
PUKİ, ortanca (aralık)	6 (0-12)	7 (1-16)	10 (2-16)	7 (2-12)	*0,079

*Fisher Freeman Halton Test ^bKruskal Wallis Test ^cOne-Way ANOVA Test ^dDunn Bonferroni Test ^ePearson Ki-Kare Test

Tablo 2. PV ve ET hastalarında sitotredüktif tedavi ile HBS (HÜ, hidroksiüre; IFN- α , interferon alfa; Peg-IFN- α , pegile interferon alfa).

	HBS (-)	HBS (+)	p değeri
HÜ (Evet/Hayır), n (%)	26/9 (74,3/25,7)	13/2 (86,7/13,3)	*0,468
Peg-IFN- α (Evet/Hayır), n (%)	4/31 (11,4/88,6)	5/10 (33,3/66,7)	*0,106
IFN- α (Evet/Hayır), n (%)	3/32 (8,6/91,4)	6/9 (40/60)	*0,015
Anagrelid (Evet/Hayır), n (%)	1/34 (2,9/97,1)	4/11 (26,7/73,3)	*0,024

*Fisher Exact Test

Tablo 3. Tek değişkenli ve çok değişkenli regresyon analizi sonuçları (GA, Güven aralığı; OO, ODDS oranı; IFN- α , interferon alfa)

Değişkenler	Tek değişkenli regresyon analizi			Çok değişkenli regresyon analizi		
	p değeri	OO	%95 GA	p değeri	OO	%95 GA
IFN- α	0,014*	7,111	1,478	34,210		
Anagrelid	0,032*	12,364	1,247	122,622		
Mg	0,036*	0,007	0,000	0,730	0,031*	0,259

Geriye doğru bağımlı regresyon analizi

■ Kronik Lenfosit Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar

SS-41

Referans Numarası: 481

KRONİK LENFOSİTİK LÖSEMİ TANISINDA FCRL GEN AİLESİ EKSPRESYON SEVİYELERİNİN ARAŞTIRILMASI

Ender Coşkunpınar¹, Kübra Gündüz¹, Simge Erdem², Mustafa Nuri Yenerel²

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Hamidiye Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı.

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

Kronik lenfositik lösemi (KLL), olgun görünen malign monoklonal B hücrelerinin kemik iliği, periferik kan, lenfoid dokularda birikimi ile oluşmaktadır. Hastalık, heterojen klinik seyir göstermekle beraber tanı alan hastaların bir kısmı asemptomatik olup uzun yıllar ilerleme olmadan yaşarken, bir kısmı da erken evrelerde bile hızlı ilerleyiş göstermektedir. Bu nedenle yüksek riskli hastaların belirlenmesi amacıyla tanı anında hastalığın prognozunu ön görülmesi oldukça önemlidir.

Fc reseptör benzeri protein ailesi olarak adlandırılan FCRL, B hücreleri tarafından eksprese edilen tirozin bazlı sinyal özelliklerine sahip tip 1 transmembran proteinlerini kodlamaktadır. FCRL ailesi üyelerinin B-hücresi sinyalini pozitif ve/veya negatif bir şekilde etkileyerek doğuştan gelen ve adaptif humoral bağışıklığı düzenleme işlevi görebileceği düşünülmektedir. FCRL1'in B hücreleri üzerinde aktive edici eş reseptör görevi görebileceği gösterilmiştir. FCRL4'ün ise sitoplazmik bölgesinde üç ITIM'in varlığı nedeniyle B hücre reseptöründen aktive edici sinyalleri güçlü bir şekilde ortadan kaldırmaya yardımcı bildirilmiştir. FCRL3'ün, ITAM benzeri ve ITIM motiflerine sahip olması nedeniyle hem etkinleştirici hem de engelleyici

işlevleri bulunmaktadır. FCRL5, insanlarda olgun B hücreleri üzerinde inhibitör bir eş reseptör olarak hizmet etme fonksiyonel potansiyeline sahiptir. Bu bilgilerden yola çıkarak, FCRL gen ailesi üyeleri (FCRL1, FCRL2, FCRL3, FCRL4, FCRL5) ve ZAP70 geninin ekspresyon seviyeleri KLL hastalarında incelenerek tanı anında hastalığın prognozunu belirlemede etkili olabilecek aday biyobelirteçlerin ortaya konması amaçlanmıştır.

Çalışmamıza İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD. Hematoloji BD. 'da Kasım 2021-Eylül 2022 tarihleri arasında KLL tanısı konulan 18 yaş üstü 30 hasta dahil edilmiştir. Hastaların progresyon gruplarına göre sınıflandırılmasına izin veren yeni prognostik faktörler olarak FCRL gen ailesi üyeleri (FCRL1, FCRL2, FCRL3, FCRL4, FCRL5) ve ZAP70'in ekspresyon seviyeleri RT-PCR metodu kullanılarak analiz edilmiştir.

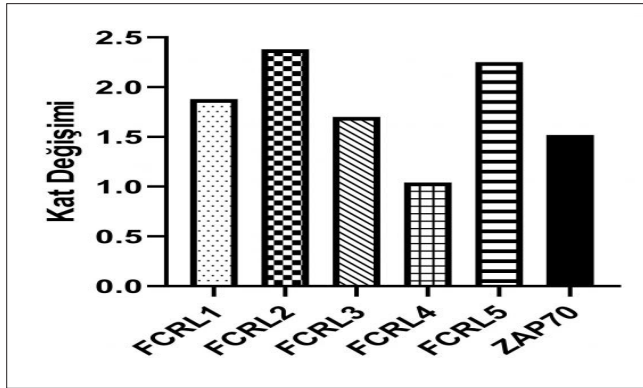
Araştırma sonucunda, FCRL2 ve FCRL5 genleri için kat değişimi 2'nin üzerinde bulunmuştur. Bu genlerin normal dokulardaki ekspresyonu incelendiğinde en çok lenf nodlarında eksprese edildiği ve her iki genin de hücre yüzey sinyalizasyonu yolağında rol aldığı bilinmektedir. Hücre yüzey sinyalizasyonunda rol oynayan bu genlerdeki ekspresyon farklılıklarının bu biyolojik süreci etkileyerek hastalığın prognozunu iyiye gitmesine sebep olabileceği düşünülmektedir.

Çalışma sonuçları ve mevcut veriler göz önüne alındığında, FCRL2 ve FCRL5 genlerinin KLL hastalığında potansiyel aday biyobelirteçler olabileceği öngörülmektedir.

Anahtar kelimeler: Kronik lenfositik lösemi, gen ekspresyonu, biyobelirteç

Kaynaklar

1. Moreno, C. Montserrat, E. 2010. 'Genetic lesions in chronic lymphocytic leukemia: what's ready for prime time use?'. *Haematologic*, 95, 12-15.
2. Leu CM, Davis RS, Gartland LA, Fine WD, Cooper MD 2005. FcRH1: an activation coreceptor on human B cells. *Blood* 105(3):1121-1126.
3. Ehrhardt GR, Davis RS, Hsu JT, Leu CM, Ehrhardt A, Cooper MD 2003. The inhibitory potential of Fc receptor homolog 4 on memory B cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 100(23):13489-13494.
4. Davis RS, Wang YH, Kubagawa H, Cooper MD 2001. Identification of a family of Fc receptor homologs with preferential B cell expression. *Proc Natl Acad Sci USA* 98(17):9772-9777.
5. Haga CL, Ehrhardt GR, Boohaker RJ, Davis RS, Cooper MD 2007. Fc receptor-like 5 inhibits B cell activation via SHP-1 tyrosine phosphatase recruitment. *Proc Natl Acad Sci USA* 104(23):9770-9775.
6. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/?term=accession+date:08.09.2022>.



Kat değişimi grafiği

Tablo 1. Kat değişimi ve p değerleri		
Gen	Kat değişimi	p değeri
FCRL1	1.88	0.169
FCRL2	2.38	0.198
FCRL3	1.70	0.427
FCRL4	1.04	0.597
FCRL5	2.25	0.133
ZAP70	1.52	0.249

■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

SS-43

Referans Numarası: 588

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

Pelin Aytan¹, Mahmut Yeral¹, Ayfer Gedük¹, Ali İhsan Gemicı¹, Hakkı Onur Kırkızlar¹, Senem Maral¹, Ahmet Kürşat Güneş¹, Atakan Tekinalp¹, Utku Altar¹, Demet Çekdemir¹, Ömür Gökmen Sevidik¹, Can Boğa¹, Güner Hayri Özsan¹

¹Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Başkent Üniversitesi Dr. Turgut Noyan Uygulama ve Araştırma Hastanesi, Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, İstanbul Medipol Üniversitesi Hastanesi, Edirne Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dışkapı Yıldırım Beyazıt

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

Multipl myelom (MM), kemikte malign plazma hücrelerinin klonal proliferasyonu serum ve/veya idrarda monoklonal protein ile karakterize kemik iliği ve ilişkili organ disfonksiyonu bulunan bir plazma hücre bozukluğudur.^{1,2} MM'de terapötik gelişmeler 22'den fazla ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) onayı ile son 15 yılda eşi görülmemiş bir hızla ulaştı. Ortanca tanı yaşı 70'tir ve myelom hastalarının %37'si 65 yaşından küçük hastalardır. 30 yaşından küçüklerde MM nadir görülür.^{2,3} Önemli oranda hastalar 65 yaşın altında olup "daha genç hastalar"dır ve bu hastalarda tedaviye bağlı toksisite etkisini en aza indirirken uzun vadeli sonuçları iyileştirmek optimal tedavi stratejisi olmalıdır. Her ne kadar güncel tedavilerle toplam sağkalım çarpıcı bir şekilde uzamış olsa da multiple myelom halen remisyona ve progresyonlarla seyreden kür edilemeyen bir kanserdir. Tedavi kararı verirken akut ve gecikmiş toksisite, aktif ajan seçimleri ve yaşam kalitesini dikkate almak önemlidir. Nitekim, yeni ajanların yaygın kullanımı ile örneğin proteazom inhibitörleri (PI'ler), bortezomib, ixazomib ve carfilzomib ve immünomodülatör ilaçlar (IMiD'ler) talidomid, lenalidomid ve pomalidomid dahil olmak üzere toplam sağkalım 3 yıldan⁴ 7-10 yıla yükseldi.⁵ Monoklonal antikorların geliştirilmesi remisyona derinliği ve süresini daha da iyileştirerek terapötik silahlanmayı önemli ölçüde genişletti.⁶ "Genç hastalar" tanımlamak için belirlenmiş bir yaş sınırı olmadığından 65 yaşın altındaki tüm hastaları bu grupta düşünüp 45 yaş altı, 45 yaş-54 yaş, 55 yaş-64 yaş olarak 3 alt grup olarak değerlendirdik. Çalışmamızda Türkiye'deki dokuz ayrı merkezde takip edilen tanı zamanında altmış beş yaş altında olan genç ve daha genç myelom hastalarının klinikopatolojik özellikleri araştırılmıştır. Bu merkezlerde Ocak 2004-Aralık 2018 tarihleri arasında tanı alan 218 myelom hastası retrospektif kesitsel çalışmaya dahil edildi. Tanısı kesin olmayan histolojik olarak kesinleştirilmeyen, otolog kök hücre nakli yapılmamış ve 65 yaş üstü olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hastaların demografik verileri, laboratuvar ve patoloji sonuçları analiz edildi. Hastaların %53,2'si erkek, %46,78'i kadındı. Gruplar arasında tanı anındaki hemoglobin, laktat dehidrogenaz değerleri arasında anlamlı fark saptanmamış ancak serum kalsiyum 45 yaş altı hastalarda anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Plazma hücre yüzdesi, ekstramedüller tutulum, vertebroplasti öyküsü ve relaps oranında gruplar arasında farklılık yokken litik lezyonlar 45 yaş altı hastalarda daha azdı. Nakil sonrası idame tedavi, radyoterapi ve ölüm oranlarında gruplar arasında anlamlı fark saptanmazken ikinci nakil yapılan hastalar 55-64 yaş grubunda anlamlı olarak daha az bulundu. Her 3 grupta da en sık myelom tipi IgG Kappa idi. 45 yaş altında tanı anında evre en sık ISS evre2, 45-54 yaşta Durie-Salmon evre 3A, 55-64 yaşta ISS evre3, evre2 ve Durie salmon evre 3A %25,7, %21,8 ve %20,8 bulundu. Her 3 grup da nakil öncesi en sık 2 sıra kemoterapi almıştı. 45 yaş altı hastaların %42,6'sı nakil sırasında tam yanıt (TR), 45-54 yaşın %47,6'sı ve 55-64 yaş grubunun %46,5'i çok iyi kısmi yanıt (ÇİKY) durumundaydı. Tahmin edilen ortalama progresyonsuz ve toplam sağkalım <45 yaş, 45-54 yaş ve 55-64 yaş hastalarda sırasıyla 25 ay, 29 ay, 27 ay ve 92,87 ve 95 aydı. Beş yıllık toplam sağkalım <45 yaş, 45-54 yaş ve 55-64 yaş hastalarda %73,3, %74,1 ve %54,7 bulundu. Kuşkusuz bizim çalışmamız her bir tedavinin etkinliğine odaklanmamış olup sonuçları doğrulamak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Beş yıllık sağkalım oranlarında anlamlı fark bulunmamasına rağmen 55 yaşın altındaki hastaların oranlarının daha iyi olması performanslarının daha iyi ve komorbid hastalıklarının daha az olması ile nakil öncesi kemoterapilere ve otolog nakil sırasındaki hazırlama rejimlerini daha iyi tolere etmelerine, uzun süre daha düşük tümör yüküne sahip olmalarına katkı sağlamış olabilir.

Anahtar kelimeler: multiple myelom, otolog kök hücre nakli, toplam sağkalım, progresyonsuz sağkalım, kemoterapi, idame

Kaynaklar

1. Kyle RA, Rajkumar SV. Multiple myeloma. N Engl J Med. 2004;351(18):1860-1873.
2. Palumbo A, Anderson K. Multiple myeloma. N Engl J Med. 2011;364(11):1046-1060.
3. Kazandjian D. Multiple myeloma epidemiology and survival: a unique malignancy. Semin Oncol. 2016;43(6):676-681.
4. Rajkumar SV, Fonseca R, Dispenzieri A, et al. Thalidomide in the treatment of relapsed multiple myeloma. Mayo Clin Proc. 2000; 75(9):897-901.
5. Richardson PG, Laubach JP, Munshi NC, Anderson KC. Early or delayed transplantation for multiple myeloma in the era of novel therapy: does one size fit all? Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2014;2014:255-261.
6. Touzeau C, Moreau P, Dumontet C. Monoclonal antibody therapy in multiple myeloma. Leukemia. 2017;31(5):1039-1047.

■ Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi

SS-44

Referans Numarası: 278

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

Radhika Kulkarni¹, Mark Jaradeh², Bulent Kantarcioglu², Atul R Laddu¹, Jawed Fareed²¹Global Thrombosis Forum, Suwanee, Georgia, Usa²Loyola University Medical Center, Maywood, Illinois, Usa

Giriş: Pulmoner Emboli (PE), pulmoner arterlerde veya dallarında, akciğerlere kan akışı ve oksijen alışverişinde bozulmaya yol açan bir pıhtılaşma sorunudur. PE'de, hastalığın iyileşmesini, klinik sonuçlarını, ve genel prognozunu etkileyen sistemik bir inflammatuar yanıt ile olan ilişkisi bilinmektedir. Ancak, PE hastalarında prognostik açıdan risk faktörlerinin değerlendirilmesi için trombo-inflamatuar biyobelirteçlerin önemi konusunda bilinenler kısıtlıdır. Bu kapsamda kurumumuzda takip edilen PE hastalarında bir retrospektif analiz gerçekleştirildi.

Yöntem ve Gereçler: 418 PE hastasının retrospektif analizi yapıldı. Temel demografik özellikler, komorbiditeler ve klinik sonuçlar değerlendirildi. Tüm hastalarda, PAI-1 (ng/ml), D-Dimer (ng/ml), Faktor-XIII-A (%), CRP (ug/ml), mikropartiküller (nM), vWF (%), total protein S (%), uPA (ng/ml), TNF-a (pg/ml), B2GPI (ng/ml), fibronektin (ug/ml) ve Peak Trombin (nM) düzeyleri farklı ELISA yöntemleriyle analiz edildi. Nötrofil-lenfosit (NLR), trombosit-lenfosit (PLR), ve trombosit-hemoglobin (PLT:HGB) oranları gibi hücresel inflamasyon göstergelerini hesaplamak için tam kan sayımı verileri kullanıldı.

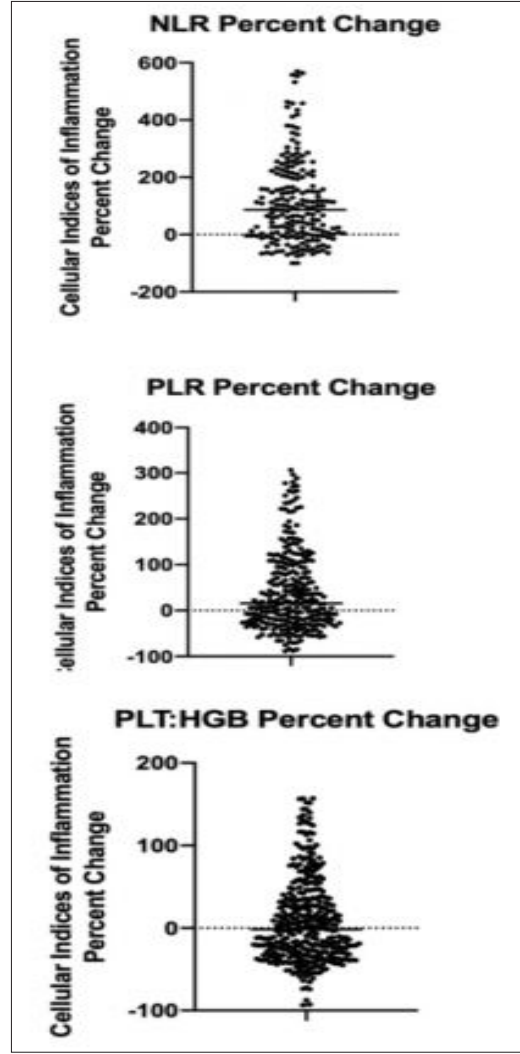
Bulgular: İki kohort arasında, demografik özellikler veya komorbiditeler açısından bir farklılık saptanmadı. Akut PE hastalarında sağlıklı kontrollere kıyasla NLR, PLR ve PLT:HGB oranları yüksek saptandı (Şekil 1). Akut PE hastalarında, mikropartiküller, vWF, CRP, D-Dimer, PAI-1, uPA ve TNF-a düzeyleri sağlıklı kontrollere kıyasla yüksek, Faktör XIIIa düzeylerinin ise sağlıklı kontrollere kıyasla düşük olduğu görüldü (Şekil 2).

Sonuç: Çalışmamızda, PE hastalarında trombo-inflamatuar belirteçler ve hücresel inflamasyon göstergeleri arasında anlamlı bir ilişki olduğunu saptandı. Bu bulgular, PE ile ilişkili trombo-inflamatuar durumun önemini vurgulamaktadır. Faktör XIIIa, verileri daha geniş bir hasta grubunda çalışmayı gerektirmektedir.

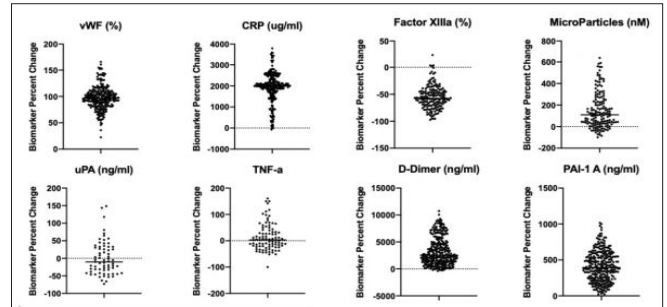
Anahtar kelimeler: Trombo-inflamatuar biyobelirteçler, Hücresel inflamasyon göstergeleri, Akut pulmoner emboli.

Kaynaklar

- 1- Bao, K., Huang, H., Huang, G. et al. Platelet-to-hemoglobin ratio as a valuable predictor of long-term all-cause mortality in coronary artery disease patients with congestive heart failure. BMC Cardiovasc Disord 21, 618 (2021).
- 2- Slajus B, Brailovsky Y, Darwish I, et al: Utility of Blood Cellular Indices in the Risk Stratification of Patients Presenting with Acute Pulmonary Embolism. Clin Appl Thromb Hemost. 2021 Jan-Dec;27:10760296211052292.



Şekil 1



Şekil 2

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyoloji

SS-45

Referans Numarası: 600

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

Hülya Seymen¹, Zelay Şahin Tırnova¹, Ebru Pekgüç², Elif Birtaş Ateşoğlu¹, Olga Meltem Akay¹, Arzu Baygüç¹, Burhan Ferhanoğlu¹¹Koç Üniversitesi Hastanesi²Amerikan Hastanesi

Giriş ve Amaç: Foliküler lenfoma (FL)'da risk değerlendirme için sıklıkla FLIPI, FLIPI2, M7-FLIPI ve PRIMA-PI kullanılır. Bu indeksler, FL gelişimini etkileyen biyolojik verileri içermezler ve hastalarda gözlenen sağkalım farklılıklarını açıklamada, yüksek riskli hastaları seçmede, tedavi başarısını öngörmeye tek başlarına yetersizdirler. Tümör yükünü tahmin edemezler. Dolayısıyla FL'da tümör yükünün net olarak belirlenmesine, tedavi

yanıtının erken ve doğru olarak değerlendirilmesine ve yeni prognostik faktörlerin geliştirilmesine ihtiyaç duyulmaktadır.

Flor-18 florodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografi/bilgisayarlı tomografi (F-18 FDG PET/BT), FL'da evreleme (bazal PET, bPET), kemosenesitivite (interim PET, iPET), tedavi yanıtı (tedavi sonu PET, ePET) ve yeniden evrelemede kullanılan yüksek sensitivite ve doğruluğa sahip noninvazif metabolik görüntüleme yöntemidir.

Thieblemont ve arkadaşları, diffüz büyük B hücreli lenfomada tümör yükü ve hastalığın yayılımını yansıtan metabolik tümör volümü (MTV) ve en uzak iki lezyon arasındaki mesafe (Dmax) saptanarak elde edilen PET parametrelerinin bazal risk belirlemede ümit verici olduğunu saptanmışlardır (1).

Trotman ve arkadaşları, FL'da immüno-kemoterapi sonrası FDG PET bulgularının güçlü bir prediktif değere sahip olduğunu ortaya koymuşlardır (2). Foliküler lenfomada ePET prognostik anlamı sahiptir. Ancak tedavi öncesi tümör yükü ile prognoz arasındaki ilişki henüz araştırılmamıştır.

Bu çalışmada, yeni tanı almış FL'lı hastalarda bazal maksimum standart uptake değeri (SUVmax), MTV, total lezyon glikolizisi (TLG), Dmax değerlerinin prediktif etkisi ve mevcut prognostik faktörler ile ilişkisi araştırıldı.

Hastalar ve Metod: 2010-2022 yılları arasında FL tanısı alan medyan yaş 58, 16'sı (%47,1) erkek, 18'i (%52,9) kadın olmak üzere toplam 34 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların tümünün bPET tetkiki mevcuttu. PET/BT imajları tekrar değerlendirildi. Bazal SUVmax, MTV, TLG, Dmax bulguları kaydedildi. Hastaların klinik (yaş, cinsiyet, ECOG, Ann Arbor evre, histolojik evre, FLIPI, B semptomu, kemik iliği tutulumu ve kitlesel hastalık varlığı, uygulanan tedaviler) ve laboratuvar (hemogram, LDH, albumin, B2 mikroglobulin) parametreleri tıbbi kayıtlardan elde edildi.

PET/BT tekniği: En az 4-6 saat açlık sonrası kan glukoz düzeyi <200 mg/dl iken 4.44-5.55 MBq/kg F18 FDG intravenöz olarak verildi. Görüntülemiden 1 saat önce gerekli hidrasyon sağlandı. PET/BT görüntüleme FDG enjeksiyonundan yaklaşık 1 saat sonra gerçekleştirildi. SUVmax, MTV, TLG ve Dmax değerleri hesaplandı.

Bulgular: Ortalama Dmax 558.448mm, TLG 3321.233, SUVmax 14.525, MTV 771.094 olarak hesaplandı. FLIPI ile Dmax ($p<0.05$), MTV ve TLG ($p<0.01$, $p<0.01$) arasında korelasyon saptandı. MTV ve TLG ile B2 mikroglobulin arasında pozitif ($p<0.01$; $p<0.01$) korelasyon mevcuttu. Diğer klinik ve laboratuvar parametreler ile SUVmax, MTV, TLG ve Dmax arasında korelasyon saptanmadı. Medyan progresyonsuz sağkalım (PFS) 95 ay, medyan genel sağkalım (OS) ise 118 ay olarak saptandı. SUVmax, MTV, TLG ve Dmax değerleri ile PFS veya OS arasında ilişki görülmedi.

Sonuç: Lenfomalı hastaların değerlendirilmesi ve yönetiminde PET/BT yaygın olarak kullanılmaktadır. Bizim çalışmamızda Dmax, MTV, TLG değerleri ile FLIPI arasında; MTV ve TLG değerleri ile B2 mikroglobulin arasında korelasyon tespit edildi, ancak sağkalım süresi ile ilişki gösterilemedi. POD24 ile PET metabolik parametreler arasında ilişki saptanmadı. Hasta sayımının artırılması ile bu parametrelerin prognostik değerinin daha iyi ortaya konulacağını düşünmekteyiz. Dmax, FL'da ümit verici prognostik bir parametre olarak görülmektedir ve bireyselleştirilmiş tedavi yaklaşımında kullanılabileceği düşünülmektedir. Ancak kuşkusuz çok merkezli, geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Foliküler lenfoma, FDG PET-CT, metabolik tümör volümü, tümör lezyon glikolizisi, Dmax, SUVmax

Kaynaklar

- 1- Nicolò Capobianco, Michel A. Meignan, Anne-Segolene Cottreau, Laetitia Vercellino, Ludovic Sibille, Bruce Spottiswoode, Sven Zuehlisdrorf, Olivier Casanovas, Catherine Thieblemont and Irene Buvat. Deep learning FDG uptake classification enables total metabolic tumor volume estimation in diffuse large B-cell lymphoma Journal of Nuclear Medicine June 2020, jnumed.120.242412.
- 2- Judith Trotman, Marion Fournier, Thierry Lamy, John Francis Seymour, Anne Sonet, Andrea Janikova, Ofer Shpilberg, Emmanuel Gyan, Hervé Tilly, Jane Estell, Cecily Forsyth, Didier Decaudin, Bettina Fabiani, Jean Gabarre, Bruno Salles, Eric Van Den Neste, Danielle Canioni, Etienne Garin, Michael Fulham, Thierry Vander Borgh, Gilles Salles. Positron emission tomography-computed tomography (PET-CT) after induction therapy is highly predictive of patient outcome in follicular lymphoma: analysis of PET-CT in a subset of PRIMA trial participants. J Clin Oncol. 2011 Aug 10;29(23):3194-200.

■ Transfüzyon Tıbbı / Aferez / Hücre İşlenmesi

SS-46

Referans Numarası: 542

FEBRİL NÖTROPENİDE GRANÜLOSİT TRANSFÜZYONU SONUÇLARIMIZ: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Şerife Şebnem Önen Göktepe¹, İlke Baş¹, Nihal Karadaş¹, Deniz Yılmaz Karapınar¹

¹Ege Üniversitesi

Giriş: Febril nötropeni yönetimi, immünsuprese çocuklarda hayati tehdit eden enfeksiyon varlığında klinisyenler için çoğu zaman zorlayıcı olabilir. Doğru zamanda doğru ilacın seçimi ile geniş spektrumlu antibiyotikler çoğu enfeksiyonla mücadelede etkili olsa da hastaların derin nötropeni döneminde immün sistemin granülosit süspansiyonları ile yükseltilmesi bir diğer seçenek olabilir. Bu çalışmada granülosit süspansiyonlarının febril nötropenideki yeri ve etkinliğinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Bu çalışmaya 2016-2018 yılları arasında Ege Üniversitesi hastanesi çocuk kliniğinde tedavi alan 23 nötropenik olgu dahil edilmiştir. Hastaların 15'i kız, 8'i erkek idi. Medyan yaş 11 yıl (min 1- max 18 yaş) idi. Hastaların 5'i AML, 4'ü ALL, 4'ü aplastik anemi, 3'ü immün yetmezlik (2 hasta kronik granüloamatöz hastalık ve 1 hasta CVID), 1'i infant lösemi, 1'i burkitt lenfoma, 1'i karaciğer nakilli hepatoblastom, 1'i konjenital amegaryositik trombositopeni tanılı idi. Bu hastaların 8'ine HSCT sonrası granülosit süspansiyonu verildi. Lösemi hastalarının 3'ünün (2'si AML, 1'i ALL) relaps tedavisi sonrası granülosit süspansiyonuna ihtiyacı oldu. Hastaların 8 tanesi indüksiyon sırasında, 4 tanesi relaps tedavi sonrasında, 8 tanesi KIT sonrası granülosit aldı. Diğer hastalar primer immün yetmezlik tanılı idi. Hastalarda tanımlanan enfeksiyonlar; pnömoni (n=9), kateter enfeksiyonu (n=6), septik emboli (skrotum ve mandibula, n=2), mukormikozis (n=1), enterokolit (n=2), hepatik kandidiazis (n=1) idi. Saptanan mikroorganizmalar, aspergillus (n=4), pseudomonas (n=4), acinetobacter (n=2), klebsiella (n=3), koagülaz negatif stafilokok (n=3), CMV (n=2), S. maltophilia (n=2), EBV (n=1), rhinovirüs (n=1), E. coli (n=1), enterococcus (n=1) idi.

Hastalarda granülosit süspansiyonu öncesi absölu nötrofil sayısı (ANS) medyan 20/mm³ idi. Granülosit süspansiyonu öncesi hastaların ANS değerinin 500/mm³'ten az olduğu gün medyan 10, 100/mm³'ten az olduğu medyan 15 gündü. Hastaların granülosit ihtiyacı febril nötropeni dönemlerinin medyan 13. gününde oldu. Hastalara en az 1 defa, en fazla 25 defa granülosit süspansiyonu verildi. Minimum 12 saat arayla, maksimum gün aşırı verildi. Hastalara medyan 200 ml ürün verildiğinde, ürün miktarındaki nötrofil sayısı medyan 95315/mm³, hastanın ANS medyan 350/mm³ (min 10, max 15040/mm³) olduğu görüldü. Hastalarda en fazla ANS değerinin 4. seans sonrası olduğu (medyan 465/mm³) olduğu gözlemlendi. 23 hastanın 16'sı eksitus oldu. 4 hastanın exitus nedeni primer hastalığı iken 12'si septik şok nedeniyle kaybedildi. Granülosit süspansiyonu sonrası 11 hastanın enfeksiyonu kontrol altına alınabildi. Hastaların %47,8 (n=11)'sine granülosit infüzyonu yoğun bakım yatışı sırasında verilirken, %52,2 (n=12)'sine servis yatışında başlandı. Serviste granülosit alan 6 hasta sırasıyla 1, 2, 8, 30, 30 ve 33. gün sonra yoğun bakıma devredildi. Yoğun bakımda granülosit alan 3 hasta servise çıktı. Serviste granülosit alan 5 hastanın yoğun bakım ihtiyacı olmadı.

Tartışma: Hastalarımızın eksitus oranı %69,5 (16/23) saptanmış olmasına rağmen ciddi mortalite riski olan bu hasta grubunda hayatı tehdit eden enfeksiyonların %47,8'i kontrol altına alınabilmiştir. Hastaların febril nötropeni dönemlerinin medyan 13. gününde granülosit süspansiyonu verilmesine karar verilmiş olup bu sonuçlar ışığında daha erken verilme kararı alınabilir. Hastaların %21,7 (n=5)'sinin granülosit transfüzyonu serviste verilmiş ve belki de yoğun bakım ihtiyacı ortadan kaldırılmış olabilir. Çok merkezli, geniş serili çalışmalara ihtiyaç olmakla birlikte deneyimli ekiplerle derin nötropeni varlığında, hayati tehdit eden enfeksiyonların kontrolünde granülosit süspansiyonları tedavide immün destekleyici olarak tercih edilmelidir.

Anahtar kelimeler: granülosit transfüzyonu, febril nötropeni yönetimi

■ Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

SS-47

Referans Numarası: 268

EDİNSEL APLASTİK ANEMİ HASTALARINDA HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE KAYNAĞI OLARAK KEMİK İLİĞİ VE PERİFERİK KANIN KARŞILAŞTIRILMASISerhat Çelik^{1,2}, Muzaffer Keklik², Ali Ünal², Leylagül Kaynar^{2,3}¹Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Kırıkkale²Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Kayseri³Medipol Mega Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul

Giriş: Aplastik anemi(AA), anormal infiltrasyon ve retikülün lif artışı olmaksızın hiposellüler kemik iliği ve pansitopeni ile seyreden idiyopatik/ idosenkratik veya kalıtsal bir kemik iliği yetmezliği hastalığıdır. Allojeneik hematopoetik kök hücre nakli (AKİT), AA'da küratif tedavi seçeneğidir. Daha düşük graft versus host hastalığı (GVHH) ve daha yüksek genel sağkalım (GS) sağladığı için kemik iliği (Kİ) kaynaklı kök hücrelerin kullanılması önerilse de periferik kan (PK) kaynaklı kök hücreler ile daha hızlı engraftman ve daha düşük graft yetmezliği olabilmektedir.

Amacımız, Kİ ve PK kaynaklı kök hücreler ile AKİT yapılan edinisel AA hastalarımızı özellikle GS, engraftman günleri, hastalıksız sağkalım ve GVHH açısından karşılaştırmaktır.

Yöntem: Erciyes Üniversitesi Kemik İliği Ünitesi'nde Ocak 2010 ile Ocak 2021 tarihleri arasında AKİT yapılan 39 edinisel AA hastası çalışmaya dahil edildi. Hastaların 21 (%53.8)'i Kİ, 18 (%46.2)'ine PK kaynaklı nakil yapıldı. Genel sağkalım(GS) nakil gününden ölüm gününe kadar olan süre olarak hesaplandı. GS olasılığını hesaplamak için Kaplan-Meier yöntemi kullanıldı.

Bulgular: Kİ kaynaklı AKİT yapılanların ortalama yaşı 23 (18-53) iken PK grubunun 33 (18-58) idi (p=0.04), diğer demografik veriler Tablo-1'de özetlendi. Kİ grubunda nötrofil ve platelet engraftman günleri anlamlı olarak daha uzundu (nötrofil: 27 (21-37) güne karşı 16.5 (12-38) gün; platelet: 25 (15-40) güne karşı 14.5 (9-28) gün) (p <0.001). Akut GVHH, Kİ grubunda PK grubuna göre daha azdı (%33.3 (n=7)'ye karşı %44.4 (n=8)), kronik GVHH de ise bu fark daha belirgin olarak gözlemlendi (%14.3 (n=3)'e karşı %38.8 (n=7)) (p değerleri sırasıyla 0.48, 0.08). AKİT sonrası CMV, Kİ grubunda %52.3(n=11) hastada gözlenirken PK grubunda %83.3 (n=15) olarak gözlemlendi (p=0.051) (Tablo-2).

Hastaların ortalama takip süresi 43.3 (3.81 -140.8) aydır. Genel sağkalım Kİ grubunda 95.03 ± 11.96 (%95 CI: 71.57 – 118.48) ay iken PK'da 118.15 ± 11.92 (%95 CI: 94.76 – 141.28) aydır (p=0.59) (Resim-1). On yıllık sağkalım Kİ grubunda %69.1 iken PK'da %77.8 idi (Tablo-3). Hastalıksız sağkalım ise Kİ grubunda 89.8 ± 12.3 (%95 CI: 65.62 – 114.03) ay iken PK'da 110.70 ± 13.26 (%95 CI: 84.7 – 136.7) aydır (p=0.67) (Resim-2).

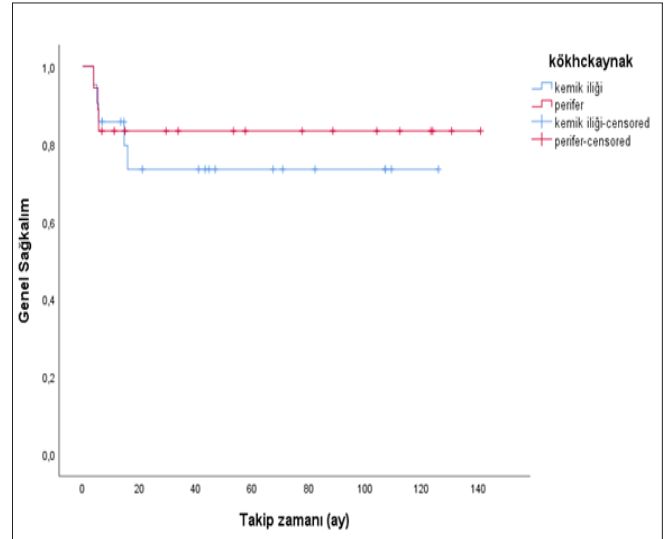
Tartışma: Kİ ve PK'yı karşılaştıran CIBMTR verilerinde 692 hasta değerlendirilmiş ve sadece 20 yaş altında olanlarda Kİ'nin, GS açısından daha iyi olduğu gözlemlenmiştir. PK'da GVHH oranları yüksek olup greft kaybı avantajı olmadığından Kİ kullanılması önerilmiştir (1). Bacigalupo ve arkadaşları, 1886 AA hastasını değerlendirdi. Tüm gruplarda Kİ'nin PK'ya göre GS'de daha üstün olduğu gözlemlendi (2). Ayrıca verilerin alındığı merkezler PK kullanımına göre dört gruba ayrılmış; %0, %1-25, %26-50 ve %51-100. GS açısından en iyi grubun PK kullanımı olmayan %0, en kötü grubun ise PK en fazla kullanıldığında (%51-100) olduğu gözlemlenmiştir. Kumar ve arkadaşları da farklı ekonomik bölgelerden 2374 hastayı Kİ ve PK kök hücre açısından değerlendirmiş (3). Ülkeler yüksek gelirli, yüksek orta gelirli, düşük orta gelirli ve düşük gelirli olarak ayrılmış. Yüksek gelirli ülkelerde GS açısından, Kİ PK'ya göre üstün gözlemlenmiş ancak orta gelirli ülkelerde bu fark gözlemlenmemiş. Türkiye yüksek-orta gelirli ülkeler içerisine alınmış. Çalışmamızda da Kİ ve PK arasında sağkalım açısından fark gözlemlenmedi. Türkiye'den yapılan bir çalışmada PK kaynaklı kök hücre kullanılarak 27 erişkin AA hastası değerlendirilmiş (4). GS 10 yıllık %89 olarak gözlemlenmiş, çalışmamızda ise bu oran %77.8 idi.

Sonuç: AA'da Kİ ve PK'yı karşılaştıran birçok gözlemsel çalışmada GS açısından Kİ daha üstün bulunmuştur. Çalışmamızda GS açısından her iki grupta fark gözlemlenmedi ve engraftman süreleri Kİ grubunda daha uzundu. Çalışmamızın sonuçlarına göre PK kaynaklı kök hücreler ile AKİT'in Kİ'ne göre uygun bir alternatif olduğu gözlemlenmektedir.

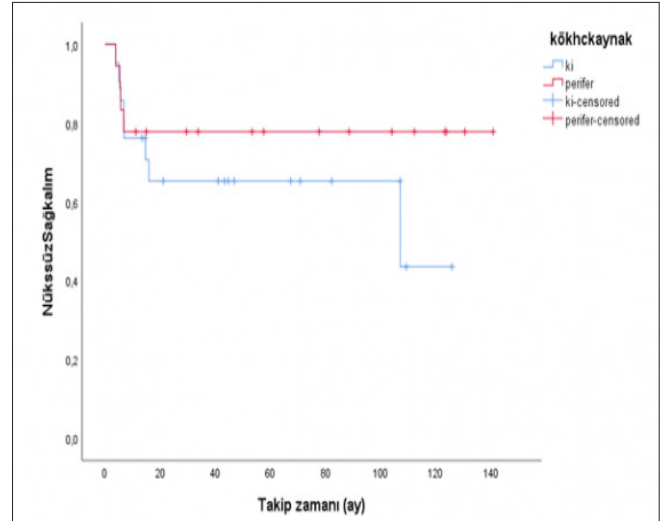
Anahtar kelimeler: aplastik anemi, kemik iliği, periferik kan

Kaynaklar

1. Schrezenmeier H, Passweg JR, Marsh JC, Bacigalupo A, Bredeson CN, Bullorsky E, et al. Worse outcome and more chronic GVHD with peripheral blood progenitor cells than bone marrow in HLA-matched sibling donor transplants for young patients with severe acquired aplastic anemia. *Blood*. 2007;110(4):1397-400.
2. Bacigalupo, Andrea, et al. "Bone marrow versus peripheral blood as the stem cell source for sibling transplants in acquired aplastic anemia: survival advantage for bone marrow in all age groups." *haematologica* 97.8 (2012): 1142.
3. Kumar, Rajat, et al. "Comparing outcomes with bone marrow or peripheral blood stem cells as graft source for matched sibling transplants in severe aplastic anemia across different economic regions." *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 22.5 (2016): 932-940.
4. Aladag, Elifcan, et al. "Long-term results of allogeneic peripheral blood hematopoietic stem cell transplantation for severe aplastic anemia." *Transfusion and Apheresis Science* 60.2 (2021): 103050.



Resim 1. Allojeneik Hematopoetik Kök Hücre Nakli Yapılan Aplastik Anemi Hastalarında Kök Hücre Kaynaklarının Genel Sağkalım Eğrileri



Resim 2. Allojeneik Hematopoetik Kök Hücre Nakli Yapılan Aplastik Anemi Hastalarında Kök Hücre Kaynaklarının Hastalıksız Sağkalım Eğrileri

Tablo 1. Allojenik Hematopoetik Kök Hücre Nakli Yapılan Aplastik Anemi Hastalarında Kök Hücre Kaynaklarının Demografik Verileri

	Kemik iliği kaynaklı (n=21)	Periferik kan kaynaklı (n=18)	p
Alıcı Yaş	23 (18-53)	33 (18-58)	0,009
Verici Yaş	27 (18-55)	31 (19-65)	0,17
Alıcı Cinsiyet, Kadın (n,%)	8, 38	7, 38,8	1
Erkek (n,%)	13, 62	11, 61,2	
Verici Cinsiyet, Kadın (n,%)	9, 42,8	7, 38,8	1
Erkek (n,%)	12, 57,2	11, 61,2	
Cinsiyet yüksek risk	4, 19	4, 22,2	1
AA tip SAA	14, 66,4	13, 72,2	0,74
VSAA	7, 33,3	5, 27,8	
PNH klonu	5, 23,8	-	-
Komorbidite	1, 4,8	2, 11,1	0,59
Nakil öncesi tedavi (n,%)	9, 42,8	10, 55,5	0,64
Upfront	3, 14,3	2, 11,1	
CSA	8, 38	4, 22,2	
CSA+ATG	1, 4,8	2, 11,1	
CSA + ATG + Eltrombopag			
Alıcı CMV (n,%)	20,95,2	16, 88,8	0,59
Verici CMV (n,%)	21, 100	15, 83,3	0,59

Tablo 2. Allojenik Hematopoetik Kök Hücre Nakli Yapılan Aplastik Anemi Hastalarında Kök Hücre Kaynaklarının Nakil Sonuçları

	Kemik iliği kaynaklı (n=21)	Periferik kan kaynaklı (n=18)	p
Nakil uyumu			
Tam uyumlu	21, 100	14, 77,8	0,84
Haploidentik	-	4, 22,2	
WBC engraftmanı (gibi)	27 (21-37)	16,5 (12-38)	<0,001
PLT engraftmanı (gibi)	25 (15-40)	14,5 (9-28)	<0,001
Kök hücre mikrosu	2,43 (1,4 - 3,95)	7,35 (6,1 - 14,66)	<0,001
Hazırlık rejimleri			
ATG+Cyc	10, 47,6	11, 61,2	0,25
ATG+Cyc+Flu	10, 47,6	15, 83,3	
ATG+Cyc+Flu+TBI	1, 11,1	-	
ATG+Flu+Flu+Flu	-	1, 14,3	
Akut GVHD	7, 33,3	8, 44,4	0,48
Cilt	4, 19,0	4, 50	0,47
KC	3, 14,3	4, 50	
Eyre 2	7, 100	6, 75	
3	-	2, 25	
Kronik GVHD	3, 14,3	7, 38,8	0,08
Cilt	2, 9,5	3, 42,9	
KC	1, 33,3	4, 57,1	
Eyre 2	7, 100	4, 57,1	
3	-	3, 42,9	1,0
GVHD tedavisi			
steroid refrakterlik (n,%)	2, 9,5	5, 27,7	0,37
CMV (n,%)	11, 52,3	15, 83,3	0,061
BK (n,%)	3, 14,3	1, 5,5	0,6
Küresel lenfoma (n,%)	4, 19	2, 11,1	0,67
Enfeksiyon	2	-	0,65
GVHD	-	1	
Graft failure	3	3	
VOD	1	-	
Nükle (n,%)	4, 19	1, 5,5	0,35
Nakil sonrası yanıt (n,%)			
CR	13, 62	14, 77,8	0,4
PR	2, 9,5	2, 11,1	
SD	6, 28,5	2, 11,1	

Tablo 3. Allojenik Hematopoetik Kök Hücre Nakli Yapılan Aplastik Anemi Hastalarında Kök Hücre Kaynaklarının Sağkalım Sonuçları

	Kemik iliği kaynaklı (n=21)	Periferik kan kaynaklı (n=18)	p
Genel sağkalım (ay)	89.82 ± 12.3 (%95 CI: 65.62 - 114.03)	110.70 ± 13.26 (%95 CI: 84.7 - 136.7)	0.67
6 aylık	%85.7	%83.3	
1 yıllık	%80.7	%77.8	
2 yıllık	%69.1	%77.8	
5 yıllık	%69.1	%77.8	
10 yıllık	%69.1	%77.8	
Hastalıksız sağkalım (ay)	95.03 ± 11.96 (%95 CI: 71.57 - 118.48)	118.15 ± 11.92 (%95 CI: 94.76 - 141.28)	0.59
3 aylık	%95.2	%94.4	
6 aylık	%85.7	%83.3	
1 yıllık	%76.2	%77.8	
2 yıllık	%65.3	%77.8	

■ Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedavileri

SS-48

Referans Numarası: 472

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

Bülent Karakaya¹, Hülya Yılmaz², Gül Yavuz Ermiş³, Güldane Cengiz Seval¹, Sinem Cıvırcı Bozdağ¹, Selami Koçak Toprak¹, Meltem Kurt Yüksel¹, Önder Arslan¹, Muhit Özcan¹, Taner Demirer¹, Günhan Gürman¹, Meral Bektaş¹, Pervin Topçuoğlu¹

¹Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Giriş: Allojenik hematopoietik kök hücre nakli (allo-HKHN), nüks yaşayan veya çoklu kemoterapi rejimlerinden sonra kemorefrakter olan hastalarda potansiyel olarak iyileştirici bir seçenek olarak kabul edilir. Sağkalımın tümörsüz greftlerin kullanımına ve ayrıca greft versus lenfoma etkisi olarak bilinen potansiyel bir allojenik etkiye dayandığı düşünülmektedir(1). Çalışmamızda kliniğimizde Lenfoproliferatif hastalık (LPH) tanısı ile allojenik hematopoietik kök hücre nakli yapılan hastalarımızın değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: 1996 ve 2020 yılları arasında ardışık allo-HKHN yapılan LPH tanılı 76 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların verileri geriye dönük olarak veri tabanımızdan incelenmiştir. 49 hasta Non-Hodgkin Lenfoma (NHL), 27 hasta Hodgkin Lenfoma (HL) tanılıydı. Hastalık davranış paternleri gözetilerek NHL tanılı hastalar: Agresif B, İndolan B ve T Hücreli NHL olarak gruplandırıldı. Oluşturulan 4 grubun demografik verileri, nakil özellikleri, nakil sonrası ilerlemesi (ISK) ve genel sağkalım (GSK) oranları gibi parametreler değerlendirilmiştir. Veriler SPSS v.25.0 kullanılarak analiz edildi. "p" değeri <0,05 anlamlı kabul edilmiştir.

Hastalar ve Özellikleri: Nakil sonrası ortalama takip süresi 8,1 ay (aralık: 0,3- 210,6 ay) olan 76 hastanın demografik ve nakil özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir. NHL'da HL grubuna oranla erkek cinsiyet baskınlığı vardı. (p<0,05). HL grubunun büyük bir kısmı nakile stabil/aktif hastalıkla girdi ve diğer lenfomalara oranla daha sık akkraba dışı verici kullanılmıştı (p=0,004). İndolan B NHL ve HL gruplarında çoğunlukla indirgenmiş yoğunlukta rejim kullanıldı. Miyeloablative rejim en sık T NHL grubunda idi.

Bulgular: Nakil sonrası yanıt oranı T NHL'de en yüksek, HL'de en düşüktü. T NHL grubunun tamamı kısmi ve üstü yanıt elde etti. HL grubuna göre istatistiksel anlamlıydı (p=0,014). Stabil/aktif hastalığın remisyona girme oranı İndolan B NHL'de en düşük, T NHL'de en yüksekti. Engraftman süreleri tüm gruplarda benzerdi. Akut GVHD sıklığı T NHL'de en düşük oranda olup, agresif B NHL (p=0,011) ve HL grubu (p=0,03) ile karşılaştırıldığında anlamlıydı. Kronik GVHD tüm gruplarda benzerdi. Relaps en düşük İndolan

B NHL'de, en yüksek HL'deydi. Agresif B ve T Lenfomalarda benzerdi. Transplant ilişkili ölüm tüm gruplarda benzerdi.

NHL grubunda ortalama İSK'ya ulaşamadı. HL grubunda 12,2 ay idi. Alt gruplar arasında anlamlı fark yoktu ($p=0,33$) (şekil 1). 2 yıllık İSK, HL'de NHL alt gruplarına göre kısaydı (tablo 2). Tek değişkenli analizde: Nakilde stabil/aktif hastalık durumu, kök hücre kaynağı (kemik iliği) ve transplantasyon yanıtızlığının relaps riskini artırdığı; çok değişkenli analizde ise: Nakilde stabil/aktif hastalık durumu, kök hücre kaynağı, nötrofil engraftman süresindeki artışın relaps riskini artırdığı; erkek cinsiyet, yaş, kronik GvHH, OPKHN geçmişi ve trombosit engraftman süresindeki artışın ise relaps riskini azalttığı saptandı.

Ortanca GSK, NHL (8,1 ay) ve HL (7,4 ay) gruplarında benzerdi ($p=0,81$). Alt gruplar arasında anlamlı fark yoktu ($p=0,47$), (şekil 1), (tablo 2). Tek değişkenli analizde: Nakilde stabil/aktif hastalık, akraba dışı verici, primer greft yetmezliği, akut GvHH; çok değişkenli analizde ise: Yaş, akut GvHH, CMV reaktivasyonu ve relapsın ölüm riskini artırdığı görüldü.

Sonuç ve Tartışma: Stabil/aktif hastalıkla nakile giren T NHL'de, indolan NHL'ye göre nakil sonrası toplam yanıt oranları daha fazla idi. Bu grupta çoğunlukla myeloablatif hazırlık rejimi kullanılmıştı; sonucun rejim etkisi olduğu düşünülmektedir. Akut GvHH, İndolan, agresif NHL ve HL'de T NHL'ye göre daha sıkı. Akut GvHH sıklığındaki bu fark önceki tedavi veya hazırlık rejimi yoğunluğu ile ilişkili olabilir. Kronik GvHH sıklığı ise tüm gruplarda benzerdi. İlerlemesiz ve genel sağkalım HL'da diğer lenfomalara göre azalmış olsa da, bu sonuçların daha geniş hasta serilerinde yeniden analiz edilmesi gerekir.

Anahtar kelimeler: Allojenik kök hücre nakli, Lenfoma, T NHL

Kaynaklar

1. Jeon, YW., et al. Risk factors predicting graft-versus-host disease and relapse-free survival after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in relapsed or refractory non-Hodgkin's lymphoma. Ann Hematol. 2019 Jul;98(7):1743-1753.

Tablo 2. Gruplarda İSK ve GSK oranları

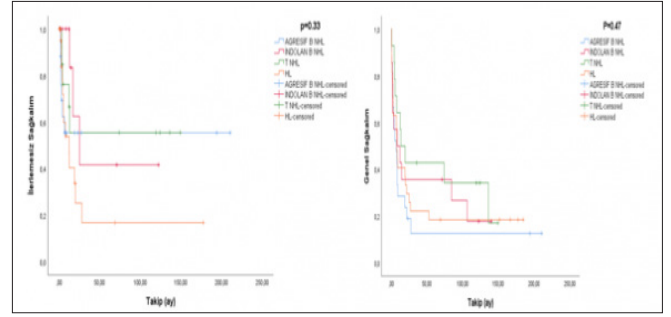
İSK (% ± standart sapma)	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4
2 yıl	55,5 ± 12,7	62,5 ± 21,3	55,5 ± 15,3	25,3 ± 11,5
GSK (% ± standart sapma)				
2 yıl	19 ± 8,6	35,7 ± 12,8	42,9 ± 13,2	29,6 ± 8,8
5 yıl	12,7 ± 7,7	35,7 ± 12,8	42,9 ± 13,2	18,5 ± 7,5

Tablo 1. Demografik ve nakil özellikleri

Değişkenler	Tüm hastalar: n:76	Agresif B NHL (grup 1):n:21	İndolan B NHL (grup 2):n:14	T NHL (Grup 3):n:14	HL (Grup 4) n:27
Ortanca yaş, yıl (aralık)	39,5 (18-65)	40 (22-61)	45 (37-63)	50,5 (19-65)	27 (18-59)
Cinsiyet Kadın (n, %)	27 (35,5)	3 (14,3)	3 (21,4)	4 (28,6)	17 (63)
Nakilde hastalık durumu, stabil/aktif (n, %)	52 (68,4)	13 (61,9)	7 (50)	9 (64,3)	23 (85,2)
Verici Tipi (AV) (n, %)	59 (77,6)	18 (85,7)	12 (85,7)	13 (92,9)	16 (59,3)
Hazırlama rejimi, myeloablatif (n, %)	34 (44,7)	11 (52,4)	4 (28,6)	12 (85,7)	7 (25,9)
Kök hücre kaynağı (PK) (n, %)	70/75 (92,1)	20 (95,2)	13 (92,9)	14 (100)	23 (88,5)
(1 cord kanı kayıp veri yapıldı)					
TBI Kullanımı (n, %)	29 (38,2)	8 (38,1)	8 (57,1)	9 (64,3)	4 (14,8)
OPKHN (n, %)	40 (52,6)	14 (66,7)	1 (7,1)	5 (35,7)	20 (74,1)
Tandem nakil (n, %)	12 (15,8)	4 (19)	1 (7,1)	2 (14,3)	5 (18,5)
OPKHN-AlloHKN arası, 12 ay altı (n, %)	19/40 (47,5)	8/14 (57,1)	1/1 (100)	3/5 (60)	7/20 (35)
Transplant yanıt, kısmi ve üstü (n, %)	46/60 (76,7)	14/17 (77,8)	8/10 (80)	12/12 (100)	12/20 (60)
Stabil/aktif hastalık; remisyonu giren (n, %)	22/60 (36,7)	6/18 (33,3)	1/10 (10)	7/12 (58,3)	8/20 (40)
Nötrofil Engraftman, ortalama (gim) (aralık)	14 (5-25)	13,5 (10-22)	14 (5-20)	13 (8-25)	15 (10-21)
Trombosit Engraftman, ortalama (gim) (aralık)	13 (7-38)	13 (8-21)	15,5 (7-38)	11,5 (9-21)	13 (9-37)
Primer greft yetmezliği (n, %)	26 (34,2)	9 (42,9)	6 (42,9)	2 (14,3)	9 (33,3)
Transplant ilişkili ölüm (n, %)	30/68 (44,1)	10/20 (50)	6/11 (54,5)	5/13 (38,5)	9/24 (37,5)
Akut GvHH (n, %)	32/68 (47,1)	11/18 (61,1)	7 (50)	2/13 (15,4)	12/23 (52,2)
Kronik GvHH (n, %)	34/52 (65,4)	8/14 (57,1)	5/9 (55,6)	9/12 (75)	12/17 (70,6)
CMV reaktivasyonu (n, %)	41 (53,9)	13 (61,9)	7 (50)	6 (42,9)	15 (55,6)
Relaps (n, %)	28/66 (42,4)	7/19 (36,8)	3/10 (30)	5/13 (38,5)	13/24 (54,2)
Exchuz (n, %)	61 (80,3)	18 (85,7)	11 (78,6)	10 (71,4)	22 (81,5)
Exchuz nedeni, Hastalık (n, %)	20/58 (34,5)	7/17 (41,2)	1/11 (9,1)	2/9 (22,2)	10/21 (47,6)
10 yıldan uzun yaşayan (n, %)	11 (14,4)	2 (9,5)	2 (14,2)	3 (21,4)	4 (14,8)
10 yıldan uzun hastalıklı yaşayan (n, %)	7 (9,2)	2 (9,5)	1 (7,1)	3 (21,4)	1 (3,7)

NHL: Non-Hodgkin Lenfoma, HL: Hodgkin Lenfoma, AV: Akraba verici, PK: Periferik kan, OPKHN: Otolog periferik kök hücre nakli, GvHH: Graft versus host hastalığı, CMV: Sitomegalovirus

*Agresif B NHL (grup 1): Büyük B Hücreli Lenfomalar (13), Burkitt Lenfoma (2), B-Lenfolblastik Lenfoma (1), Mantle hücreli Lenfoma (4), B Hücreli Proliferatif Lökemi (1); *İndolan B NHL (grup 2): KLL/SLL (10), Foliküler Lenfoma (4); *T NHL (grup 3): 14 (T-Lenfolblastik Lenfoma (4), NK Hücreli Lökemi (1), MF/SS (1))



Şekil 1. İlerlemesiz ve Genel Sağkalım

Pediyatrik Akut Lösemiler

SS-49

Referans Numarası: 519

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

Kamil Uğur Şanal¹, Hüseyin Tokgöz², Abdullah Yazar¹, İbrahim Kılınç³, Ayşe Şimşek², Ümran Çalışkan⁴

¹Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

²Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı

³Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

⁴Karatay Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Giriş: Akut lenfoblastik lösemili hastalarda kullanılan antikanser tedaviler pek çok potansiyel yan etkilere sahiptir ve bunlardan önemli biri de nefrotoksitidir. Geçtiğimiz yıllarda nefrotoksitenin tespiti için yeni belirteçler tanımlanmıştır ve Kidney Injury Molecule-1(KIM-1) bunlardan biridir. KIM-1, renal tübül hasar sonrası idrara geçen bir tip 1 transmembran glikoproteindir. Biz bu çalışmada, ALL hastalarında idrar KIM-1'in böbrek hasarını göstermede invaziv olmayan bir belirteç olarak kullanılabilirliğini saptamayı hedefledik.

Metod: Çalışmaya Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalında son 5 yıl içerisinde ALL tanısı alan hastalar dahil edildi. Kontrol grubu yaşları uyumlu çocuklardan oluşmaktaydı. Hasta ve kontrol gruplarının her ikisinde de herhangi bir enfeksiyon veya üriner sistem anomali bulunmamaktaydı. İdrar KIM-1 değerlerini tespit etmek için hasta ve kontrol grubunun idrar örnekleri toplandı. İdrar KIM-1 değerleri ELISA kiti ile ölçüldü ve ardından standardizasyon için idrar kreatinin değerine oranlandı.

Sonuçlar: Çalışmaya ALL tanısı olan 50 hasta dahil edildi. Kontrol grubu 48 hastadan oluşmaktaydı. Ortanca KIM-1 değeri hasta grubunda (31,76 ng/g-kreatinin) kontrol grubuna (16,08ng/g-kreatinin) göre istatistiksel olarak daha yüksek tespit edildi. Çalışmamız esnasında nefrotoksik anti-biyotik (amfoterisin-b, amikasin, asiklovir, kolistin) alan hastalarımızı da analiz ettik, nefrotoksik antibiyotik alımı ve idrar KIM-1 değerleri arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmadı. Aynı zamanda idrar örneklerinin toplanmasından önceki bir ay içerisinde veya herhangi bir zamanda nefrotoksik antibiyotik tedavisi alımı açısından karşılaştırdık ve idrar KIM-1 değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Çalışma süresi boyunca hastalarımızın hiçbirinde böbrek yetmezliği gelişmedi.

Hastalarımızda uzun dönem izlemde, belirgin hematüri veya proteinüri olmamasına rağmen idrar KIM-1 değerlerinin yüksek olması, idrar KIM-1'in renal hasarı erken dönemde gösterebilen, güvenilir, noninvaziv ve gelecek vaat eden bir böbrek hasarı belirteci olabileceğini göstermektedir.

Anahtar kelimeler: ALL, lösemi, metotreksat, böbrek hasarı, böbrek yetmezliği, KIM-1

Kaynaklar

LATOCH, E., KONOŃCZUK, K., TARANTA-JANUSZ, K., MUSZYŃSKA-ROSLAN, K., SZYMCAZAK, E., WASILEWSKA, A. & KRAWCZUK-RYBAK, M. 2020. Urine NGAL and KIM-1: tubular injury markers in acute lymphoblastic leukemia survivors. Cancer Chemother Pharmacol, 86, 741-749.

Vaidya VS, Ramirez V, Ichimura T, Bobadilla NA, Bonventre JV. Urinary kidney injury molecule-1: a sensitive quantitative biomarker for early detection of kidney tubular injury. Am J Physiol Renal Physiol. 2006 Feb;290(2):F517-29.

Rosner MH. Urinary biomarkers for the detection of renal injury. Adv Clin Chem. 2009;49:73-97

- Dekkers IA, Blijdorp K, Cransberg K, Pluijm SM, Pieters R, Neggers SJ, van den Heuvel-Eibrink MM. Long-term nephrotoxicity in adult survivors of childhood cancer. Clin J Am Soc Nephrol. 2013 Jun;8(6):922-9
- 4- Carvalho Pedrosa D, Macedo de Oliveira Neves F, Cavalcante Meneses G, Pinheiro Gomes Wirtzbiki G, da Costa Moraes CA, Costa Martins AM, Braga Libório A. Urinary KIM-1 in children undergoing nephrotoxic antineoplastic treatment: a prospective cohort study. Pediatr Nephrol. 2015 Dec;30(12):2207-13

■ Pediatrik Akut Lösemiler

SS-50 Referans Numarası: 317

AKUT LENFOLASTİK LÖSEMİLİ ÇOCUKLARDA KÜF ETKİN ANTİFUNGAL PROFİLAKSİNİN MANTAR İNFEKSİYONLARINA ETKİSİ

Deniz Yılmaz Karapınar¹, Nihal Karadaş¹, Gülşah Ortaç¹, Şebnem Göktepe¹, Hamiyet Hekimci Özdemir¹, Dilek Ece¹, Zümrüt Şahbudak Bal¹, Can Balkan¹, Kaan Kavaklı¹, Yeşim Aydınok¹

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Bilim Dalı

Çocuklarda güncel tedavilerle Akut Lenfoblastik Lösemi (ALL) sağ kalım oranları oldukça iyileşmiştir. Ancak enfeksiyonlar, özellikle yüksek morbidite ve mortalite nedeni olan invaziv fungal enfeksiyonlar (IFI) halen önemi korumaktadır. Kliniğimizde daha önceki çalışmalarla IFI ve özellikle pulmoner IFI sıklığı yüksek bulunması üzerine profilaktik olarak hastalara küf etkin antifungal başlanması uygun bulundu. Uygulanan antifungal profilaksinin mantar enfeksiyon sıklığına etkisinin değerlendirilmesi amacıyla veriler retrospektif olarak değerlendirildi.

Çalışmaya 2006 Ocak ve 2022 Ocak tarihleri arasında denova ALL tanısı almış ve yoğun kemoterapi tedavi protokolünü hastanemizde tamamlamış hastalar dahil edildi. 31 Ocak 2013 tarihinden önce tanı alan ALL hastaları primer antifungal profilaksi almadı (NoP Grup) ve 1 Şubat 2013 tarihinden itibaren denova ALL tanısı alan hastalara VCZ ile primer antifungal tedavi başlandı (AFP Grup).

Antifungal profilaksi, ALL tanısını takiben nötropeninin ilk saptandığı zamanda po VCZ ile başlandı. Hastalarda febril nötropeni gelişmesi halinde intravenöz yolla devam edildi. İlaç etkileşimlerinden kaçınmak amacıyla indüksiyon ve reindüksiyon fazlarında vincristine uygulanan günlerde hastalar VCZ almadı (İndüksiyon ve reindüksiyon fazlarında 7, 15, 22 ve 29.günler). Ayrıca yüksek risk grubuna dahil edilen hastalarda HR blok tedavileri sırasında da aynı nedenle hastalar VCZ almadı, liposomal amphotericin B aldı.

Antifungal profilaksi, AFP hastaları için devam tedavisine geçildiğinde sonlandırıldı. NoP grubundaki hastalardan sekonder AFP başlanması gerekli olanlarda antifungal ajanlar devam tedavisi öncesinde sonlandırıldı.

Hastaların verileri elektronik ve yazılı dosyalarından tarandı.

NoP Grup 96, AFP Grup 146 hastadan oluşmaktaydı. Yaş, cinsiyet, tanı anında BKH sayısı, eşlik eden moleküler anormallik, 33. Günde hematolojik remisyona ulaşan hasta oranı, risk grup dağılımı, kemik iliği nakli uygulanan hasta sayısı açısından AFP ve NoP Grup arasında fark yoktu.

VCZ ile uygulanan primer AFP proven ve probable IFI sıklığının azalmasını sağlamış, sadece küf kökenli IFI değil maya nedenli IFI sıklığının da düşürülmesinde etkili olmuştur. Her merkezin mantar enfeksiyonlarının sıklığını belirlemesi, hangi ajanların daha sıklıkla etken olduğunu ortaya koyması etkin önlemler alınmasında gerekli ve faydalıdır.

Anahtar kelimeler: fungal enfeksiyon, lösemi, profilaksi,

Tablo1. Profilaksi alan ve almayan gruplardaki invaziv fungal enfeksiyon ve relaps-mortalite oranları karşılaştırılması

	NoP Grup(n=96)	AFP Grup (n=186)	p değeri
Toplam IFI (n;%)	%24 (n=23)	%4.8 (n=9)	p=0.00
Proven (n;%)	%12.5 (n=12)	%2.1 (n=4)	p=0.00
Probable(n;%)	%11.5 (n=11)	%2.7 (n=5)	p=0.00
Outcome			
Relaps oranı (%)	%15.6 (n=15)	%4.8 (n=9)	0.009
Mortalite	%22.1(n=21)	%9.7(n=18)	0.003

■ Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları

SS-51 Referans Numarası: 339

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

Hasan Basri Kılıç¹, Yusuf Çetin Kocaefe¹

¹Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı.

Ribozom proteinleri ve rRNA genlerindeki mutasyonlar sonucunda çeşitli dokulara ait hücrelerde protein sentezi kapasitesinin düşmesi ribozomopati olarak isimlendirilir (Mills & Green, 2017). Diamond-Blackfan Anemisi (DBA), Diskeratozis konjenita, Trecher Collins gibi genetik heterojenite gösteren hastalıklar ribozomopatilerin klinik olarak sık karşılaşılan formlarıdır. Genetik heterojenitenin görüldüğü DBA hastalığının tanısı için başvurulan ilk yöntem DNA dizi analizi ile bilinen varyasyonların taranmasıdır. Ancak hastaların %40'ında bilinen bir genetik varyasyon tespit edilememektedir. Bu hastaların tanısı için northern-blot ile rRNA analizi ve polizom-profilleme gibi rutin tanı için uygulanması zor ve yüksek maliyetli yöntemler kullanılmaktadır (Da Costa et al., 2018).

Bu çalışmada, başta DBA olmak üzere ribozomopatilerin tanısında kullanılan yüksek maliyetli ve uygulaması zor bu üç tekniktan önce kullanılabilecek yeni bir yöntem geliştirilmesi hedeflenmiştir. Bu yöntemde *in vitro* koşullarda hücre lizatlarında üretilen yeşil floresan proteininin (eGFP) gerçek zamanlı ve kantitatif bir biçimde ölçülmesi planlanmıştır. Hücre dışı bir ortamda protein sentezini gerçekleştirebilmek adına, hücre içerisinde translasyonun gerçekleşmesinde görev alan; ATP, GTP, amino asitler gibi faktörler ile Translasyon Tamponu (TB) adı verilen solüsyon içinde birleştirilmiştir. Protein sentezi için kullanılacak eGFP mRNA'ları *in vitro* transkripsiyon ile sentezlenmiştir. Hücrelerden ribozomlar, sitoplazma ve diğer kofaktörler ile birlikte izole edilmiş hücre lizatları, eGFP mRNA'ları ve translasyon tamponu ile birleştirilip 37 °C'de spektrofotometre aracılığıyla ölçümler gerçekleştirilmiştir. Elde edilen floresan sinyalin doğruluğunun tespiti ve ribozomların zor koşullarda protein sentezi kapasitesini ölçmek için anizomisin ve sikloheksamid antibiyotikleri ile örnekler muamele edilmiştir.

Protein sentezinin kontrolü için HeLa hücreleri, deneyin pozitif kontrolü olarak transgenik olarak eGFP ifade eden OP-9 hücreleri kullanılmıştır. HeLa hücre lizatlarının sadece translasyon tamponu ile birleştirildiği koşullarda floresan sinyal gözlemlenmezken, eGFP mRNA'nın eklendiği örneklerde floresan sinyal 60. dakikadan itibaren artmaya başlamış ve 300 dakika içerisinde maksimum seviyeye ulaşmıştır. OP-9 hücre lizatlarında endojen eGFP ifadesi florimetrik olarak ölçülmüş ve eGFP mRNA'sı eklenmesi ile sinyalin arttığı gözlemlenmiştir. HeLa ve OP-9 hücre lizatlarına, anizomisin ve sikloheksamid eklenmesi ile 25 ve 250 µg/mL konsantrasyonlarında doza bağımlı olarak protein sentezinin hız ve miktarının düştüğü gözlemlenmiş, 2.5 mg/mL konsantrasyonlarında protein sentezinin tamamen baskılandığı saptanmıştır.

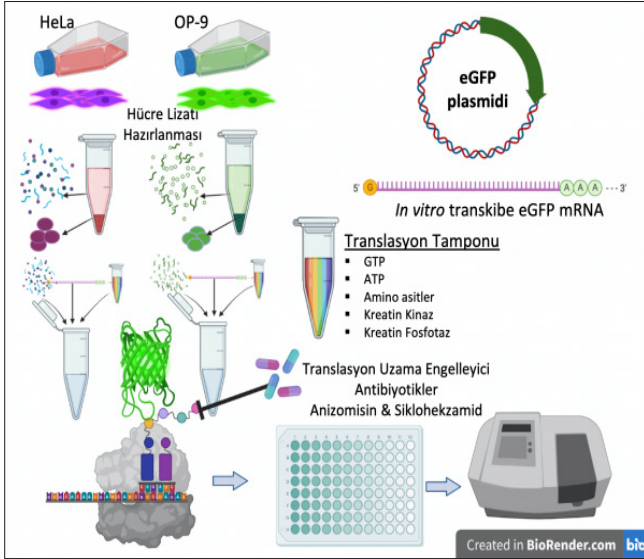
Yapılan çalışmalar ışığında, bu yöntem ile *in vitro* koşullarda, hücre lizatlarında, protein sentezinin zamana karşı kantitatif olarak ölçülebildiği gösterilmiştir. OP-9 hücre lizatlarında translasyon tamponu aracılığıyla gözlemlenen floresan sinyal artışı, deneysel sistemin pozitif kontrolü olarak translasyon tamponunun protein sentezine olanak sağladığını göstermiştir. Hem OP-9 hem de HeLa hücrelerinde eGFP mRNA'sında elde edilen, protein sentezinin uzama basamağının engelleyicisi olan antibiyotikler aracılığıyla baskılanması ise elde edilmiş olan floresan sinyalin, yeni sentezlenmiş olan eGFP proteinlerinden gerçekleşen ışımaya sonucunda oluştuğunu göstermiştir. Protein sentezinin kantitatif olarak gerçek zamanlı ölçülmesine imkan sağlayan bu sistem ile hastalara ait hücrelerden elde edilen hücre lizatlarında deneyin aktif olarak devam etmektedir. Bu yöntemin hasta hücrelerinde başarısının kanıtlanması ile, uygulaması zor ve maliyetli genetik ve moleküler tetkiklerden önce, sıfırncı basamak, fonksiyonel bir ribozomopati testi geliştirilmesi hedeflenmektedir.

Bu çalışma Ufuk 2020 kapsamında Avrupa Ortak Programı-Nadir Hastalıklar çerçevesinde TÜBİTAK 319S062 proje numarası ile fonlanmıştır.

Anahtar kelimeler: Diamond-Blackfan Anemisi, Ribozomopati, İn vitro Translasyon

Kaynaklar

- Mills, E., & Green, R. (2017). Ribosomopathies: There's strength in numbers. Science, 358(6363), ean2755. doi: 10.1126/science.aan2755
- Da Costa, L., O'Donohue, M., van Dooijeweert, B., Albrecht, K., Unal, S., & Ramenghi, U. et al. (2018). Molecular approaches to diagnose Diamond-Blackfan anemia: The EuroDBA experience. European Journal Of Medical Genetics, 61(11), 664-673. doi: 10.1016/j.ejmg.2017.10.017



Grafik 1.

■ Transfüzyon Tıbbı / Aferez / Hücre İşlenmesi

SS-52 Referans Numarası: 455**SOLİD TÜMÖR, LÖSEMİ, LENFOMA VE TRANSPLANT HASTALARINDA KAN TRANSFÜZYONLARINA İKİNCİL DEMİR BİRİKİMİNİN ARAŞTIRILMASI**İşıl Seren Arısoy¹, Faruk Güçlü Pınarlı², Zühre Kaya², Büşra Topuz Türkcan², Serap Kirkiz Kayalı², Ülker Koçak², Özge Vural²¹Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri Anabilim Dalı²Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı

Giriş: Çocukluk çağı kanserlerinde güncel tanı ve tedavi yöntemleri ile uzun süreli sağ kalım şansı artmıştır. Buna karşılık uzun dönem izlemde görülen komplikasyonlar tedavi önündeki önemli engellerdir. Biz bu çalışmada solid Tümör, lösemi, lenfoma ve transplant hastalarında kan transfüzyonlarına ikincil demir yüklenmesini araştırdık.

Materyal ve Metod: Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalında izlenen 0-18 yaş arası 105 hasta çalışmaya alındı. Hastalar 4 gruba ayrıldı. Grup 1 solid tümör ve lenfoma tanılı transfüzyon almamış hastalar (n=22), Grup 2 solid tümör ve lenfoma tanılı transfüzyon almış hastalar (n=33), Grup 3 lösemi hastaları (n=27), Grup 4 malign hastalık nedeniyle ologotik periferik kök hücre transplantasyonu (PKHT) veya allojenik kemik iliği transplantasyonu (KİT) uygulanmış hastalar (n=23) olarak belirlendi. Hastaların tedavi boyunca aldıkları eritrosit süspansiyonu (ES) miktarları ile demir yükü hesaplaması yapıldı, serum demir parametreleri kaydedildi.

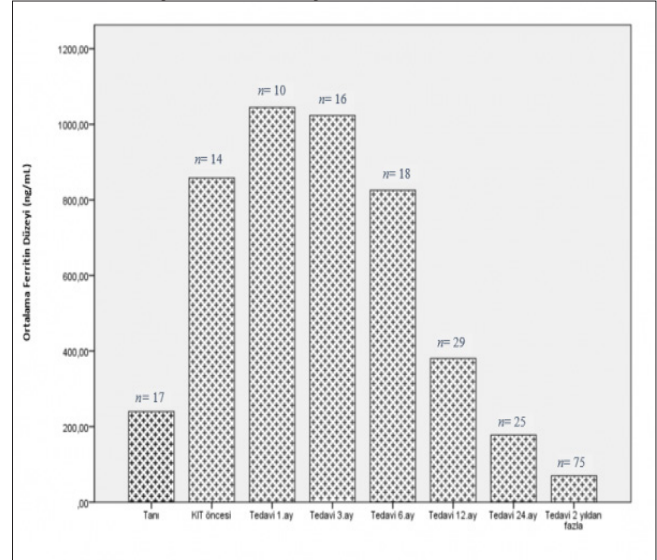
Bulgular: Çalışmamızda 78 (%94) hastada hafif, 3 (%4) hastada orta ve 2 (%2) hastada ağır tipte demir yüklenmesi saptadık. Bu hastalardan orta demir yüklenmesi olan 3 hastanın 1'i solid tümör (medulloblastom), diğer 2'si lösemi hastasıydı. Ağır demir yüküne sahip 2 hasta ise lösemi nedeniyle allojenik KİT yapılan hastalardı. Bu 2 hastada karaciğerde demir birikimi gösterildi, 1 hastada kemik iliği demir birikimi de mevcuttu, ikisine de şelasyon tedavisi başlandı. Tedavi sonrası 60. ayda demir eksikliği tespit edilen 10 hasta (%10) vardı. Bu hastaların 4'ü transfüzyon almamış solid tümör ve lenfoma hastası, 3'ü en az 1 kez transfüzyon almış solid tümör ve lenfoma hastası, 1'i lösemi, 2'si allojenik KİT hastasıydı. Hastaların tedavi sırasında aldığı toplam ES volümü lenfoma ve solid tümör hastalarında lösemi hastalarına ve allojenik KİT hastalarına göre anlamlı düşük bulundu. (p<0.05) Allojenik KİT ve lösemi hastalarında solid tümör ve lenfoma hastaları ile ologotik PKHT hastalarına göre ES sayısı ve demir yükü düzeyi anlamlı yüksek bulundu. (p<0.05) Lösemi ve allojenik KİT hastaları arasında ES volümü, ES transfüzyon sayısı, demir yükü, son ferritin düzeyi parametreleri için istatistiksel anlamlı fark bulunmadı. (p>0.05) Lenfoma ve solid tümör hastaları ile ologotik PKHT hastaları arasında ES volümü, ES transfüzyon sayısı, demir yükü, son ferritin düzeyi parametreleri için istatistiksel anlamlı fark bulunmadı. (p>0.05) Tüm hastaların ortalama ferritin değerlerini incelediğimizde hastaların en yüksek serum ferritin seviyelerine tedavinin 1. ve 3. aylarında ulaştığı, 3. aydan sonra zamanla azaldığı saptandı. Tedavi sonrası 12. ayda serum ferritin değerinin 500 ng/

mL seviyesinin altına düştüğü belirlendi. Tüm hastaların ortalama Ferritin düzeyi ile toplam ES volümü arasında yüksek düzeyde pozitif yönde anlamlı ilişki bulundu. (r=0.76, p=0.0001) Ortalama Ferritin düzeyi ile toplam ES transfüzyon sayısı arasında yüksek düzeyde pozitif yönde anlamlı ilişki bulundu. (r=0.71, p=0.0001)

Sonuçlar: Çalışmamızda en yüksek demir yükü ve ferritin düzeyleri allojenik KİT hastalarında saptanmış olup bunu lösemi, solid tümör ve lenfoma hastaları ve ologotik PKHT hastaları izlemekteydi. Bulgularımız ağır demir birikimi nedeniyle şelasyon ihtiyacı olan allojenik KİT hastalarında nakil sonrası demir monitorizasyonunun gerekli olduğuna işaret etmektedir. Allojenik KİT dışındaki hastaların ise zaman içerisinde kendiliğinden azalan ferritin düzeyleri olması nedeniyle şelasyona ihtiyaçları olmadığı kanısına varılmaktadır. Ayrıca hiç transfüzyon almamış solid tümör ve lenfoma hastalarında uzun dönem izlemde gelişebilen bir başka komplikasyon olan demir eksikliği yönünden bu hastaların izleminin yararlı olacağı görülmektedir.

Anahtar kelimeler: Transfüzyon, Ferritin, Demir birikimi, Pediatrik kanser

Tüm Hastaların Ferritin Değerlerinin Zamana Göre Dağılımı

**Tablo 1. Toplam ES volümü (mL), toplam ES transfüzyon sayısı, demir yükü (mg/kg/gün) ve son ferritin düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması**

Ort±SD	Grup 2 n=33	Grup 3 n=27	Grup 4a n=9	Grup 4b n=14	p2-p3	p2-p4a	p2-p4b	p3-p4a	p3-p4b	p4a-p4b
ES volümü (mL)	1301.9±275.8	1843.5±288.5	1201.6±312.1	3531.4±1017.9	0.016	0.67	0.01	0.17	0.24	0.13
ES sayısı	4.9±0.7	8.7±0.8	4.1±1.0	14.2±2.9	0.002	0.72	0.001	0.003	0.23	0.009
Demir yükü mg/kg/gün	0.08±0.01	0.16±0.01	0.06±0.02	0.24±0.06	0.0001	0.11	0.001	0.001	0.37	0.03
Son Ferritin Düzeyi (ng/mL)	131.8±39.1	144.4±57.7	66.7±22.8	423.9±136.8	0.76	0.82	0.10	0.92	0.18	0.25

■ Yaşam Kalitesi / Etik / Hukuk / Sosyal İçerikler

SS-53 Referans Numarası: 640**TRANSFÜZYON BAĞIMLI BETA TALASEMİ HASTALARINDA KOKU İLE İLİŞKİLİ YAŞAM KALİTESİ VE ANKSİYETE/DEPRESYON DURUMLARININ İNCELENMESİ**Yasın Yılmaz¹, Şifa Şahin¹, Serap Karaman¹, Gülşah Tanyıldız¹, Deniz Tuğcu¹, Ayşegül Ünüvar¹, Zeynep Karakaş¹¹İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı

Giriş: Transfüzyon bağımlı beta talasemi hastalarının, sağ kalımları için düzenli aralıklarla transfüzyon alması gerekmektedir. Kronik bir hastalık durumu olarak, hastaların duygudurumlarında bozukluk saptanabilir ve bu durum yaşam kalitesini etkileyebilir. Diğer taraftan, koku alma fonksiyonlarındaki bozukluk da hayat kalitesini ve duygudurumlarını olumsuz şekilde etkileyebilir.

Amaç: Çalışmamızda, transfüzyon bağımlı beta talasemi hastalarında koku alma fonksiyonu ile yaşam kalitesi ve duygudurum bozukluğu arasındaki ilişki araştırıldı.

Yöntem: İstanbul Tıp Fakültesi Talasemi Merkezinden takipli 46 transfüzyon bağımlı beta talasemi hastası çalışmaya katılmayı kabul etti. Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması yapılmış olan Koku Alma Fonksiyonunu ve Koku ile İlişkili Yaşam Kalitesini Değerlendiren 12 maddeli Öz-Değerlendirme Anketi ile Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği (HAD) kullanıldı. Veriler SPSS (v23) programı ile değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya katılan 46 katılımcının %60'ı kadındı. Ortalama yaş 32.5 ± 7.3 yıl, tanı yaşı 19.5 ay idi. Hastaların %75'i şelatör olarak deferasiroks kullanılmaktaydı. Her üç hastadan ikisinde endokrin bir komplikasyon bulunmaktaydı. Hastaların genel koku alma kapasite skoru 8.8 ± 1.3 , belirli kokuları alma kapasitesi skoru 4.6 ± 0.5 , koku duyusu ile ilişkili yaşam kalitesi skoru 4.7 ± 0.4 saptandı. Hastaların anksiyete skoru 7.6 ± 4.1 , depresyon skoru 8.1 ± 4.1 bulundu ve ölçeğe göre hastaların %22'sinde anksiyete semptomları, %65'inde depresyon semptomları görüldü. Hastaların anksiyete skoru ve depresyon skoru ile genel koku alma kapasitesi arasında negatif korelasyon saptandı ($p=0.02$, $r=-0.33$).

Sonuç: Transfüzyon bağımlı beta talasemi hastalarında bildirilen koku alma kapasitesi normal sınırlar içinde saptandı. Ancak, hastaların koku alma kapasitesi ile anksiyete ve depresyon skorları arasında anlamlı korelasyon bulundu. Depresyon semptomları da oldukça yüksek oranda görüldü. Hastaların koku alma fonksiyonlarını ölçen psikofizik testler ile psikiyatrik görüme neticesinde sağlanan anksiyete ve depresyon semptomlarının ölçümünü kapsayan çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Anahtar kelimeler: Transfüzyon bağımlı beta talasemi, koku fonksiyonu, anksiyete, depresyon

■ Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

SS-54 Referans Numarası: 429

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

Umut Yılmaz¹, Şükran Erdem Nurcan², Selin Küçükyurt Kaya¹, Tuba Özkan Tekin¹, Deniz Özmen¹, Tuğrul Elverdi¹, Ayşe Salihoğlu¹, Ahmet Emre Eşkazan¹, Teoman Soysal¹, Muhlis Cem Ar¹

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

²İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Giriş: Multipl miyelom (MM) tedavisinde, olog kök hücre nakli (OKHN) en etkin yöntemler arasındaki yerini korumaktadır. Kılavuzlar, tıbbi olarak uygun hastalarda OKHN'nin yerini vurgulamaktadır. Böbrek fonksiyonu, yaş, performans skorları göz önüne alınarak hazırlık tedavisinde melfalan dozu 140mg/m^2 (Mel140) veya 200mg/m^2 (Mel200) olarak ayarlanabilmektedir. Bu dozların kıyaslandığı çalışmalarda OKHN öncesi yanıt durumuna göre doz seçiminin önemli olabileceği öne sürülmüştür. Bu çalışmada MM için yapılan OKHN'lerde melfalan dozunun sonlanım noktaları açısından bağımsız bir belirleyici olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

Yöntem: İki farklı hazırlık rejimiyle tedavi etkinliği ve nakille ilişkili mortalite arasındaki ilişkinin incelendiği tek merkezli, geriye dönük bir çalışmadır. Çalışmada 1/12/2011-1/12/2021 tarihleri arasında MM tanısıyla tek OKHN uygulanmış tüm hastaların verileri incelenmiştir. Merkezin hematoloji polikliniği ve kemik iliği nakli ünitesi arşiv dosyalarından veriler toplanmıştır. Bağımsız değişkenler içinde yaş, böbrek fonksiyonu, tanı anındaki risk skorları, OKHN melfalan dozu, nakil öncesi yanıt düzeyleri; bağımlı değişkenler içindeyse progresyon, ölüm, olaysız (progresyon veya ölüm) sağkalım süresi, toplam sağkalım süresi, nakille ilişkili mortalite ele alınarak istatistiksel inceleme yapılmıştır. Progresyon tanısında Uluslararası Miyelom Çalışma Grubu (IMWG) kriterleri kullanılmıştır. Olaysız ve toplam sağkalımlarla yapılan incelemelerde Kaplan Meier sağkalım analizi, Cox modellemesi, diğer incelemelerde Ki-kare yöntemi ve ANOVA kullanılmıştır.

Bulgular: Çalışmanın kapsadığı 10 yıllık sürede OKHN uygulanan 159 MM hastasından takip verileri eksik olan üç hasta dışarıda bırakılarak 156 hasta incelenmiştir. Her iki kolun temel özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir. Toplam sağkalım incelemelerinde Mel200 kolunun lehine fark saptanmış ($p=0.03$) fakat olaysız sağkalım eğrilerinin benzer olduğu gözlenmiştir (Şekil 1 a,b). Mel140 kolunda nakil sonrası ilk 12 ay mortalite %3.8, Mel200 kolundaysa %4.0 saptanmış ve transplanta ilişkili mortalite yönünden fark olmadığı gözlenmiştir ($p=0.97$). OKHN'yi takip eden birinci, üçüncü ve beşinci yıl sonu progresyon oranlarının Mel140 kolunda sırasıyla %25,

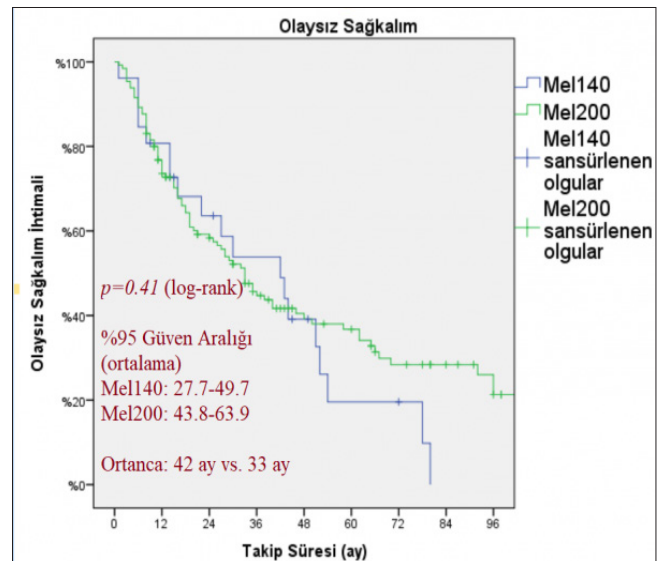
%52.4, %84.2; Mel200 kolundaysa %24.3, %59.6, %74.7, olduğu gözlenmiş ve bu oranlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0.46-0.87$). Tam yanıt olmayan hastalarda, Mel200 kolunda 4. yıldan sonra olaysız sağkalım oranlarının daha iyi olduğu yönünde bir eğilim olsa da, bu istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır (Şekil-1 c). Yapılan çoklu incelemelerde olaysız sağkalımı öngörmede en kuvvetli değişkenin yanıt düzeyi olduğu dikkati çekmiş ve tam yanıtlı hastaların melfalan dozu ve tanı anındaki risk skorlarından bağımsız olarak olaysız sağkalım süreleri daha uzun bulunmuştur (Şekil-1d).

Tartışma: Çalışmada OKHN hazırlığında 200mg/m^2 melfalan dozunun 140mg/m^2 dozuna göre progresyonu geciktirmede daha etkili olduğu gösterilememiş fakat Mel200 grubundaki hastaların toplam sağkalımda üstün olduğu gözlenmiştir. Geçmiş çalışmalarda da bu iki dozun birbirlerine mutlak üstünlükleri gösterilememiş ve OKHN öncesi iyi yanıtlı hastalarda Mel140 hazırlık rejiminin etkin olabileceği kanısı hakimdi. Çalışmamızdaki bulgular; progresyon oranları, OKHN öncesi yanıt düzeyinin prognostik önemi gibi incelemelerde önceki yayınlara benzerlik göstermekle birlikte, sağkalım farkı dikkat çekicidir. Mel140 grubundaki hastaların mortalite açısından MM'den bağımsız riskleri daha fazla olsa da, melfalan dozunun bu sağkalım farkında belirleyici değişkenler arasında olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. MM hastalarının OKHN sonrası sonuçlarında çok sayıda değişkenin belirleyici olması ve geriye dönük çalışmalarla bu iki dozun birbirlerine olan üstünlüklerinin istikrarlı olarak henüz gösterilememesi nedeniyle, iki dozun kafa kafaya kıyaslandığı ileriye dönük randomize bir çalışmaya olan ihtiyaç dikkat çekmektedir.

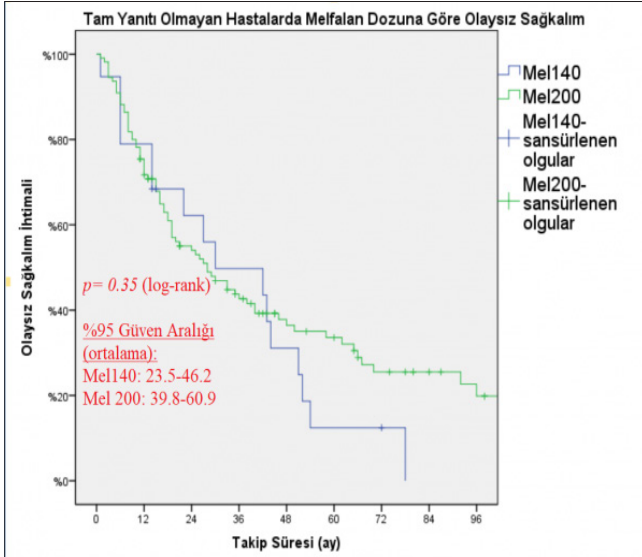
Anahtar kelimeler: Multipl miyelom, olog kök hücre nakli, hazırlık rejimi, melfalan dozu

Kaynaklar

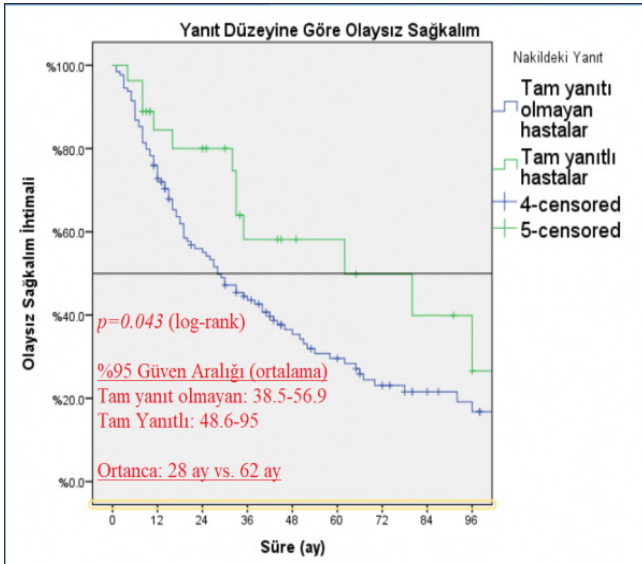
1. Türk Hematoloji Derneği, MULTİPL MİYELOM ULUSAL TANI VE TEDAVİ KILAVUZU 2020, Sürüm 1.03 - Mart 2020
2. Auner HW, Iacobelli S, Sbianchi G, et al. Melphalan 140 mg/m² or 200 mg/m² for autologous transplantation in myeloma: results from the Collaboration to Collect Autologous Transplant Outcomes in Lymphoma and Myeloma (CALM) study. A report by the EBMT Chronic Malignancies Working Party. Haematologica. 2018;103(3):514-521. doi:10.3324/haematol.2017.181339
3. Katragadda L, McCullough LM, Dai Y, et al. Effect of melphalan 140 mg/m² vs 200 mg/m² on toxicities and outcomes in multiple myeloma patients undergoing single autologous stem cell transplantation-a single center experience. Clin Transplant. 2016;30(8):894-900. doi:10.1111/ctr.12762
4. Lahuerta JJ, Martinez-Lopez J, Grande C, et al. Conditioning regimens in autologous stem cell transplantation for multiple myeloma: a comparative study of efficacy and toxicity from the Spanish Registry for Transplantation in Multiple Myeloma. Br J Haematol. 2000;109(1):138-147. doi:10.1046/j.1365-2141.2000.01979.x
5. Srour SA, Milton DR, Bashir Q, et al. Melphalan dose intensity for autologous stem cell transplantation in multiple myeloma. Haematologica. 2021;106(12):3211-3214. Published 2021 Dec 1. doi:10.3324/haematol.2021.279179



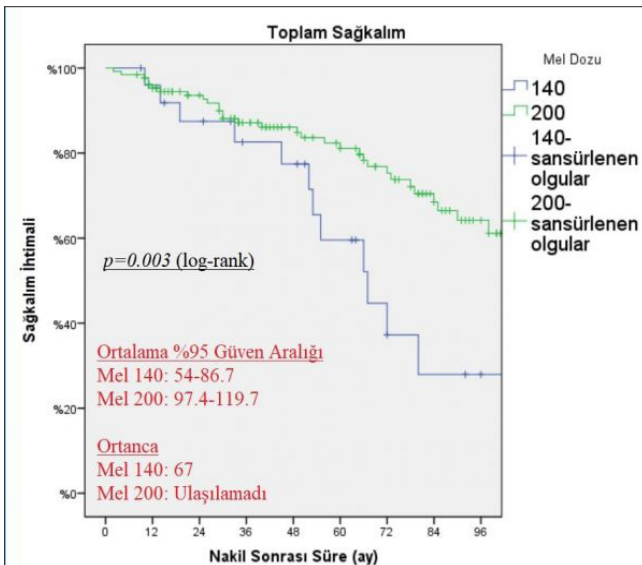
Şekil 1b. Uygulanan hazırlık rejimine göre olaysız sağkalım



Şekil 1c. OKHN öncesi tam yanıt ulaşmamış hastalarda uygulanan hazırlik rejimine göre olaysız sağkalım



OKHN öncesi yanıt düzeyine göre olaysız sağkalım



Şekil 1a. Uygulanan hazırlik rejimine göre toplam sağkalım

Tablo 1.

Özellik	Mel140	Mel200
Hasta sayısı (n)	26	130
Yaş (yıl, ortalama)	58.5	56
Karnofsky skoru (ortalama)	90	100
GFR (MDRD - ortalama)	70.5	110.1
Evre 4-5 KBY hasta oranı	%42.3	0
Takip süresi (ortalama - ay)	51.5	57.5
Nötrofil engraftman günü (ortalama)	10	10
Trombosit engraftman günü (ortalama)	11	10
Yatış süresi (gün - ortalama)	21	19
İlk 30 gün mortalite	0	0
İdame tedavi alan hasta oranı	%11.5	%18.3
ÇIKY veya TY ile OKHN'ye giren hasta oranı	%79.2	%76.6

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyoloji

SS-55

Referans Numarası: 607

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

Ömer Vural Kaya¹, Emine Ayça Nalbantoğlu¹, Elif Birtaş Ateşoğlu², Hakan Kalyon², Taner Tan², Şirin Zelal Şahin Tırnova¹, Emre Osmanbaşıoğlu², Ümit Barbaros Üre², Olga Meltem Akay², Burhan Ferhanoglu²

¹Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı

²Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı

Giriş: Folliküler lenfoma (FL) ikinci en sık görülen Non-Hodgkin lenfoma tipidir. İlimli seyirli NHL içinde ise en sık görülen lenfomadır. Germinal merkez B hücrelerinden köken alır. FL biyolojik heterojenlik klinikte karşımıza çıkar ve yıllarca "izle ve bekle" yaklaşımıyla takip ettiğimiz hastalardan, agresif bir seyir gösteren diffüz büyük B hücreli lenfomaya dönüşebilen klinik yelpazede olabilir. Tedavi gerektiğinde ise, sıklıkla CD20'ye karşı monoklonal bir antikorlu içeren kemoterapiler sıklıkla kullanılır. Bu rejimler ile 10 yılda yaklaşık %80'lik bir hayatta kalma sağlanır. Klinik, biyolojik ve genetik parametrelere dayalı çeşitli prognostik indeksler geliştirilmiştir, en güçlü prognostik faktör ise tedaviye başlandıktan sonra (yani 24 ay içinde) erken bir nüksün ortaya çıkmasıdır (1). Morschhauser ve arkadaşlarının yayınladığı RELEVANCE çalışmasında daha önce tedavi almayan FL hastalarında Lenalidomid +Ritüksimab tedavisi ile 3-yıllık progresyonsuz sağkalım (PFS) %77 olarak elde edilmiş ve Lenalidomid+Ritüksimab tedavisinin kemoimmunoterapiden daha az başarılı olmadığı kanıtlanmıştır (2). Henüz FL'da ilk tedavi onayı olmayan bu tedavi protokolü COVID19 pandemi döneminde immünsüpresyon özelliği standart kemoimmunoterapilere göre daha düşük olması nedeniyle popüler hale gelmiş ve merkezimizde de kullanılmıştır. Çalışmamızda, merkezimizde FL tanısıyla ilk tedavi olarak Lenalidomid + Ritüksimab (R2) tedavisi alan hastaların sonuçlarını analiz etmeyi amaçladık.

Metod: Bu çalışmada, merkezimizde FL tanısı olan ve ilk tedavi olarak Lenalidomid + Ritüksimab uygulanan hastaların demografik verileri ve tedavi sonuçları retrospektif olarak analiz edilmiştir.

Sonuçlar: Eylül 2022 itibarı ile bekle- gör ile izlenen ve GELF kriterleri ortaya çıkan 4 hasta ve tanı konduğunda tedavi ihtiyacı olan 8 (toplam 12) FL hastasına ilk tedavi olarak Lenalidomid + Ritüksimab başlanmıştır. Medyan yaş 55'tür (31-79) ve hastaların %66'sı kadın hastadır. Hastaların %90'ı evre 3-4 ve grade 1-2 FL'dir. B semptomları ise hastaların yaklaşık %10'unda görülmüştür. FLIPI skoru %80 hastada orta-yüksektir. Medyan Ritüksimab + Lenalidomid kür sayısı 8.5'dir. (4-12) Tanıdan R2 tedavisi başlanana kadar geçen süre; medyan 1,64 (0,26-53,09) aydır. Medyan takip süresi 14,54 (8,64-57,69) aydır. %92 hastada analiz sırasında CR (tam yanıt) görülürken, sadece 1 hastada PR (parsiyel yanıt) elde edilmiştir. 1 yıllık takipte hiçbir hastada progresyon görülmemiştir ve OS (sağkalım) %100'dür.

Sonuç: İlimli seyirli bir non-Hodgkin lenfoma alt tipi olarak bilinen FL için sıklıkla "izle ve bekle" yaklaşımı yapılırken, tedavi endikasyonu olan hastalarda sıklıkla Ritüksimab temelli tedaviler kullanılır. Lenalidomid + Ritüksimab rejimi ile ilk tedavi olarak FL hastalarda yüksek yanıt

oranlarına ulaşılabilmektedir. 1 yıllık PFS %100 olması umut vaat edicidir ancak indolen seyri olan bu lenfoma alt-tipinde daha uzun takibe ihtiyaç vardır. COVID19 pandemi döneminde immünsüpresyonu azaltmak için iyi bir tercih olan bu tedavinin, çok merkezli ve daha yüksek sayıda hasta içeren çalışmalar sonucunda ortaya çıkacak gerçek yaşam verileri anlamlı olacaktır.

Anahtar kelimeler: Folliküler lenfoma, R2, Rituksimab, CD20 antikor, Lenalidomid, **Kaynaklar**

1- Williams Hematology, 10e 2- Harrison 21E, Chapter 108: NonHodgkin's Lymphoma 2-Morschhauser F, Fowler NH, Feugier P, et al. N Engl J Med. 2018;379(10):934-947.

Tablo 1. Hasta demografik özellikleri

Özellik	N:12 hasta
Yaş;medyan (aralık)	55,5 (31-79)
Cinsiyet; K/E	8/4
Evre Evre 1 Evre 3 Evre 4	1 (%8,3) 4 (%33,3) 7 (%58,3)
Grade Grade 1-2 Grade 3	10 (%83,3) 2 (%16,7)
B semptom (+)	1 (%8,3)
FLIPI skoru Düşük Orta Yüksek	2 (%18) 8 (%72) 1 (%9)
R2 tedavisi 1. basamak	12 (%100)
R2 kür sayısı;medyan (aralık)	8,5 (4-12)
Tanıdan R2 başlanana kadar geçen süre;medyan (aralık)	1,64 (0,26-53,09)
Takip; medyan (aralık)	14,54 (8,64-57,69)
Yanıt CR PR	11 (%91,7) 1 (%8,3)
1 yıllık OS	%100

■ Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

SS-56 Referans Numarası: 137

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

Zehra Akşit Bozkına¹, Boran Yavuz², Güner Hayri Özsan², Fatih Demirkan², İnci Alacacıoğlu²

¹Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

²Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı

Giriş ve Amaç: BCR-ABL negatif myeloproliferatif neoplaziler, kemik iliğinde myeloid serinin aşırı üretimi ile karakterizedir.En sık görülenleri Polisitemia Vera(PV), Esansiyel Trombositoz(ET) ve Primer Myelofibrozdur(PMF).Kliniğimizde takipli üç grup hastanın klinik, demografik, moleküler verilerinin ve sağkalım analizlerinin değerlendirilmesi amaçlandı.

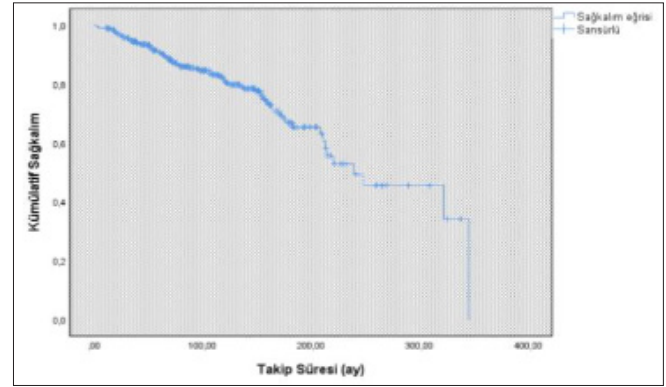
Materyal ve metod: Ocak 2012 ve Mayıs 2021 arasında 2016 WHO (World Health Organization) kriterlerine göre tanı konulan tek merkezli çalışmada ET'li 230, PV'li 104 ve PMF'li 29 hasta olmak üzere toplam 363 hasta verisi retrospektif olarak incelendi.

Bulgular: Olguların %54,3'ü erkek, %45,7'si kadındı.Yaşları 18 ile 93 arasında olup ortalama yaş 58 idi.Hastaların %63,4'ünü ET,%28,7'sini PV, %8 ini PMF hastaları oluşturuyordu.JAK-2 mutasyonu PV'li hastaların %85,1'inde, ET'li hastaların %65,4'ünde ve PMF'li hastaların %60'ında pozitif bulundu. Altı hastada exon 12 testi bakılabildi ve iki tanesinde pozitiflik mevcuttu. ET hastalarında CALR pozitiflik oranı %37,3, PMF hastalarında ise %33,3 saptandı.Tanıda tromboz, PV'li hastaların %18'i, ET'li hastaların %19,1'i ve PMF'li hastaların %10,3'ünde saptandı.Takibinde tromboembolik olay geçiren hasta oranı %20,7 idi.Trombozların %25,3'ünü arteriyel, %11,5'ini venöz tromboz oluşturuyordu.Toplamda %4 atipik trombozlar (retinal ven-arter trombozu, serebral ven trombozu, üst ekstremité arteriyel-venöz tromboz, budd chiari,mezenter arter embolisi gibi) saptandı.Tanı anında kanama bulgusu mevcut olan yalnız üç hastamız olduğu görüldü. ET tanılı bu hastaların kliniklerinin hemorajik SVO,diş eti kanaması ve üst gis kanama ile prezente olduğu tespit edildi.Hastaların %9,6'sında eşlik eden sekonder maligniteler saptandı.Yapılan analizde %8,2 oranında tanı anında konstitüsyonel semptomlar saptanmıştı.Hastaların %56,5'sinde hipertansiyon, %19,8'inde diabetes mellitus ve %14'ünde koroner arter hastalığı öyküsü tespit edildi.Tromboz olan grupta yaş medyan değeri 62 (IQR=21), olmayan grupta 55(IQR=22) olup iki grup arasında anlamlı

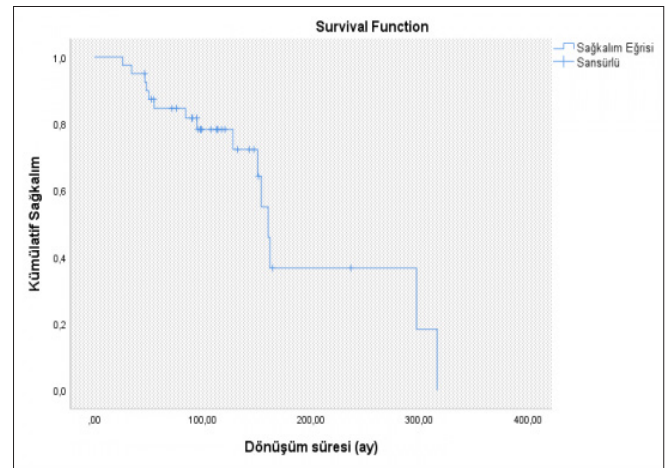
farklılık mevcuttu ($p<0,001$).ET hastaları içinde trombozu olan 80 hastanın JAK2 pozitiflik sayısı 59 (%75,6),olmayan hastaların JAK2 pozitiflik sayısı 89 (%60,1) olup gruplar arasında anlamlı farklılık meydana gelmişti ($p=0,02$).Üç yüz yirmi hasta (%88,2) sitoredüktif tedavi almıştı.En sık kullanılan ilaç hidroksiüre (%85,7) idi.Tüm hastalara antiplatelet tedavi olarak asetilsalisilik asit tanı anında başlanmıştı.Sadece antiplatelet tedavi ile izlem tüm hastaların %11,5'ini oluşturdu.Anagrelid tedavisi alan tüm hastaların %21,2'si, PV hastalarının %4,8'i, ET hastalarının %31,3'ü olarak analiz edildi.Ruksolitinib tedavisi alan PMF hastalarının %51,7'sini oluşturdu. Lösemik ve fibrotik transformasyon oranı %1,6 ve %14,5 idi.Tromboz riski oluşturan anlamlı iki risk faktörü yaş ($p<0,001$) ve JAK2V617F ($p=0,002$) saptandı.10 yıllık sağkalım PV'de %90,3, ET'de %86 ve PMF hastalarında %58,6 idi.Tüm hastaların ortalama genel sağkalım süresi (OS) 239,4 ay (min. 0,92-max. 345,4) olarak izlenmiştir.%78,2 hasta hayatta kalmıştır. Sağkalım üzerine çoklu regresyon analizinde prognostik göstergelerden >65 yaş, anemi varlığı,tromboz öyküsü ve mutasyon analiz farklılığının anlamlı etkisi saptandı.Başlangıçta miyelofibrozu olmayıp ($n=275$) bizde olan takip sürecinde kemik iliğinde miyelofibrozu bulguları saptanan hasta sayısı 40 (%14,5)saptanmıştı.Takibimizde başlangıçta miyelofibrozu olmayan hastaların ortalama dönüşüm süresi 160,4 ay saptanmıştı.Takibimizde miyelofibroza ilerleyen hastaların dönüşüm sonrası ortalama sağkalımı (OS) 92,7 ay (min.71,6-max.113,7) saptanmıştı.

Sonuç: Olguların demografik özellikleri diğer çalışmalara benzerdi. JAK2V617F mutasyon oranı literatür ile uyumludur.Yaş ve JAK2V617F mutasyon varlığı tromboembolik süreçler için önemli risk faktörleridir. Komplikasyonları önlemek amacı ile en sık kullanılan sitoredüktif tedavi günümüzde yerini koruyan hidroksiüredir.

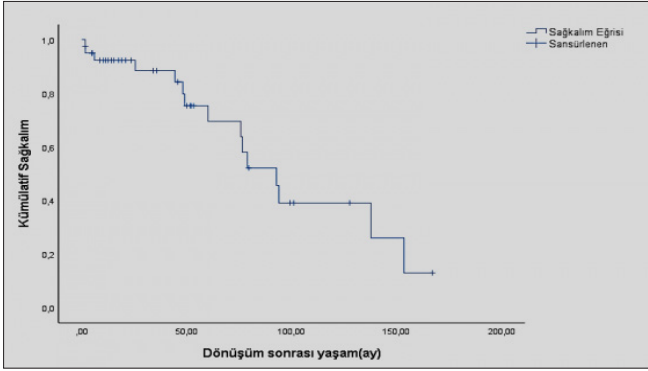
Anahtar kelimeler: Kronik miyeloproliferatif hastalıklar, tromboz, sağkalım



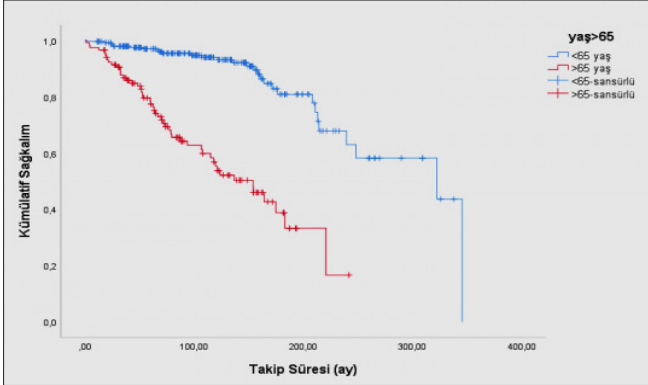
Şekil 1. Tüm hastaların genel sağkalımı



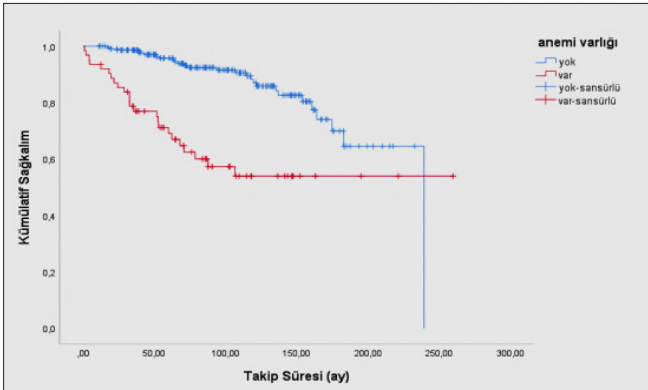
Şekil 2. Takibimizde başlangıçta miyelofibrozu olmayan hastaların ortalama dönüşüm süresi



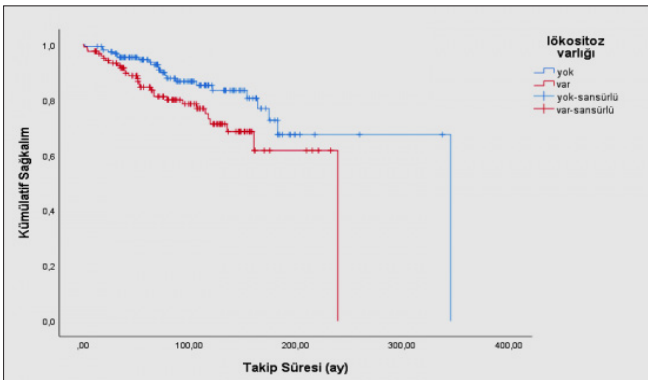
Şekil 3. Takibimizde miyelo-fibroze dönüş hastaların dönüşüm sonrası ortalama sağkalımı



Şekil 4. >65 yaş üstü olmanın sağkalım üzerine etkisi



Şekil 5. Aneminin sağkalım üzerine etkisi



Şekil 6. Lökositoz varlığının sağkalım üzerine etkisi

Tablo 1. Demografik ve Klinik Özellikler, Laboratuvar Parametreleri

Değişkenler	MPN	PV	ET	PMF
Sayı,n	363	104	230	29
Demografik Özellikler				
Yaş,medyan,(IQR)	58(23)	55(22)	58(25)	59(21)
Kadın/Erkek	166/197	35/69	118/112	13/16
Klinik Özellikler				
Aile hikayesi yok/eksik veri	%15,1/%84,8	%11,5/%88,4	%16,5/%83,4	%17,2/%82,7
Tanı anı tromboz var/yok	%18,1/%81,8	%18,2/%81,7	%19,1/%80,8	%10,3/%89,6
Takibinde tromboz var/yok	%20,6/%79,3	%28,8/%71,1	%18,2/%81,7	%10,3/%89,6
Arteriyel tromboz var/yok	%25,3/%74,6	%28,8/%71,1	%25,2/%74,7	%13,7/%86,2
Venöz tromboz	%11,5/%88,4	%12,5/%87,5	%11,7/%88,2	%6,8/%93,1
Arteriyel+venöz tromboz	%3,8	%3,8	%4,3	0
Tanı anı kanama	3	0	3	0
Konstitüsyonel semptom var/yok/eksik veri	%7,4/%82,9/%9,6	%3,8/%92,3/%3,8	%5,6/%85,2/%9,1	%34,4/%31/%34,4
Kasım var/yok/eksik veri	%21,4/%71/%7,4	%39,4/%55,7/%4,8	%14,7/%77,8/%7,3	%34,4/%31/%34,4
Sekonder malignite var/yok	%9,6/%90,3	%11,5/%88,4	%9,1/%90,8	%6,8/%93,1
Splenomegali var/yok/eksik veri	%43,5/%46,8/%9,6	%45,1/%43,2/%11,5	%37,3/%53,4/%9,1	%86,2/%6,8/%6,8
Hepatomegali var/yok/eksik veri	%33,8/%56,1/%9,9	%40,3/%47,1/%12,5	%28,2/%62,6/%9,1	%55,1/%37,9/%6,8
Hipertansiyon var/yok	%56,4/%43,6	%57,6/%42,3	%58,6/%41,3	%34,4/%65,5
Diyabet var/yok	%19,8/%80,1	%21,1/%78,8	%17,8/%82,1	%31/%69
SVO var/yok	%11,2/%88,7	%14,4/%85,5	%10,4/%89,5	%6,8/%93,1
Sigara tüketimi var/yok/eksik veri	%22,5/%40,7/%36,6	%27,8/%42,3/%29,8	%21,7/%40/%38,2	%10,3/%41,3/%48,2
Mutasyon Analizleri				
JAK2 Pozitif/negatif/eksik veri	%68,5/%28,3/%3	%82,6/%14,4/%2,8	%64,3/%33,9/%1,7	%51,7/%34,4/%13,7
PL W515K Pozitif/W515L pozitif/negatif/eksik veri	%1,1/%0,8/%31,4/%66,6	0/0/%21,1/%78,8	%1,3/%1,3/%35,6/%61,7	%3,4/0/%34,4/%62
CALR Tip1/Tip 2/Minör/negatif/eksik veri	%3,5/%3,8/%0,2/%17/%74,9	0/0/0/%14,4/%85,5	%4,7/%5,6/%0,4/%18,2/%70,8	%6,8/%3,4/0/%20,6/%68,9

Tablo 2. Mutasyon analizlerinin genel hasta dağılımı

	JAK2 n=226	CALR n=67	MPL n=88	TRİPLE NEGATİF
	Pozitif(n) %	Pozitif(n) %	Pozitif(n) %	n=196 %
ET n=230	148 %65,4	25 %37,3	6 %6,8	21 %10,7
	JAK2 n=101	CALR n=15	MPL n=22	
	Pozitif(n) %	Pozitif(n) %	Pozitif(n) %	n=90 %
PV n=104	86 %85,1	0	0	4 %4,4
	JAK2 n=25	CALR n=9	MPL n=11	
	Pozitif(n) %	Pozitif(n) %	Pozitif(n) %	n=21 %
PMF n=29	15 %60	3 %33,3	1 %9	3 %14,3

Tablo 3. Tüm hastaların tedavi analizleri

	MPN	PV	ET	PMF
	%	%	%	%
Sitoredüktif Tedavi Alan				
Hidroksiüre	85,7	82,7	86,5	89,7
Anagrelid	21,2	4,8	31,3	0
Peg-IFN alfa2a	13,2	11,5	14,3	10,3
Ruksolitinib	13,5	10,6	10	51,7
Danazol	1,1	1	0	10,3
Talidomid	1,7	0	1	13,8
Lenalidomid	n=1	0	0	n=1
EPO	0,6			0,6
Eltrombopag	n=1	0	n=1	0
Oksimetalon	n=1	0	0	n=1
Sadece Antiplatelet tedavi	11,5	17,3	10	3,4
IPSET Risk skorlaması				
Düşük	23,7	12,1	27,5	30,8
Orta	14,7	9,9	16,6	15,4
Yüksek	61,6	78	55,9	53,8
IPSS Skorlaması				
Düşük				16,6
Orta-1				38,8
Orta-2				22,2
Yüksek				22,2

■ Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları

SS-57

Referans Numarası: 222

BETA TALASEMİ DE HB F DÜZENLEYİCİ TEK NÜKLEOTİD POLİMORFİZMLERİDuran Canatan¹, Abdullah Çim¹, Emel Altunsoy¹, Gözde Güvercin Aydemir¹¹Antalya Genetik Hastalıklar Değerlendirme Merkezi – Antalya

Giriş ve amaç: Beta talasemi, Hemoglobin Beta geninde (HBB) oluşan üç yüz farklı mutasyon sonucu, moleküler olarak β^{++} , β^+ ve β^0 tiplerinde, klinik olarak ise, sessiz taşıyıcı (ST), taşıyıcı (TT), transfüzyona bağımlı olmayan talasemi (TBOT) ve transfüzyona bağımlı olan talasemi (TBT) olarak geniş bir yelpaze içinde seyreder.

Fetal hemoglobin (HbF) hemoglobinopatilerin fenotipinin ana modülatörüdür. HbF, hamileliğin yaklaşık altı haftasından itibaren fetüste üretilir ve doğuma kadar toplam hemoglobin içeriğinin %98'ini oluşturur. HbF, 2 alfa ve 2 gama globinden oluşur ve Glisin ve Alaninden oluşan gama globulin zincirleri ile iki tipe ayrılır. Hemoglobin Gama (HBG) geninin reaktivasyonu veya aşırı ekspresyonu nedeniyle artan HbF seviyeleri özellikle talasemi de aneminin şiddetini hafifletir. HbF düzeyi yüksek olan hastalarda, hastalığın mortalite ve morbidite riski azalır.

HbF üretiminin moleküler düzenleyicileri ile, Hidroksiüre gibi ilaçlar arasında önemli ilişkiler yayınlanmıştır. HbF'nin ekspresyonunda en önemli üç lokus; 11p15.4'te HBG2, 2p16.1'de BCL11A ve 6q23.3'te HBS1L-MYB intergenik bölgedir. Bu lokuslarda tek nükleotid polimorfizmleri (TNP'ler) HbF üretimini etkilemektedir.

HbF indükleyicilerden ve geliştirilen tedavilerden yararlanmak için hastaların tüm gen profillerinin saptanması gerekir. Merkezimize başvuran hastaların alfa ve beta genleri yanında, modifiyer genlerdeki beş önemli TNP'yi çalışarak, HbF indükleyici tedaviler ve diğer gen ve hücrel tedavi yöntemlerinden yararlanma durumlarını araştırmak amacı ile bu çalışmayı planladık.

Olgular ve Yöntem: Çalışmamızda, yaşları 1-44 yıl (Ort±SD: 14.52± 30.40) arasında değişen, on iki erkek, on üç kadın toplam yirmi beş olgu çalışmaya alındı. Olguların dokuzu TBT, on dördü TBOT, ikisi S+beta talasemi tanısı almıştı.

Yöntem olarak, her hastadan 5 cc EDTA'lı kan örneği alındı. DNA izolasyonu yapıldı, Beta Thal Modifier Strip Assay (Vienna Lab) kiti kullanılarak, TNP'lere bakıldı. Beta modifiyer genlerde incelenen TNP'ler: HBG2:g-158(C>T), BCL11A: rs1427407 (G>T), BCL11A: rs10189857 (A>G), HBS1L-MYB: rs28384513 (A>C) ve HBS1L-MYB: rs9399137 (T>C) idi.

Sonuçlar: Yirmi beş olguda, 34 heterozigot ve 9 homozigot olmak üzere toplan 43 TNP saptandı.(Tablo1) Polimorfizmlerin dağılımına baktığımızda; HBG2:g-158(C>T), bir olguda homozigot (%2.3), BCL11A: rs1427407 (G>T) on iki olguda heterozigot (%27.9), BCL11A:rs10189857 (A>G) beş olguda homozigot (%11.6), dokuz olguda heterozigot(%20.9), HBS1L-MYB: rs28384513 (A>C) üç olguda homozigot (%7) altı olguda heterozigot (%14) ve HBS1L-MYB: rs9399137 (T>C) yedi olguda heterozigot (%16.2) bulundu. TNP'lerin olgulara göre dağılımı Tablo 2 de özetlenmiştir. On dört TBOT olgusunda 27 (%62.8), dokuz TBT olgusunda 13 (%30.2) ve iki S+Beta talasemi olgusunda üç (%7) TNP bulundu.

Tartışma ve sonuç: Beta talaseminin moleküler tanısında, β -talasemi mutasyon yanında alfa talasemi mutasyonu ve beta modifiyer genlerin, bakılması önemlidir. HbF yapısını indükleyen en az üç majör gene, HBG2, BCL11A ve HBS1L-MYB, ait TNP lerin β -talasemili hastalarda HbF varyasyonundan %20-50 arasında sorumlu olduğu yayınlanmıştır. Çalışmamızda 25 olgumuzda, BCL11A gen bölgesinde %48.8 heterozigot ve %11.7 homozigot olarak en sık, ikinci sıklıkta HBS1L-MYB gen bölgesinde %30.2 Heterozigot ve %7 homozigot ve HBG2:g-158 geninde %2.3 homozigot TNP saptadık.

Talasemi hastalarının klinik fenotipini erken bir aşamada tanımlamak hastalığın etkin yönetimi için önemlidir. Bunun için β -talasemili her hastanın ayrıntılı moleküler tanısının konması, alfa ve beta gen analizleri yanında beta genini etkileyen değiştirici genlerin bakılması önerilmektedir.

Anahtar kelimeler: Beta Talasemi, Hb F, Tek nükleotid polimorfizmler

Kaynaklar

1. Mohammad STN, Ibrahım S, Ab Rahman WS et al. Single Nucleotide Polymorphisms in XMN1-HBG2, HBS1L- MYB, and BCL11A and Their Relation to High Fetal Hemoglobin Levels That Alleviate Anemia. *Diagnostics* (Basel). 2022 Jun 2;12(6):1374. doi: 10.3390/diagnostics12061374.

2. Hariharan P, Gorivale M, Sawant P, et al. Significance of genetic modifiers of hemoglobinopathies leading towards precision medicine. *Sci Rep*. 2021 Oct 22;11(1):20906. doi: 10.1038/s41598-021-00169-x.
3. Jiang F, Li J, Zhou JY et al.Regulatory Single Nucleotide Polymorphism rs368698783 (G>A): a Genetic Modifier of Hb F Production Only under Erythropoietic Stress Characteristic for β -Globin Chain Deficiency? *Hemoglobin*. 2019 Jan;43(1):73-75. doi: 10.1080/03630269.2019.1588130. Epub 2019 May 20.
4. Lai Y, Chen Y, Chen B et al. Genetic Variants at BCL11A and HBS1L-MYB loci Influence Hb F Levels in Chinese Zhuang β -Thalassemia Intermedia Patients. *Hemoglobin*. 2016 Nov;40(6):405-410. doi: 10.1080/03630269.2016.1253586.
5. Keyhani E, Vesiehsari MJ, Kakroodi ST, et al. The Impact of Xmn1-HBG2, BCL11A and HBS1L-MYB Single Nucleotide Polymorphisms on Hb F Variation of Hematologically Normal Iranian Individuals. *Hemoglobin*. 2016 Jun;40(3):198-201. doi: 10.3109/03630269.2016.1160920

Tablo 1. Tek nükleotid polimorfizm dağılımı (n:43)

Tek nükleotid polimorfizmi (n:43)	Heterozigot n %	Homozigot n %
HBG2:g-158(C>T)	0 0	1 2,3
BCL11A:rs1427407 (G>T)	12 27,9	0 0
BBCL11A:rs10189857 (A>G)	9 20,9	5 11,7
HBS1L-MYB:rs28384513 (A>C)	6 14	3 7,0
HBS1L-MYB: rs9399137 (T>C)	7 16,2	0 0
Toplam	34 79	9 21

Tablo 2. Hastalarda tek nükleotid polimorfizm dağılımı (n:25)

Tek nükleotid polimorfizmi (n:43)	TBOT n %	TBT n %	S+BETA TALASEMİ n %
HBG2:g-158(C>T)	1 2,3	0 0	0 0
BCL11A:rs1427407 (G>T)	8 18,6	3 7,0	1 2,3
BCL11A:rs10189857 (A>G)	7 16,2	6 14,0	1 2,3
HBS1L-MYB:rs28384513 (A>C)	5 11,7	3 7,0	1 2,3
HBS1L-MYB: rs9399137 (T>C)	6 14	1 2,3	0 0
Toplam	27 62,8	13 30,3	3 6,9

■ Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları

SS-58

Referans Numarası: 396

KALITSAL HEMOLİTİK ANEMİ HASTALARINDA TÜM EKZOM DİZİ ANALİZİYLE GENETİK TANININ ARAŞTIRILMASIEsra Işık¹, Tahir Atik¹, Zeynep Karakaş², Nazan Sarper³, Nihal Karadaş¹, Deniz Tuğcu², Mustafa Bilici², Yeşim Aydınok¹, Ferda Özknay¹¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi²İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi³Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi

Giriş: Kalıtsal hemolitik anemiler (KHA) eritrosit yapımında veya yapısında görevli proteinleri kodlayan genlerdeki mutasyonlardan kaynaklanan bir grup heterojen genetik hastalıktır. Klinik bulgular ve konvansiyonel laboratuvar tetkikleri ile altta yatan özgül moleküler etiyolojiyi belirlemek her zaman mümkün değildir. Yeni nesil dizi analizi (NGS), kalıtsal hemolitik anemilerin tanısında önemli avantajlar sağlar. Özellikle nadir tiplerden sorumlu olan genetik defektlerin ortaya konulabilmesi için geniş kapsamlı moleküler çalışmaların yapılması gerekmektedir. Bu çalışmanın amacı, talasemi dışındaki nadir görülen KHA'larda sorumlu moleküler etiyolojiyi belirlemektir.

Yöntem: Bu çalışmaya, KHA tanısı ile takip edilen ancak konvansiyonel yöntemlerle tanı konulamamış olan ve aynı ailede birden fazla etkilenmiş birey ve/veya akraba evliliği olan altı aileden 13 olgu alındı. Bu çalışmadan önce, etkilenmiş bireyler KHA'dan sorumlu 61 geni içeren bir NGS paneli ile değerlendirilmişlerdi, ancak moleküler etiyoloji belirlenememişti. Altı aileden dokuz olgu tüm ekzom sekanslama (WES) ile analiz edildi. Bu çalışma Ege Üniversitesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu (20-6.1T/42) tarafından onaylandı.

Bulgular: Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Genetik Hastalıkları Bilim Dalı'nda NGS paneli ile değerlendirilmiş olup moleküler tanı konulamayan olgulardan tam kan sayımı ve hemoglobin elektroforezi veya HPLC ile talasemi dışlanan altı aile seçildi (Şekil 1). Tüm ekzom dizi analizi sonucunda beş ailede kalıtsal hemolitik anemiden sorumlu olduğu bilinen iki gende (*HBB* ve *PKLR*) üç farklı varyant saptandı. Aile 1 ve 4'te, WES

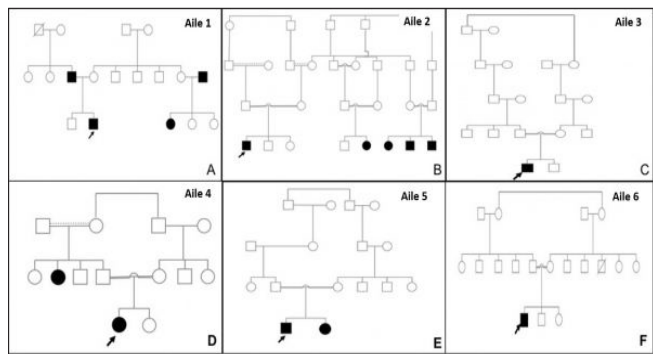
temelli CNV analizi ile *PKLR* geninde c. 1437-?_1618+?del varyantı belirlendi. Long-range PCR yöntemi ile etkilenmiş olguların varyantı homozigot ve ebeveynlerin de heterozigot olarak taşıdığı gösterildi (Şekil 2). Aile 2'de, proband ve etkilenmiş babasında, *HBB* geninde unstabil hemoglobin oluşumuna yol açan heterozigot c.415G>C varyantı saptandı. WES analizi sonucunda "Hb Brockton" varyantının saptanması üzerine her iki olguda taze alınan örnekler üzerinde HPLC tekrarlandı. HPLC sistemde kısa programda ayırmayan ancak varyant programda proband ve baba için sırasıyla %15,3 ve %15,1 konsantrasyonda HbA'dan hafifçe daha hızlı varyant Hb belirlendi (Şekil 3). Aile 3 ve 5'te *PKLR* geninde c.1516G>A (Val506Ile) varyantı (rs8177988) etkilenmiş bireylerde homozigot olarak bulundu. Bu varyant daha önce GnomAD veritabanında 0,00436 sıklığında bildirilmiş olup, ClinVar veritabanına benign olarak kaydedilmişti. Ancak c.1516G>A varyantı her iki ailede de hastalık ile uyumlu segrege oldu ve bu ailelerde hemolitik anemiden sorumlu olabilecek başka aday gen bulunamadı. In-house veri tabanımız yeniden değerlendirildiğinde, *PKLR* c.1516G>A varyantının minör allel sıklığının yüksek (%2,4) olduğu ve bu varyantı homozigot olarak taşıyan tüm vakaların KHA fenotipine sahip olduğu görüldü. Moleküler analiz sonrası hastaların pirüvat kinaz enzim aktivitesi spektrofotometrik yöntem kullanılarak ölçüldü ve enzim aktivitesi artmış olarak bulundu. Literatürde, *PKLR* defektlerinde pirüvat kinaz enzim aktivitesinin artmış olarak saptanabileceği bildirilmiştir. *PKLR* c.1516G>A varyantının patojenik olduğu ve iki ailemizde hemolizin olası nedeni olabileceği düşünüldü. Aile 6'da ise moleküler etiyoloji belirlenemedi.

Sonuç: Bu çalışmada WES, konvansiyonel laboratuvar analizleri ve NGS paneli ile tanı konulamamış olan nadir KHA'lı hastalarında, moleküler etiyolojinin belirlenmesini sağlamıştır. Globin genlerinin ve kopya sayısı değişikliklerinin analizi moleküler tanı başarısını artırmıştır. *PKLR* c.1516G>A varyantının Türkiye'de kurucu etki nedeniyle ortaya çıkmış patojenik varyant olduğu düşünülmüştür. Ancak varyant ile hemolitik anemi arasındaki ilişkiyi kanıtlamak için ileri fonksiyonel analizlerin yapılması gereklidir.

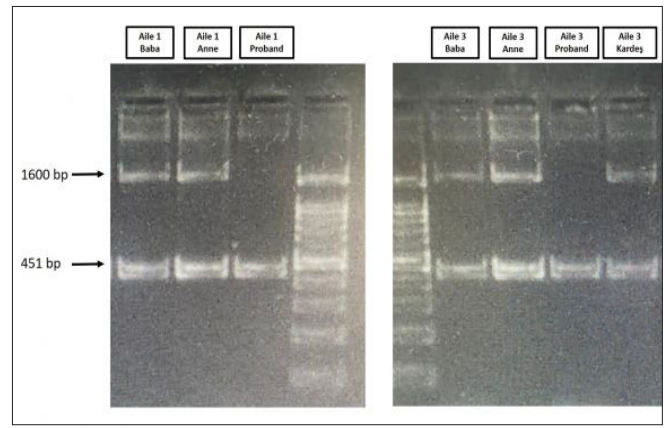
Anahtar kelimeler: Kalıtsal hemolitik anemi, tüm ekzom sekanslama, *PKLR*, *HBB*, genotip- fenotip ilişkisi

Kaynaklar

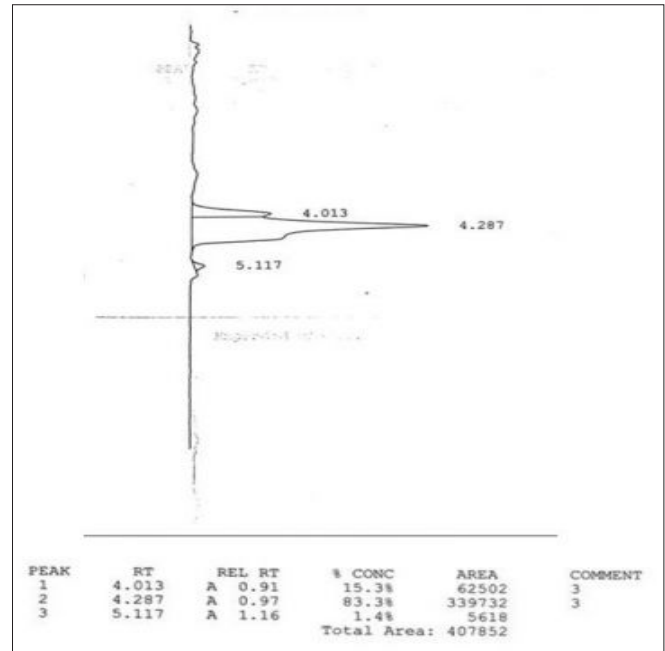
- Agarwal, A. M., et al, Br J Haematol 2016; 174(5): 806-814.
 Fermo, E., et al, Front Physiol 2021; 12: 684569.
 Jamwal, M., et al, J Mol Diagn 2020; 22(4): 579-590.
 Kim, Y., et al, Blood Res 2017; 52(2): 84-94.
 Moo-Penn, W. F., et al, Biochemistry 1988; 27(20): 7614-7619.
 Negri Arjona, S., et al, Hemoglobin 1992; 16(6): 511-514.
 Roy, N. B., et al, Br J Haematol 2016; 175(2): 318-330.
 Russo, R., et al, Haematologica 2016; 101(5): 515-517.
 Russo, R., et al, Am J Hematol 2018; 93(5): 672-682.
 Tsoi, W. C., et al, Hemoglobin 1998; 22(4): 397-400.
 Ulukutlu, L., et al, Hemoglobin 1989; 13(5): 509-513.



Şekil 1. Ailelere ait aile ağaçları



Şekil 2. Aile 1 ve Aile 4'te *PKLR* geni 11. ekzon delesyonunu gösteren long-range PCR görüntüsü



Şekil 3. Olgu 6'da varyant hemoglobini gösteren HPLC

■ Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları

SS-59

Referans Numarası: 454

YENİ NESİL DİZİLEME ANALİZİ İLE KALITSAL HEMOLİTİK ANEMİ TANISI

Zeliha Güzelküçük¹, Turan Bayhan¹, Ahmet Cevdet Ceylan², Dilek Gürlek Gökçebay¹, Namık Yaşar Özbek¹, Neşe Yarah¹

¹Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Hematoloji Onkoloji Bölümü

²Ankara Şehir Hastanesi, Tıbbi Genetik Bölümü

Giriş: Konjenital hemolitik anemiler eritrosit membranı, metabolizması, yapısı veya üretimindeki değişikliklerin neden olduğu heterojen ve nadir görülen bozukluklardır. Klinik ve laboratuvar bulguların çoğu ortak olması ve kimi hastaların tanı öncesi transfüze edilmesi veya spesifik tanısal testlerinin olmaması nedeniyle zaman zaman tanı zorluğu yaşanmaktadır. Patogenezinde çok geniş bir dağılım gösteren genetik anormallikler sorumlu olabilmektedir. Genetik incelemelerin etkin bir şekilde kullanımı ile bu hastalarda tanıya ulaşmak mümkün olabilmektedir.

Amaç: Kalıtsal hemolitik anemi düşünülen ve kalıtsal hemolitik anemi yeni nesil dizileme analizi paneli çalışılan hastaların sonuçları değerlendirilmiştir.

Yöntem: Kalıtsal hemolitik anemi paneli kapsamında 53 geni kodlayan ekzonları kapsayan primerler kullanılarak ilgili bölgelere yeni nesil dizileme yöntemi uygulanarak araştırılmıştır. Gen panelleri 4 ayrı bölüme ayrılmıştır. Panel 1: CDAN1, C15ORF41, SEC23B, KIF23, KLF1, ALAS2, HSPA9, SLC25A38, SLC19A2, YARS2, PUS1, TRNT1, ABCB7; Panel 2: GATA1,

LPIN2, GLUT1, ATP11C, SPTB, SPTA1, SLC4A1, EPB42, EPB41, GYPC, PIEZO1, KCNN4; Panel 3: RHAG, ABCB6, ABCG5, ABCG8, XK, COL4A1, G6PD, PKLR, ENO1, AK1, ALDOA, GPI, NT5C3A; panel 4: GCLC, GPX1, GSR, GSS, HK1, BPGM, PGK1, TP11, HBB, HBA1, HBA2, HBD, HBG1, HBG2, ANK1 gen bölgelerini içermektedir. Daha önce bildirilmeyen veya patojenitesi net olmayan sonuçlar klinik ve laboratuvar bulgular ile değerlendirilmiştir.

Sonuçlar: Toplam 32 çocuk hastanın sonuçları değerlendirildi. 32 hastanın yedisinde herhangi bir patoloji saptanmadı. 32 hastanın 25'ünde (%78.1) ise farklı genetik anormallik saptanmış olup 16 hastaya herediter sferositoz (HS), 3 hastaya kongenital diseritropoietik anemi (CDA), 2 hastaya fitosterolemi, 1 hastaya pürivat kinaz (PK) eksikliği, 1 hastaya pirimidin 5'nükleotidaz eksikliği, 1 hastaya trioz fosfat izomeraz eksikliği tanısı konuldu. Klinik ve laboratuvar bulguları ile ön tanı ile genetik inceleme sonrası ulaşılan kesin tanı 10 hastada uyumluken, 5 hastada diğer testler ile konulan tanının değiştiği görüldü. Tablo 1'de hastaların klinik ve laboratuvar bulguları görülmektedir.

Tartışma: Kalıtsal hemolitik anemili hastaların doğru tanı alması tedavi yaklaşımlarının belirlenmesi ve ailelere genetik danışma verilmesi açısından büyük önem taşımaktadır. Klinik bulgular, hastalıklara spesifik tanısal testleri içeren laboratuvar bulgularla tanı konulamayan hastaların çoğunda yeni nesil dizileme analizi ile tanıya ulaşmak mümkün olabilmektedir. Hastalarımızın çoğunluğunda kalıtsal hemolitik anemi ile ilişkili olabilecek mutasyonlar saptanmıştır. Bu sonuç ile tanı karışıklığı olan kalıtsal hemolitik anemili hastalarda kapsamlı genetik incelemelerin fayda sağlayacağı söylenebilir.

Anahtar kelimeler: yeni nesil dizileme analizi, kalıtsal, hemolitik anemi

Tablo 1. Hastaların klinik, ön tanı ve genetik analiz sonuçları

Sıra No	Yaş	Cinsiyet	Klinik	Düzenli Transfüzyon	İlk Tanı	Son Tanı	Mutasyon
1	11	E	SM	-	HS	HS	ANK1
2	8	K	HSM	Bağımlı	KNSHA	Fitosterolemi	ABCG5
3	14	E	HSM	-	HS	HS	SPTB, SPTA1
4	20	K	HSM	Bağımlı	KNSHA	-	Panel normal
5	20	K	SM	-	KNSHA	-	Panel normal
6	18	E	SM	-	Metabolik hastalık?	-	ALDOAKIF23
7	10	E	-	-	KNSHA	CDA	KLF
8	12	K	-	-	HE	-	Panel normal
9	16	E	SM	-	HS	CDA	SEC23
10	10	K	SM	-	HS	HS	SPTB
11	4	K	HSM	-	HS	HS	SLC4A1
12	16	K	HSM	Bağımlı	CDA	HS	ANK1
13	15	K	HSM	Bağımlı	HS	HS	ANK1
14	10	E	HSM	Bağımlı	Sideroblastik anemi	Sideroblastik anemi	SLC25A38
15	13	E	SM	-	KNSHA	Fitosterolemi	ABCG5
16	9	K	SM	-	KNSHA	HS	SPTB
17	11	E	SM	Bağımlı	PK eksikliği	TP1 eksikliği	TPH1
18	12	K	SM	-	HS	5' nükleotidaz eksikliği	UMPH1
19	8	K	HSM	Bağımlı	PK eksikliği	CDA	C10RF41
20	1	E	-	-	HS	HS	SLC4A1
21	12	E	SM	-	HS	HS	SLC4A1
22	13	E	SM	-	KNSHA	HS	ANK1
23	1	E	-	-	KNSHA	-	Panel normal
24	12	E	HSM	-	HS	HS	ANK1, EPB42
25	2	E	-	-	KNSHA	-	Panel normal
26	1	K	-	-	KNSHA	HS	SPTB
27	14	K	HSM	Bağımlı	HS	HS	SPTB, ANK1
28	12	K	HSM	Bağımlı	KNSHA	HS	SPTB, ANK1
29	14	K	HSM	Bağımlı	KNSHA	-	Panel normal
30	16	K	HSM	Bağımlı	KNSHA	PK eksikliği	PKLR
31	15	K	SM	-	KNSHA	-	Panel normal
32	15	K	SM	-	KNSHA	HS	SPTB

*SM: splenomegali, HSM: hepatosplenomegali, HS: herediter sferositoz, PK: Pürivat kinaz, CDA: kongenital diseritropoietik anemi, KNSHA: kalıtsal non sferositik hemolitik anemi

(açık kaynak) ve ön-eğitilmiş modeldir. Tensorflow-keras kütüphanesinde bulunmakta ve ücretsiz indirilebilmektedir. Resim sınıflarını ayırt etmede kullanılmaktadır. Accuracy doğruya doğru demeyi anlatmakta ve 1 e yakın oldukça değerli ve loss, taraf tutmayı (bias) anlatır ve sıfıra ne kadar yakın ise o kadar iyidir. Biz bu çalışmada, akut lenfoblastik lösemi (ALL) hücrelerinin hematogonlardan ayırt edilmesi için derin öğrenme/yapay zeka modeli geliştirilmesi ile morfolojik değerlendirmede makine öğreniminin önemini hematologların dikkatine getirmek istedik.

Yöntem: Python programlama dili kullanıldı. Imagenet ile ön eğitilmiş VGG19 CNN modeli, keras kütüphanesinden indirildi ve iki kademeli transfer öğrenme uygulandı. Model, ALL hücrelerini ayırt etmesi için transfer öğrenmeye şöyle hazırlandı: Birinci kademe: Modelin, FCC tabakaları çıkarıldı ve geriye kalan tabakaların öğrenmesi donduruldu. Çıkarılan tabakaların yerine yeni öğrenebilir tabakalar(FCC tabakaları, layers) eklendi. ALL hücrelerini öğrenme ve öğrenmenin doğrulaması için açık kaynak C_NMC_2019 Dataset kullanıldı. Bu veri tabanında, öğrenme (training) klasöründe resim sayıları: ALL için 2397 resim ve hematogon için 1130 resim vardı. Doğrulama klasöründe resim sayıları: ALL için 2457 ve hematogon için 3.553 idi. Resim formatı bmp ve pixel 450*450 idi. Öğrenme klasörüne resim sayılarını artırmak amacıyla, resim artırma (augmentation) yöntemleri uygulandı. Modelin eğitiminde, parametreler, resim ön işleme (224*224 pixel*3; batch= 8, epoch =4, olarak ayarlandı. Model eğitildikten sonra modelin birinci sürüm ölçek (metrics) sonuçları: accuracy: 0,81 ve loss 0,45 olarak elde edildi. Modelin ikinci sürümünde, ince ayar denilen yöntem uygulandı ve eğitimi engellenmiş tabakalar eğitime açıldı. Modelin eğitiminde, parametreler, resim ön işleme (224*224 pixel*3; batch= 16, epoch =6) olarak ayarlandı. Adam optimizasyon yönteminin öğrenme katsayısı küçültüldü. Sonuçta ikinci sürümde, ölçekler başarılı bir seviyeye ulaştı: öğrenme setinde: accuracy=0,9107 ve loss 0,2238; doğrulama setinde: accuracy=0,8936 ve loss 0,2801 idi. İkinci sürümde başarılı bir model elde edildi.

Tartışma: Akut lenfoblastik lösemide lösemik blastlar ile normal lenfoblastlar (hematogon) birbirine çok benzemektedir. Bunların birbirinden morfolojik olarak ayırt edilmesi önemlidir ve özellikle ALL-L1 de zordur. Flowsitometri ayırt etmeyi, oldukça kolaylaştırmıştır. Fakat cihazın çok sınırlı yerlerde olması, erişim sınırlamaları yanında, cihazda çalışanların yorumlama yapmada yetersizlikleri önemli ve uygulamada aşılması zor sorundur. Günlük pratikte, çıktılar yapılan yetersiz ve yanlış yorumlar sürpriz bir şekilde ulaşılabilme zorluğundan daha öndedir.

Derin öğrenme modeli, hızlı değerlendirme yaptığından ve bilgisayar ve kamera dışında ek bir araç gerektirmediğinden yaygın kullanılabilme imkanına sahiptir. Makine öğrenimi ile sınıflama hematologlara yoğunluk sebebiyle fark edemediği blastların varlığını hatırlatma imkanı sebebiyle de en tecrübeli hematologlara bile önemli bir katkı vermeye adaydır. Makine öğrenimi modeli hematologların konuya katılmaları ile daha iyi ayırt etme sağlayacak şekilde gelişecektir.

Anahtar kelimeler: lösemi, blast, hematogon, makine öğrenimi, transfer learning, morfoloji, convolutional neural network, leukemia

■ Hematolojik Malignitelere Sitogenetik ve Moleküler Biyoloji / İmmunofenotipleme

SS-60

Referans Numarası: 204

AKUT LENFBLASTİK LÖSEMİ HÜCRELERİNİN HEMATOĞONLARDAN AYIRT EDİLMESİ İÇİN VGG19 İLE MAKİNE ÖĞRENME MODELİ GELİŞTİRİLMESİ

Davut Albayrak¹, Mehmet Kağan Albayrak², Canan Albayrak³

¹Medicalpark Samsun Hastanesi, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı

²Öndokuz Mayıs Üniversitesi Vakfı Koleji, Samsun

³Öndokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematolojisi Bilim Dalı, Samsun

Derin öğrenme, makine öğrenmesinin daha gelişmiş bir şeklidir. Resimlerdeki nesnelerin türlerini ayırt etmekte, insan sesini ayırt etmekte, küme ayırt etmek/kapılamak gibi birçok alanda uygulamaları bulunuyor. Tıpta tomografi görüntülerinden tanıya gitme, hücre türlerini ayırt etme, histolojik tanı gibi alanlarda geliştirilmiş modeller vardır. VGG19, Convolutional Neural Network (CNN) türünde, çok tabakalı ve tabakaları transfer öğrenme için tasarlanmış uygun bir modeldir. Kullanıcılara açık

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

Esra Esmeray Sönmez¹, Xiaozhou Hu¹, Hongling Yuan², Ayla Anar³, Tefvik Hatipoğlu¹, Zuhul Önder Siviş⁴, Bengü Demirağ⁵, Eda Ataseven⁶, Dilek İnce⁷, Zekiye Altun⁸, Safiye Aktaş⁹, Nazan Özsan⁸, Taner Kemal Erdağ⁹, Yavuz Selim Ayhan¹⁰, Begümhan Demir Gündoğan¹¹, Nazan Çetingül¹², Erdener Özer¹³, Tezer Kutluk¹⁴, Nur Olgun¹⁵, Can Küçük^{1,16}

¹İzmir Uluslararası Biyotıp ve Genom Enstitüsü, Dokuz Eylül Üniversitesi; İzmir Biyotıp ve Genom Merkezi, İzmir

²Temel Onkoloji Anabilim Dalı, Onkoloji Enstitüsü, Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir

³İzmir Biyotıp ve Genom Merkezi, İzmir

⁴İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir

⁵SBÜ, Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir

⁶Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı, Ege Üniversitesi, İzmir

⁷Klinik Onkoloji Anabilim Dalı, Çocuk Onkolojisi Bilim Dalı, Onkoloji Enstitüsü, Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir

⁸Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Ege Üniversitesi, İzmir

⁹Kulak, Burun ve Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıp Fakültesi, Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir

¹⁰Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıp Fakültesi, Mersin Üniversitesi, Mersin

¹¹Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı, Tıp Fakültesi, Mersin Üniversitesi, Mersin

¹²Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıp Fakültesi, Ege Üniversitesi, İzmir

¹³Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Tıp Fakültesi, Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir

¹⁴Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Onkoloji Bilim Dalı, Tıp Fakültesi, Hacettepe Üniversitesi, Ankara

¹⁵Onkoloji Enstitüsü, Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir

¹⁶Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Tıp Fakültesi, Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir

Giriş: Pediatrik Burkitt lenfoma (pBL) çocuklarda en sık gözlemlenen non-Hodgkin lenfoma türüdür. Oldukça hızlı büyüyen ve agresif karakteristiğe sahip pBL'nin tanısının hızlı biçimde konulup tedaviye kısa sürede başlanması gerekmektedir. pBL tanısının konulabilmesi için uygulanan ve tümör biyopsi temini içeren invazif yöntemlerin yerini alabilecek non-invazif tanı yöntemlerine ihtiyaç vardır. miRNA'ların kanser hastalarının plazma örneklerinde yüksek ifade edilmesi durumunda non-invazif tanıyı geliştirme potansiyelleri bulunmaktadır. pBL hasta plazmalarındaki miRNA'ların ifade profilleri ve pBL tanısını geliştirme potansiyelleri önceden incelenmemiştir. Bu çalışmada pBL hasta plazmalarında ifadesi artan dolaşım serbest ve ekzozomal miRNA'lar miRNA-seq ile belirlenerek miRNA seviyelerinin non-invazif (invazif olmayan) tanı biyobelirteç potansiyelleri değerlendirilmiştir.

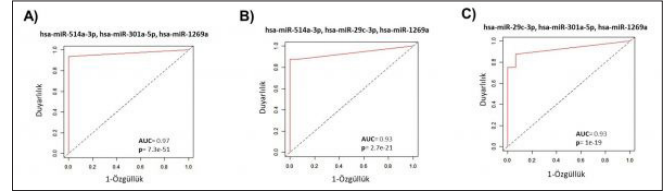
Yöntem: Tanı esnasında 17 pBL olgusuna ait tümör doku ve çevresel kan örnekleri yanı sıra kontrol grubu olarak 15 obstrüktif uyku apnesi (OSA) olgusuna ait tonsil doku ve çevresel kan örnekleri temin edildi. FFPE tümör, dolaşım serbest ve ekzozomal miRNA izolasyonları uygun Qiagen kitleriyle gerçekleştirildi. OSA tonsil dokularında IgD-/CD38+/CD77+ fenotipli sentroblast hücreleri FACS ile ayrıştırıldıktan sonra total miRNA örnekleri miRNeasy Micro Kit (Qiagen, Almanya) kullanılarak izole edildi. Agilent 2100 BioAnalyzer cihazıyla miRNA örneklerinin boyut ve konsantrasyonları değerlendirilerek NUGEN Ovation® SoLo RNA-Seq System ile miRNA-seq kütüphaneleri hazırlandı. NovaSeq 6000 yeni nesil dizileme sistemi aracılığıyla tek uçlu, 50 bp uzunluğunda ve her bir miRNA örneği için ~10 milyon adet NGS okuması (Ing. reads) elde edildi. Kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir farkla ifade edilen miRNA'lar miRDeep2 programını içeren biyoinformatik iş akışı ile belirlendi. İfadesi artan miRNA'ların tanısal potansiyelleri easyROC (sürüm: 1.3.1) programıyla alıcı işletim karakteristiği (Ing. receiver operating characteristic (ROC)) eğrisi altındaki alan (AUC) belirlenerek değerlendirildi. miRNA-seq sonuçlarının çapraz teyidi seçili miRNA'ların qRT-PCR deneyleri ve doğrusal regresyon analizleriyle gerçekleştirildi.

Sonuçlar: pBL olgularındaki total dolaşım serbest miRNA konsantrasyonları kontrol grubu örneklerle kıyasla anlamlı biçimde yüksekti. miRNA-seq analizleriyle tümör doku örneklerinde toplam 409 adet miRNA'nın ifadesinin istatistiksel olarak anlamlı (log2FC>1, FDR<0.05) olarak arttığı belirlendi. Plazma örneklerinde ise kontrol grubuna kıyasla 35 dolaşım serbest ve 128 dolaşım ekzozomal miRNA'nın ifadesinde artış gözlemlendi. pBL tümör dokularında ifadesi yüksek olan miRNA'ların ROC analizleri hsa-miR-143-5p, hsa-miR-654-3p, ve hsa-miR-10400-5p ifade seviyelerinin pBL için tanısal biyobelirteçler olabileceğini gösterdi. pBL plazmalarında yüksek ifadelili dolaşım serbest ve ekzozomal miRNA'ların tek veya entegre ROC analizleri, özellikle dolaşım ekzozomal miRNA'ların

bazı üçlü kombinasyonlarının non-invazif tanı geliştirme potansiyeline (AUC>0.9) sahip olduğunu gösterdi (Şekil 1). Seçili miRNA'lar kullanılarak gerçekleştirilen qRT-PCR deneyleriyle miRNA-seq analiz sonuçlarının hem tümör doku miRNA hem de plazma miRNA seviyeleri için büyük ölçüde örtüştüğü gözlemlendi.

Tartışma: Sonuç olarak, bu projede pediatrik Burkitt lenfomanın invazif olmayan tanısını geliştirme potansiyeli bulunan ve plazma örneklerinde ifadelili artan miRNA'lar miRNA-seq aracılığıyla belirlenmiştir. Rutin klinik değerlendirmelerle birlikte pBL hasta plazmalarında ifadesi artmış ekzozomal miRNA'lar hastanelerde qRT-PCR aracılığıyla tespit edilip hızlı tanı konmasına yardımcı olabilir.

Anahtar kelimeler: Pediatrik Burkitt lenfoma, invazif olmayan tanı, dolaşım serbest miRNA, dolaşım ekzozomal miRNA, sıvı biyopsi.



Şekil 1. Dolaşım ekzozomal miRNA ifadelerinin üçerli gruplar halinde ROC eğri analizleri. Pediatrik BL dolaşım ekzozomal miRNA örneklerinde ifadesi anlamlı (p<0.005) biçimde artan (log2FC>1) miRNA'lar üçerli gruplar oluşturulduktan sonra oluşturulan ROC eğrileri arasında AUC değerleri 0.9'dan büyük olanlar p değerleriyle birlikte gösterilmektedir.

■ Hematolojik Malignitelere Sitogenetik ve Moleküler Biyoloji / İmmunofenotipleme

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

Derya Koyun¹, Hale Kıvrak², Güldane Cengiz Seval¹, Seher Yüksel², Sinem Civriz Bozdağ¹, Selami Koçak Toprak¹, Pervin Topçuoğlu¹, Önder Arslan¹, Işın Kuzu², Meral Bektaş¹, Osman İlhan¹, Muhit Özcan¹

¹Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı

²Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Bilim Dalı

Giriş: Lenfoplazmasitik lenfoma (LPL) hücrelerinde ağırlıklı MYD88 L265P (%93-97) mutasyonu (mut) bulunmakla birlikte, daha az oranlarda CXCR4 (%30-40), ARID1A (%17) ve CD79B (%8-15) mut.ları da vardır.¹⁻⁴ Biz bu çalışmada LPL tanılı olgularda saptanan mut.lar ve tedavi etkinliğini ilişkilendirmeyi amaçladık.

Materyal-Metod: Etik kurul onayı alınan çalışmaya 2013-2021 tarihleri arasında tanı almış, Ankara Üniversitesi Patoloji BD'de lenf nodu veya KI biyopsi örneklerinden yeni nesil dizileme (NGS) yöntemi ile hedeflenmiş gen paneline bakılan 27 hasta dahil edilmiştir. Önemli tanımlanmış ek gen mut.ları da olmak üzere 38 mut bakılmıştır. Hastaların demografik özellikleri retrospektif olarak analiz edilerek, bu gen mut.larının tanı ve tedavideki yeri değerlendirilmiştir.

Bulgular: Hasta özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Tanı evresi bilinen 23/27 hastanın tümü evre 4 olup, hepsinde KI tutulumu vardı. Hastaların 24'ü (%89) MYD88^{L265P}, 1'i (%4) MYD88^{L230N} mut. taşıymaktaydı. 2 (%7) hasta ise MYD88^{WT} (wild tip) idi. MYD88^{WT} 1 hastada ek UBR5, diğerinde ARID1A ve EP300 mut. vardı.

MYD88^{L265P} mut. olan 17 (%71) hasta CXCR4^{WT}, 7 (%29)'si ise CXCR4^{MUT} idi. MYD88^{L265P} mut. tüm hastalarda ortalama takip süresi 19.2 ay (aralık, 0.9-109 ay) idi. Tedavi öncesi ortalama Ig M düzeyi 23.1 gr/dl (aralık: 10.7-73.6), Hb düzeyi ise 10.3 gr/dl (aralık: 6.8-17.3) idi. Hastalar daha önce ortalama 2 (0-7) basamak tedavi almıştı. Hastaların yarısında (n=12) önceki tedavilere nüks/progresyon gözlemlenmiştir. 2 yıllık genel sağkalım (GS) 72%(%95 GA:46.4-99), 2 yıllık progresyonsuz sağkalım (PFS) %71 (%95 GA: 26.3-100) olarak saptanmıştır (Şekil 1). Analiz tarihinde 10/18 (%55) hastanın tedavisi devam etmekteydi.

MYD88^{L265P}/CXCR4^{WT} ve MYD88^{L265P}/CXCR4^{MUT} hastaların genel özellikleri benzer olup, istatistiksel olarak (io.) anlamlı fark gözlemlenmedi (p>0.05). Her iki grupta tedavi öncesi Ig M düzeyi ≥ 7gr/dL iken, anemi CXCR4^{WT} olan grupta ılımlı olarak daha belirgindi. Takip süresi sonunda, 6 (%26) hastada

tam yanıt (TY), 1 (%19) çok iyi kısmi yanıt (ÇİKY), 3 (%11) kısmi yanıt (KY), 5 stabil hastalık (SD) (%19), 1 progresif hastalık (PD) (%4) yanıt ile tüm yanıt oranı (TYO) %56 idi. CXCR4^{WT} olan hastalar ılımlı kemosensitif (TY, ÇİKY, KY) olsa da, gruplar arasında YO açısından anlamlı fark yoktu (p=0.12). CXCR4^{WT} varlığının Ig M düzeyi düşmesi üzerine olumlu etkisi gözlenmekle birlikte, io. anlamlı değildi (p>0.05) (Tablo 2).

CXCR4^{WT} olan grupta kemosensitif 3 hasta yanıt değerlendirme öncesi ibrutinib (ibr), 1 hasta rituximab kombine kemoterapi (KT) almıştı. Kemorefrakter 2 hasta ise tedavisiz takipteydi. CXCR4^{MUT} olan 2 hasta ise ibre dirençliydi ve 1 hastada ek CD79B mut vardı. CXCR4^{MUT} 4/7 hastada CXCR4^{S338X} klonalitesi vardı. CXCR4^{S338X} klonalitesi %13 olan hastada ibre tedavisine direnç, %2 olanda ise TY gözlenmiştir. CXCR4^{MUT}'un GS ve PFS üzerinde olumsuz etkisi olup, io. anlamlı değildi (p>0.05). MYD88^{L265PWT} mut. olan 2 hastada ise tedaviye yanıt gözlemlenmemiştir. Hastaların 1'i takipte aktif hastalık nedeni exitus olurken, diğerinde rituximab (R) KT ile hastalık progresyonu görülmüştür. Tüm hastalarda tanıda ayrıca UBR5 (n=13;%48), ARID1A (n=4;%15), TP53 (n=4;%15), NOTCH2 (n=1;%15), CD79B (n=1;%15) ek gen mut.ları saptanmıştır (Şekil 2A-B).

Sonuç: LPL tanı ve tedavisinde patogeneze rol alan bazı gen mut.larının NGS ile analizi yol göstericidir. Çalışmamızda, ağırlıklı çok sıra tedavi almış hasta grubunda, CXCR4^{WT} mut.'un ibre ve R kombine KT'ye çoğunlukla yanıtı olduğunu, CXCR4^{MUT}'da ise ibre direncini ve artmış CXCR4^{S338X} klonalitesinde bu direncin belirginleştiğini gözlemledik. CXCR4^{MUT}'un yanıt, sağkalm, Ig M düzeyinde azalma gibi parametreler üzerinde etkisiz olması; çalışmaya alınan hasta sayısının az, takip süresinin kısa olması ve eşlik eden diğer mut.ların etkisi nedeniyle olabilir. Daha geniş hasta popülasyonunda MYD88, CXCR4 ve diğer ek gen mut.larının önemini değerlendiren prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: LPL, NGS, MYD88, CXCR4

Kaynaklar

- Fang H, Kapoor P, Gonsalves WL, et al. Defining Lymphoplasmacytic Lymphoma: Does MYD88L265P Define a Pathologically Distinct Entity Among Patients With an IgM Paraprotein and Bone Marrow-Based Low-Grade B-Cell Lymphomas With Plasmacytic Differentiation? Am J Clin Pathol. 2018;150(2):168–76.
- Treon SP, Xu L, Liu X, Hunter ZR, Yang G, Castillo JJ. Genomic Landscape of Waldenström Macroglobulinemia. Hematol Oncol Clin North Am. 2018;32(5):745–52.
- Branagan AR, Lei M, Treon SP et al. Clinical application of genomics in Waldenström macroglobulinemia, Leukemia & Lymphoma 2021; 62(8) 1805-1815.
- Hunter ZR, Yang G, Xu L, Liu X, Castillo JJ, Treon SP. Genomics, signaling, and treatment of Waldenström macroglobulinemia. J Clin Oncol. 2017;35(9):994-1001.

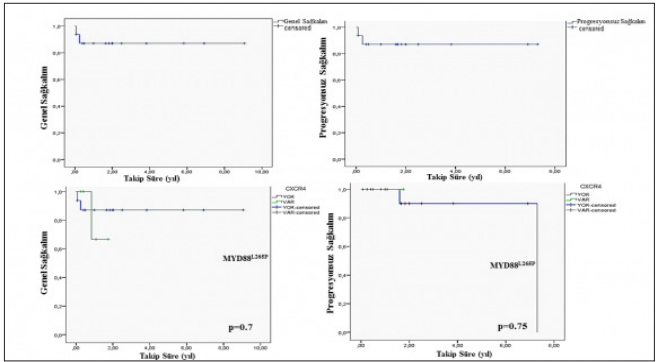
Tablo 1. Hasta Özellikleri

LPL		
Cinsiyet	Erkek	17 %63
	Kadın	10 %37
Yaş	64 (44-85)	
Tanıdaki Evre	1	0 %0
	4	23 %85
	Bilinmeyen	4 %15
Tedavi basamak sayısı	0	2 %7
	1	7 %26
	2	6 %18
	3	2 %7
	4	1 %4
	5	1 %4
	6	0 %0
	7	1 %4
	Bilinmeyen	8 %30
Plazmaferez, OKHN, Cerrahi	Plazmaferez	3 %11
	OKHN	3 %11
Akman Tedavileri	Standart KT	9 %33
	Rituximab	6 %19
	R+KT	5 %19
	Ibrutinib	7 %26
	Ibrutinib+KT	0 %0
	Lenalidomid	2 %7
	Len+KT	0 %0
	R+Len	1 %4
	R+Ibrutinib	3 %11
	Tedavisiz	2 %7

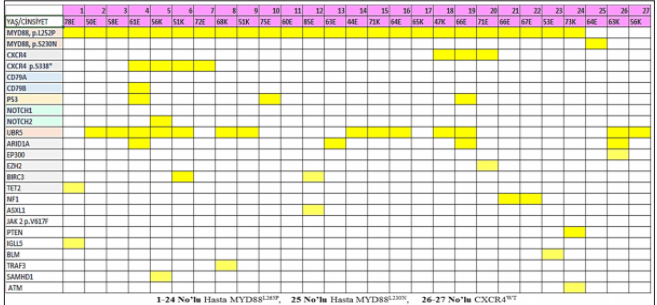
Tanda kemik ilgi tutulumu	Yok	0 %0
	Var	23 %85
	Bilinmeyen	4 %15
Tanda Hemoglobin <11.5 gr/dL	Yok	7 %26
	Var	16 %59
	Bilinmeyen	4 %15
Tanda Trombosit <100.000	Yok	20 %74
	Var	3 %11
	Bilinmeyen	4 %15
Tanda Monoklonal IgM >7 g/dL	Yok	0 %0
	Var	21 %78
	Bilinmeyen	8 %32
Tedavi Yanıtı	TR/ÇİKY	7 %26
	KY	3 %11
	SD	5 %19
	PD	1 %4
	Bilinmeyen	11 %40

Tablo 2. CXCR4 mutasyonuna göre hasta özellikleri

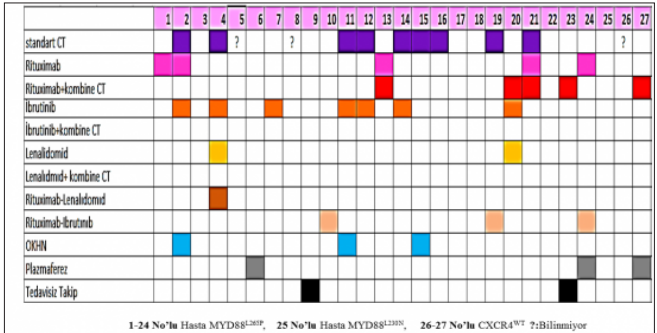
		MYD88 ^{L265P} /CXCR4 ^{WT}		MYD88 ^{L265P} /CXCR4 ^{MUT}		P
		64 (44-85)		61 (47-72)		0,63
Yaş		1.7 yıl (0.68-9.8)		0.83 yıl (0.25-1.75)		0,2
Cinsiyet	E	13	76%	4	57%	0,31
	K	4	24%	3	43%	
Tanıdaki Evre	4	15	88%	7	100%	0,35
	Bilinmeyen	2	12%	0	0%	
Tedavi Basamak Sayısı	<3	10	77%	3	60%	0,79
	≥3	3	23%	2	40%	
Tanıda Hb<11.5 gr/dL	yok	3	26%	4	57%	0,21
	var	12	86%	3	43%	
Tanıda Ig M ≤4 gr/dL	yok	11	100,0%	6	100%	0,92
	var	0	0,0%	0	0%	
Tedavi sonrası Ig M ≥ 4 gr/dL	yok	5	45%	1	17%	0,68
	var	6	55%	5	83%	
Tüm Yanıt Oranı		6	66%	2	40%	0,37
Yanıt Durumları	TY/ÇİKY	5	56%	1	20%	0,12
	KY	1	11%	1	20%	
	SD	2	22%	3	40%	
	PD	1	11%	0	0%	



Şekil 1. Genel Sağkalm ve Progresyonsuz Sağkalm



Şekil 2A. LPL'de NGS ile tanımlanmış mutasyonlar



Şekil 2B. Tedavi Şeması

ÇOCUKLUK ÇAĞI BİFENOTİPİK AKUT LÖSEMİ HASTALARINDA MOLEKÜLER BELİRTEÇLER VE PROGNOSTİK ÖNEMİFulya Küçükçankurt^{1,2}, Yücel Erbilgin¹, Tuğçe Sudutan¹, Zeynep Karakaş³, Serap Karaman³, Gül Nihal Özdemir^{4,5}, Çetin Timur^{6,7}, Tiraje Celkan^{8,9}, Müge Sayitoğlu¹¹İstanbul Üniversitesi, Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, Genetik Anabilim Dalı²Altınbaş Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı³İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik Hematoloji Onkoloji Bilim Dalı⁴Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Pediatrik Hematoloji Bölümü⁵İstinye Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Anabilim Dalı⁶İstanbul Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi, Çocuk Hematoloji Onkoloji Bölümü⁷Yeditepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı⁸İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik Hematoloji Bilim Dalı⁹İstinye Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Genel Bilgi: Bifenotipik akut lösemiler (MPAL), blastların hem lenfoid hem de miyeloid soy spesifik belirteçlerini birlikte ifade ettiği nadir bir lösemi türüdür. MPAL hastalarının klinik idamesi ve risk tayini immüfenotipik özelliklere (akut lenfoblastik lösemi (ALL) ya da akut miyeloblastik lösemi (AML) benzeri) göre yapılmaktadır. MPAL hastaları genetik ve fenotipik olarak oldukça heterojen olup, moleküler belirteçler sınırlıdır. Güncel çalışmalarda, MPAL hastalarında hematopoetik hücrelerde soy değişiminden sorumlu transkripsiyon faktörlerinin anlatımlarında bozulmalar bildirilmektedir. Çalışmanın amacı, ALL ve AML ile ilişkilendirilmiş moleküler belirteçlerin MPAL hasta grubundaki dağılımının belirlenmesi ve klinik ile ilişkisinin değerlendirilmesidir.

Materyal ve Yöntem: Pediatrik hematoloji kliniklerinde tanı alan ve immüfenotiplerine göre MPAL olarak sınıflandırılan 46 hastaya ait kemik iliği örnekleri (B/M, n=29 ve B/T, n=11, B/T/M=3, (T/M n=1, bifenotipik ancak sınıflandırılmayan=2) çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların medyan yaşı 5 (min:1-maks:16) olup, 14'ü kız, 32'si erkektir, tanı zamanı WBC sayısı medyan 21000 hücre/µl, Plt sayısı medyan 177200 hücre/µl'dir. Tanı kemik iliği örneklerinde ALL ve AML'ye özgü bilinen moleküler belirteçler (t(9;22), t(4;11), t(12;21), t(1;19), t(15;17), t(16;16), t(8;21) vb.), yeni tanımlanan moleküler prognostik göstergelerdeki varyasyonlar (IKZF1, DUX4r, ZNF384r) ve lenfoid/miyeloid soy değişiminden sorumlu PAX5, NOTCH1, GATA1 ve PU1 gen anlatımlarındaki değişimler RT-PZR, kantitatif RT-PCR ve Sanger dizileme yöntemleri kullanılarak incelenmiştir. Bulgular klinik veriler ile birlikte değerlendirilmiştir.

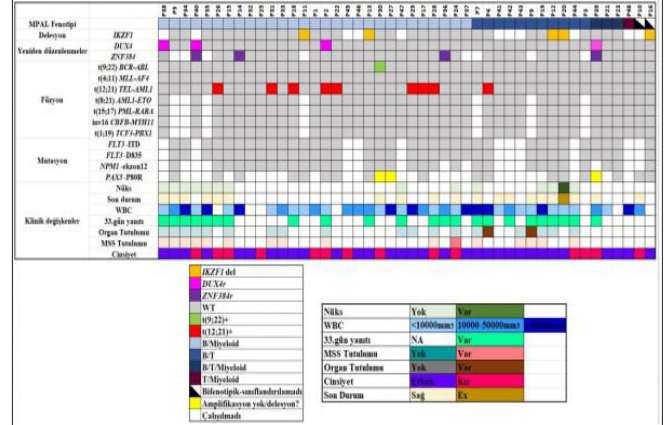
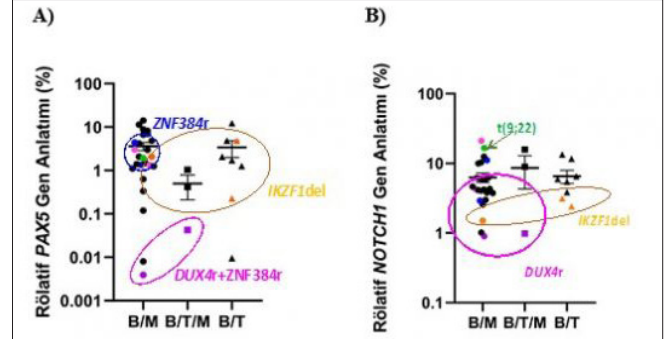
Bulgular: Çocukluk çağı MPAL hastalarının %39'unda (18/46) IKZF1 (n=5), DUX4r (n=4), ZNF384r (n=4), t(9;22) (n=1) ve t(12;21) (n=9) genlerinden en az birinde varyasyon saptanmıştır (Şekil 1). IKZF1 ve t(9;22) varyasyonlarının hastalıklı sağkalmı üzerine kötü etkisi belirlenirken (p=0,005), genel sağkalmı analizlerinde DUX4r, ZNF384r varyasyonlarının orta/standart risk belirteçleri olduğu görülmektedir. Soy değişimi sürecinde önemli olan PAX5, NOTCH1, GATA1 ve PU1 gen anlatımları, MPAL alt fenotiplerine özgü bir anlatım göstermemiştir. Bununla birlikte, DUX4r sahip hastaların düşük/orta düzeyde, IKZF1 delesyonu taşıyanların orta/yüksek düzeyde, ZNF384r veya t(9;22) taşıyan hastaların ise yüksek düzeyde NOTCH1/PAX5 ekspresyonu gösterdiği belirlenmiştir (Şekil 2).

Sonuç: MPAL hastaları bilinen ALL/AML belirteçleri açısından taranmış, görülme sıklığı ve varyantların birlikteliği bakımından BCP-ALL'den farklı olduğu belirlenmiştir. Tek soy akut lösemilerde iyi prognostik gösterge olarak görülen DUX4r ve ZNF384r gibi belirteçlerin görülme sıklığı MPAL olgularında daha fazladır. Örnekler sahip oldukları varyasyonlara göre kümelendirildiklerinde, NOTCH1 ve PAX5 ekspresyon düzeylerinde farklılıklar tespit edilmiştir. Bu varyantların doğrudan ya da dolaylı mekanizmalar ile lenfoid-miyeloid soy değişiminden sorumlu transkripsiyon faktörlerinin gen anlatımlarını etkilediğini düşündürmektedir. MPAL hastaları standart/orta risk grubunda kümelenebilir. Bu hastaların tedavi sonuçları MPAL'lar içerisinde de kötü prognostik ile ilişkilendirilmiştir. MPAL hastalarında gerçekleştirilmiş çalışma sayısı yok denecek kadar azdır. Bu çalışmada elde edilen veriler görece kısıtlı bir kohortla çalışılmasına rağmen büyük kısmı ilk defa ortaya çıkarılmış özgün verilerdir. MPAL alt grubunun moleküler düzeyde daha iyi tanımlanması, hastaların tedavi süreçlerinin daha iyi yönetilmesine olanak sağlayacaktır.

Anahtar kelimeler: Bifenotipik Akut Lösemi, DUX4, IKZF1, ZNF384r, lenfoid-miyeloid soy değişimi

Kaynaklar

Alexander TB, Gu Z, Iacobucci I, et al. The genetic basis and cell of origin of mixed phenotype acute leukaemia. Nature. 2018;562(7727):373-379. doi:10.1038/s41586-018-0436-0

Çocukluk çağı MPAL hastalarında saptanan moleküler varyasyonlar**PAX5 ve NOTCH1 gen anlatımlarının hastalarda saptanan varyasyonlara göre etkisi**

■ Hematolojik Malignitelerde Sitogenetik ve Moleküler Biyoloji / İmmüfenotipleme

AKUT MİYELOİD LÖSEMİ HASTALARINDA FLT3 VE NPM1 MUTASYONLARININ KÜTLE SPEKTROMETRİSİYLE BELİRLENİŞ METABOLİT ŞABLONLARLA İLİŞKİSİSelin Gereki Yeşilyurt¹, Derya Koyun², Muhit Özcan², Selami Koçak Toprak², Can Özen¹¹Orta Doğu Teknik Üniversitesi²Ankara Üniversitesi

Akut Miyeloid Lösemi (AML), yüksek fenotipik ve genotipik heterojeniteye sahip hematolojik bir kanserdir. AML tanısı konan hastalar, spesifik tedavi rejimlerini belirleyen sitogenetik ve moleküler anormallik testlerine göre risk gruplarına ayrılır. Risk durumunun belirlenmesi önemli ölçüde zaman aldığından ve bazı acil hastaların acil tedaviye ihtiyacı olduğundan, mutasyon testleri tamamlanana kadar ilk tedavi rejiminin belirlenmesine temel oluşturacak bir yönteme ihtiyaç duyulmaktadır. Önerilen çalışmanın amacı, uygun ilk yanıt tedavisi için hızlı bir klinik yöntem sağlayacak olan Akut Miyeloid Lösemi hastalarında FLT3-ITD ve NPM1 mutasyonları ile ilişkili şablonları keşfetmektir. Hipotezin gerekçesi, glukoz ve amino asit metabolizması ile NPM1 ve FLT3-ITD mutasyonları arasında bir bağlantı olduğunu gösteren literatürdeki çalışmalara dayanmaktadır. NPM1 ve FLT3 mutasyonları, AML hastalarındaki yüksek sıklıklarına ve risk grubu belirlemedeki stratejik önemlerine göre seçilmiştir.

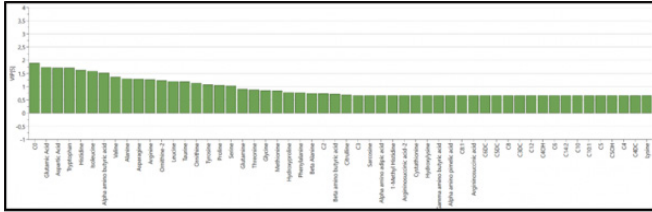
Mutasyonların metabolik patern belirlemesi, amino asit ve glukoz metabolizması ile yüksek oranda ilişkili olan amino asit ve açilkarboksil panellerinin LC-MS/MS ölçümleri ile sağlanmıştır. Ham verilerin ön işlenmesinden sonra, örnek grupları arasında sınıf ayrımını tanımlamak için tek değişkenli (ANOVA) ve çok değişkenli analizler (PCA ve PLS-DA) yapılmıştır. Ayırt etmede önemli güce sahip olan dikkat çekici analitler VIP analizi ile belirlenmiştir. Geliştirilen model, K-Fold çapraz doğrulama yöntemi ve permütasyon testi ile doğrulanmıştır. Yol analizi ile sınıf ayrımcılığındaki

en önemli yollar belirlenmiştir. Görselleştirme Metaboanalyst 5.0 yazılımı ile gerçekleştirilmiştir.

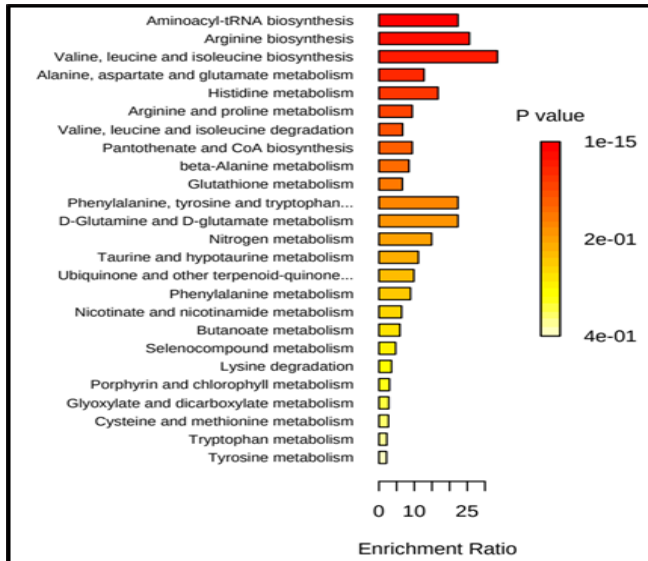
Temel Bileşen Analizi (PCA), örneklem gruplarının toplam varyansının %79'unun model tarafından açıklandığını göstermiştir. Sınıf ayrımını artırmak için Kısmi En Küçük Kareler-Diskriminant Analizi (PLS-DA) yapılmıştır. R2Y ve Q2 sırasıyla 0.845 ve 0.619 olarak bulunmuştur. PLS-DA modeli, K-kat analizi ve permütasyon testi ile doğrulanmıştır. Gerçekleştirilen tüm doğrulama deneylerinde, düşük bir çapraz doğrulama hatası gözlenmiştir. VIP analizinde sınıf ayrımına neden olan en önemli analitler sırasıyla CO karnitin, glutamik asit, aspartik asit, triptofan ve histidin olarak bulunmuştur. Bu analitler ile yapılan yol zenginleştirme analizinde, aminoasit t-RNA biyosentezi, arjinin biyosentezi, valin-lösin-izolösin biyosentezi, alanin-aspartat-glutamat metabolizması, histidin metabolizması ve arjinin-prolin metabolizması sınıftan sorumlu istatistiksel olarak anlamlı yollar olarak bulunmuştur.

Sonuç olarak, AML hastalarında NPM1 ve FLT3 proteinlerinin mutasyon durumunun tahmini için hedeflenen metabolomik yaklaşıma dayalı bir ön model geliştirilmiştir. Önerilen model, yüksek bir uyum değerine, geçerliliğe ve güçlü bir tahmin gücüne sahiptir. Modelin güvenilirliği ve geçerliliği gelecekte yapılacak çok merkezli çalışmalarla daha da artırılabilir.

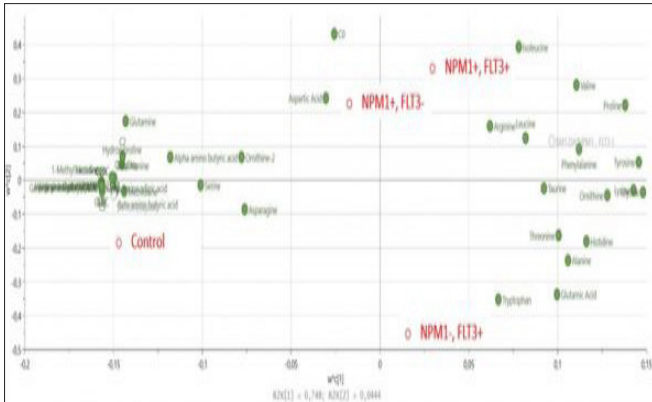
Anahtar kelimeler: Anahtar kelimeler: Hematolojik Maligniteler, Akut Miyeloid Lösemi, Metabolomiks, Multivaryasyon Analizi, Kütle Spektrometresi



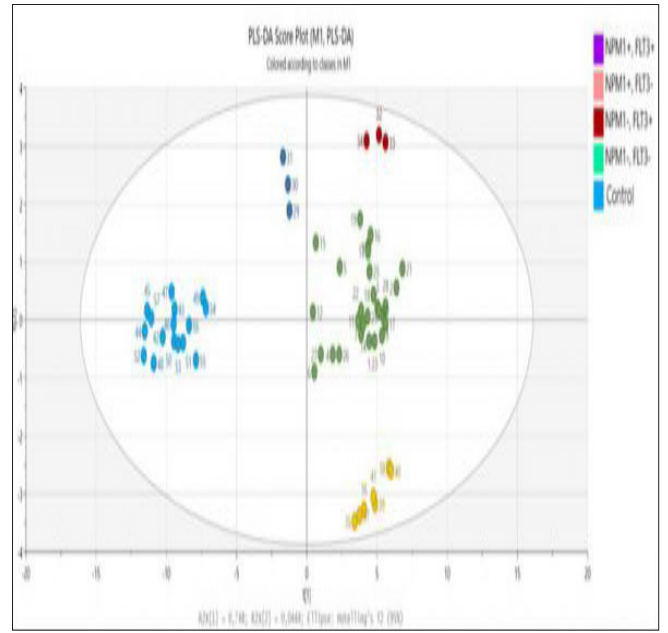
The result of VIP analysis



The result of pathway enrichment analysis



Loading plot of PLS-DA model. X variables (analytes) represents with green dot, Y variables (classes) represents with red dot.



PLS-DA Score plot. Each dot represents a patient sample. R2X[1] and R2X[2] symbolizes for Principal Component 1 and Principal Component 2, respectively. Each sample group was indicated with a different color.

Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları

SS-65

Referans Numarası: 243

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

Berrak Çağla Şenol¹, Ömer Tepe², Emel Gürkan³, Çağlar Özmen³

¹Çukurova Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Adana

²Çukurova Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Adana

³Çukurova Üniversitesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, Adana

Amaç: Orak hücre hastalığı (OHH) ülkemizde özellikle Çukurova bölgesinde sıklığı en yüksek olan tek gen bozukluğuna bağlı gelişen hemoglobino-patiler arasındadır. Kronik hemolitik anemiye bağlı pulmoner hipertansiyon ve kardiyak fonksiyon bozuklukları hastalarda majör morbidite ve mortalite nedenidir. Pulmoner hipertansiyon ve sağ kalp yetmezliği OHH'da sıklıkla bulunmakta olup erken mortaliteden sorumludur. Pulmoner arteriyel hipertansiyonu olan hastalarda, NT-proBNP düzeylerinin pulmoner arterlerde basınç artışının ve sağ ventrikül disfonksiyonunun şiddeti ile ilişkili olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Kalp yetmezliği, OHH'da gelişen miyokardiyal fibrozisin olumsuz bir sonucudur. Son yıllarda biyobelirteçlerin takibi ile miyokardiyal fibrozis oluşumunu ve buna bağlı hasarı belirleyebilmek üzere çalışmalar yoğunlaşmıştır. Biz de çalışmamızda, erişkin orak hücre hastalarında sağ kalp fonksiyonlarını konvansiyonel ekokardiyografik yöntemlere ek olarak yine ekokardiyografik olarak ölçülen TAPSE ölçümleri ile değerlendirmeyi amaçladık. Ayrıca miyokard fibrozisi belirlemede Galektin-3, NT-proBNP, PICP, PIIINP gibi biyobelirteçlerle ekokardiyografik bulgular ve kardiyak fonksiyonlar arasındaki korelasyon incelenmiştir.

Gereç ve Yöntem: Çukurova Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı'nda takip edilen 19'u erkek, 38'i kadın olmak üzere 57 orak hücre hastası ile yaş ve cinsiyet uyumlu 20'si erkek, 36'sı kadın olmak üzere 56 sağlıklı kontrol çalışmaya alındı. Hasta grubunun 7'si HbSβ⁰ talasemi, 50'si HbSS idi. Çalışmaya dahil edilen tüm hastalar stabil dönemde idi. Tüm çalışma grubunda klinik ve laboratuvar parametreleri orak hücre hastalığının end-organ bulguları incelendi. Konvansiyonel ve doku doppler ekokardiyografi 3S 1.5- 3.6 MHz transtorasik problu Vivid S5 kardiyovasküler ultrason sistemi ile yapıldı. NT-proBNP, PICP, PIIINP ve Gal-3'ün serum düzeyleri ELISA ile çalışıldı (USCN Wuhan USN Biotech Co. Ltd.). İstatistiksel analiz, IBM SPSS Statistics Versiyon 21.0 ile yapıldı.

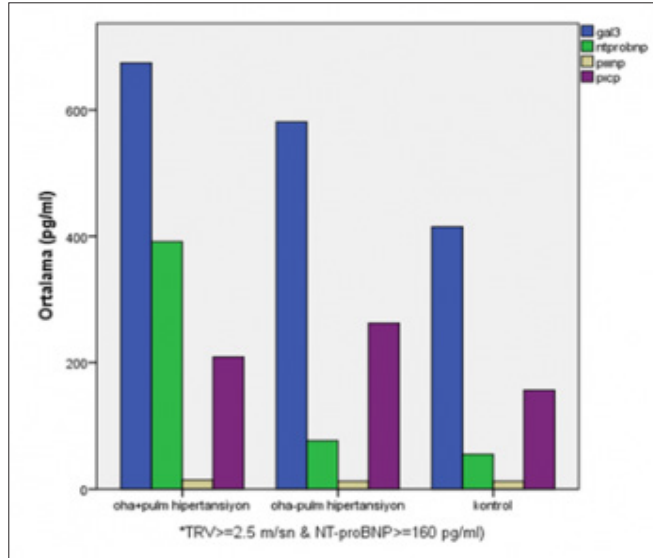
Bulgular: Hastalarımızın %12(7)'si HbS-β, kalanı ise HbSS idi. Kontrol grubuna göre LVEF korunurken, pulmoner arter sistolik basıncı (PABs), sağ atriyum çapı (RA), sağ ventrikül miyokard performans indeksi (RVMPI),

fraksiyonel alan değişikliği (FAD) ve triküspit yetersizlik hızı (TRV) ölçümleri hasta grubunda belirgin olarak yüksek bulundu ($p < 0,001$). TRV $\geq 2,5$ m/sn ve NT-proBNP düzeyi ≥ 160 pg/ml düzeylerine göre pulmoner hipertansiyon (PH) tespit edilen orak hücre hastalarında, PH olmayan hasta grubuna göre Gal-3 ve NT-proBNP düzeyleri göre yüksek bulundu ($p < 0,001$). PABs yüksek bulunan hastalarda TRV değeri korrele olarak yüksek bulundu (Şekil 2) PABs değeri TRV $\geq 2,9$ m/sn olan hastalarda TRV $< 2,9$ m/sn olan hastalara göre anlamlı olarak yüksek olup pulmoner hipertansiyon varlığı ile uyumlu idi ($p=0,004$) PH ve RV disfonksiyonu olan orak hücre hastalarında triküspit anüler planda sistolik yer değiştirmesi (TAPSE) bu komplikasyonları olmayan hastalarla karşılaştırıldığında anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p = 0,936$). Orak hücre hastalarında kontrollere kıyasla NT-proBNP, Gal-3 ve PICP seviyeleri yüksek bulundu ($p < 0,05$). Düzenli hidroksiüre (HU) tedavisi gören orak hücre hastalarında RVMPI ile değerlendirildiğinde kardiyak fonksiyonların korunmuş olduğu görüldü ($p=0,021$).

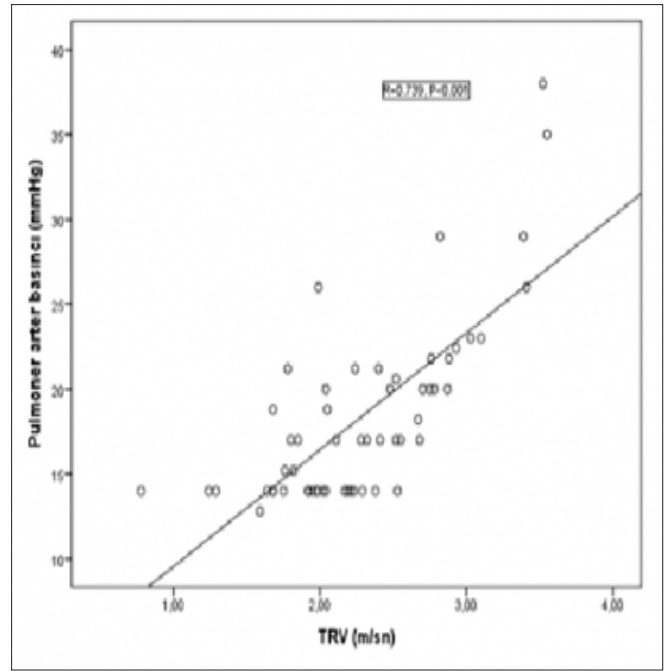
Sonuç: Orak hücre hastalarında pulmoner hipertansiyon ve sağ kalp fonksiyonlarının değerlendirilmesi açısından yapılan az sayıda çalışma olmakla birlikte çalışmamızdan elde ettiğimiz veriler orak hücre hastalarında non-invaziv yöntemlerin (ekokardiyografik) ve biyobelirteçlerin birlikte değerlendirilmesinin tanı için yararlı olabileceğini göstermiştir. Düzenli hidroksiüre kullanımının kardiyak fonksiyonları korumadaki olumlu etkisi çalışmamızda konfirme edilmiştir. Elde ettiğimiz bulguların daha geniş hasta serileriyle desteklenmesine gereksinim vardır.

Anahtar kelimeler: Orak hücre hastalığı, pulmoner hipertansiyon, Gal-3, NT-proBNP, PICP, PIIINP

Anahtar kelimeler: Orak hücre hastalığı, pulmoner hipertansiyon, Gal-3, NT-proBNP, PICP, PIIINP



Şekil 1. Orak hücre hastalarında pulmoner hipertansiyon ve biyobelirteçler



Şekil 2. Orak hücre hastalarında TRV ile PAB arasında pozitif korelasyon

Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları

SS-66

Referans Numarası: 623

KONJENİTAL HEMOLİTİK ANEMİ HASTALARINDA TÜM EKZOM DİZİLEME İLE ADAY VARYANTLARIN BELİRLENMESİ

Didem Altındirek^{1,2}, Deniz Tuğcu³, Mustafa Bilici³, Serap Karaman³, Yücel Erbilgin¹, Şule Ünal⁴, Yasin Yılmaz², Müge Sayitoğlu¹, Zeynep Karakaş³

¹Istanbul Üniversitesi Aziz Sançar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, Genetik Anabilim Dalı

²Istanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

³Istanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Pediatrik Hematoloji Bilim Dalı

⁴Hacettepe Üniversitesi Dahili Tıp Bilimleri, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Pediatrik Hematoloji Bilim Dalı

Giriş: Konjenital hemolitik anemiler (KHA), klinik ve genetik heterojeniteye sahip nadir hastalıklardır. Eritrositlerdeki membran defektleri, eritrosit enzim kusurları veya inefektif eritropoez KHA oluşum nedenlerindendir. Son yıllarda rutin uygulamada yer bulan genişletilmiş tanı panellerine rağmen çözülmemiş olgularda tüm ekzom dizileme ile konjenital hemolitik anemi gibi nadir hastalıklarda tanıya ulaşmak ve hastalıkla ilgili yeni genlerin ortaya çıkartılması mümkün olmaktadır. Bu çalışmada, konvansiyonel tanı yaklaşımları ile klinik sınıflandırılması yapılamamış 12 anemi olgusunda, tüm ekzom dizileme (TED) ile genotip-fenotip ilişkisinin kurulması amaçlanmıştır.

Materyal ve Yöntem: Pediatrik hematoloji kliniğinde hemolitik anemi tanısı ile takip edilen (n=36) hasta rutin genetik tanı testleri, aile öyküsü ve klinik açıdan ön değerlendirilmeye alınmıştır. Rutin hemolitik anemi laboratuvar ve genetik tanı testleri ile moleküler tanısı konulamayan, yazılı onam formları alınmış 12 aile (indeks olgu ve diğer aile bireyleri) çalışmaya dahil edilmiştir. Periferik kandan izole edilen DNA örneklerinde, indeks olgular tüm ekzom dizileme yöntemi ile çalışılmıştır. Ham ekzom verisi, BWA ve SAMtools ile hg38 referans genomuna hizalanmıştır. Filtreleme yanlış anlamalı (missense), çerçeve kayması (frameshift) ve kırılma (splice) varyasyonları ve minör allel frekansına (MAF<0.005) göre yapılmıştır. Populasyon verisi için 1000Genomes, ExAC, gnomAD veritabanları ve varyasyonların olası patojenik etkisini belirleyebilmek için *in silico* tahmin araçları (Polyphen2, Provan, Mut.Taster, SIFT, CADD) kullanılmıştır. Klinik değerlendirme için OMIM, ClinVar ve PubMed veritabanlarından yararlanılmıştır. Analiz sonucu belirlenen aday genlerin doğrulaması Sanger dizileme ile ailesel segregasyon analizlerinin yapılması yoluyla gerçekleştirilmiştir.

Bulgular: Hastaların yaş dağılımı 29-211 ay (ort. 107ay ± 68) arasında, izlem süresi ise 27-174 ay (ort. 78ay ± 56) idi. Çalışmaya dahil edilen hastaların kız/erkek oranı %50 idi. Başvuru sırasındaki hemoglobin düzeyi 4-9 gr/dL (ort.6,95 $\pm 1,64$) olarak saptandı. On bir hastada düzenli transfüzyon

ihtiyacı vardı. İki hastada splenektomi ve bir hastada kolsistektomi yapılmıştı. Ailelerde akraba evliliği (n=6) ve hemolitik anemi bulgularını düşündüren aile öyküsü (n=8) mevcuttu. Panellerde varyasyon tespit edilmeyen ve çalışmamız kapsamında tüm ekzom dizileme yapılan olguların %58'sinde (n=7) hemolitik anemi ile ilişkilendirilmiş ve fenotiple uyumlu olabilecek varyasyonlar belirlenmiştir. Dört ailede (*SPTA1* heterozigot c.466C>T, p.Arg156Trp ve *EPB41* heterozigot c.640G>A, p.Val214Ile, *SPTB* heterozigot c.5051G>A, p.Arg1684His, *PIEZO1* heterozigot c.7367G>A, p.Arg2456His) kalıtsal membran hasarı, bir ailede (*PKLR* homozigot c.1516G>A, p.Val506Ile) kalıtsal enzim eksikliği, bir ailede (*CDIN1* birleşik heterozigot p.Arg101Trp ve p.Pro248fs) inefektif eritropoez hasarı, bir ailede de (*ALAS2* heterozigot, c.1435C>T, p.Arg479Trp) sideroblastik anemi ile ilişkili varyasyon tespit edilmiştir. Varyasyon saptanan ailelerde anne-baba-varsa etkilenmiş kardeşlerde segregasyon analizleri ile doğrulama yapılmıştır. Üç ailede hastalıkla ilişkili yeni aday gen belirlenmiştir, fonksiyonel çalışmalar planlanmaktadır. Diğer olgularda enformatik analizler devam etmektedir.

Tartışma: Bu çalışma, konvansiyonel tanı testleri ve klinik değerlendirme ile hemolitik anemi sınıflandırılması yapılamamış olgularda tüm ekzom dizilemenin sağladığı avantajları ortaya koymaktadır. Çözümlememiş hemolitik anemi olgularda gerçekleştirilen tüm ekzom analizleri ile tanı başarısı bilinen kalıtsal anemi genler için ancak %60'lara çıkmaktadır. Öte yandan tüm ekzom analizleri hastalıkla ilişkili yeni aday gen/varyantların bulunmasında son derece kıymetlidir ki bu çalışma kapsamında klinik fenotipleri destekleyen en az 3 yeni aday gen saptanmıştır. Tüm ekzom analizlerinin çözümsüz kaldığı olgularda tüm genom dizileme ve/veya metilom araştırmaları yapılmalıdır.

Anahtar kelimeler: konjenital hemolitik anemi, eritrosit bozuklukları, tüm ekzom dizileme, nadir hastalık

Kaynaklar

1. Gallagher PG. Diagnosis and management of rare congenital nonimmune hemolytic disease. ASH Educ Program Book. 2015;2015(1):392–9.
2. Wang R, Yang S, Xu M, Huang J, Liu H, Gu W, et al. Exome sequencing confirms molecular diagnoses in 38 Chinese families with hereditary spherocytosis. Sci China Life Sci. 1 2018;61(8):947–53.
3. Russo, R., Marra, R., Rosato, B. E., Iolascon, A., and Andolfo, I. (2020). Genetics and Genomics Approaches for Diagnosis and Research Into Hereditary Anemias. Front. Physiol. 11:613559. doi: 10.3389/fphys.2020.61 3559.
4. Gambale A, Iolascon A, Andolfo I, Russo R. Diagnosis and management of congenital dyserythropoietic anemias. Expert Rev Hematol. 2016;9(3):283–96.

■ Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

SS-67 Referans Numarası: 527

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

Hande Aygün¹, Funda Tayfun Küpesisiz², Elif Güler², Osman Alphan Küpesisiz²

¹Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi / Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

²Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi / Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı

Amaç: Transfüzyon bağımlı talasemi hastalarında en yaygın uygulanan küratif tedavi seçeneği hematopoetik kök hücre naklidir (HKHN). Başarılı bir allojenik HKHN için HLA uyumu kritik öneme sahipken ABO kan grubu uyumsuzluğu nakil başarısı için engel değildir. Çünkü HLA antijenleri immatür pluripotent kök hücrelerde ifade edilirken ABO kan grup antijenleri pluripotent veya erken hematopoetik progenitor hücrelerde ifade edilmezler. Amacımız, alıcı ile donör arasındaki ABO kan grubu uyumsuzluğunun graft versus host hastalığı (GVHH) gelişimi, venooklüziv hastalık (VOH) gelişimi, engraftman süreleri, kimerizm, rejeksiyon durumu, mortalite ve sağkalım oranları gibi nakil sonuçlarına etkisini değerlendirmektir.

Yöntem: Çalışmamıza Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı, Kök Hücre Transplantasyon Ünitesinde 1998– 2021 yılları arasında allojenik HKHN yapılan; 0-18 yaş arası toplam 201 transfüzyon bağımlı talasemi hastası dahil edildi. Dahil edilen hastalar geriye dönük olarak değerlendirildi.

Hastalar öncelikle alıcı ve donör arasında ABO kan grubu uyumsuzluğu olan ve olmayan olarak iki gruba ayrıldı. Alıcı donör arasında ABO kan grubu uyumsuzluğu olan gruptaki hastalar ise majör uyumsuzluk, minör uyumsuzluk ve karşılıklı uyumsuzluk olarak üç gruba ayrıldı. Karşılıklı uyumsuzluk olan gruptaki hasta sayısının az olması nedeniyle istatistik

sonuçlarında hata olmaması açısından alt gruplar, minör-karşılıklı uyumsuz ve majör uyumsuz grup olarak ikiye ayrıldı. ABO uyumsuzluğunun nakil sonuçları üzerine etkisi incelendi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen hastaların %68'inde (n:136) alıcı ve verici arasında ABO kan grubu uyumsuzluğu yoktu. Hastaların %32'sinde (n:65) ABO kan grubu uyumsuzluğu mevcuttu. ABO kan grubu uyumsuzluğu olan hastaların %16'sında minör, %10'unda major, %5'inde karşılıklı uyumsuzluk vardı. ABO uyumlu-uyumsuz gruplar ve uyumsuz gruplar da kendi içlerinde karşılaştırıldığında akut ve kronik GVHH gelişimi, VOH gelişimi, nakil sonrası toplamda yapılan eritrosit transfüzyonu sayısı, toplam verilen eritrosit miktarı (ml/kg), en son eritrosit transfüzyon günü, lökosit engraftmanı, trombosit engraftmanı, rejeksiyon gelişimi, transplant ilişkili mortalite, öngörülen genel sağkalım süresi, öngörülen hastalıksız sağkalım süresi açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

Sonuç: Literatürdeki benzer çalışmalara baktığımızda alıcı ile donör arasındaki ABO kan grubu uyumsuzluğunun, özellikle majör uyumsuzluk durumunda, eritrosit engraftmanında gecikme ile sonuçlanacağı yönünde genel bir kanı mevcuttur. Bizim çalışmamızda bu genel kanının aksine ABO kan grubu uyumsuzluğunun eritrosit engraftmanında gecikmeye yol açmadığı görüldü. ABO kan grubu uyumsuzluğunun diğer nakil sonuçları üzerine etkisi değerlendirildiğinde uyumsuzluğun nakil için engel bir durum teşkil etmediği ve allojenik HKHN sonuçlarını önemli ölçüde etkilemediği kanısındayız. Ancak bu konuda kesin görüşe varılabilmesi için, daha yüksek olgu sayısı içeren transfüzyon bağımlı talasemi tanılı hastalarla yapılan çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır. Literatüre bakıldığında ABO kan grubu uyumsuzluğunun HKHN sonuçları üzerine etkilerini inceleyen çalışmalar genel olarak, çocuk ve yetişkin popülasyonu bir arada içermekte olup, hastaların tanımlarını çoğunlukla hematolojik maligniteler ve aplastik anemiler oluşturmaktadır. Bizim çalışmamız, literatürdeki benzer çalışmalarla karşılaştırıldığında HKHN yapılmış olan transfüzyon bağımlı talasemi tanılı çocuklar ile yapılan en geniş hasta popülasyonuna sahip çalışmadır.

Anahtar kelimeler: transfüzyon bağımlı talasemi, allojenik hematopoetik kök hücre nakli, ABO kan grubu uyumsuzluğu, engraftman, graft versus host hastalığı, venooklüziv hastalık

■ Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

SS-69 Referans Numarası: 507

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

Ece Vural¹, Sertaç Vurğun¹, Fadime Nurcan Alhan¹, Utku İltar¹, Orhan Kemal Yücel¹, Ozan Salim¹, Levent Üdar¹

¹Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi

Giriş: Ototolog kök hücre mobilizasyonu (MOB) için yalnızca G-CSF ya da kemoterapi + G-CSF sıklıkla kullanılan protokollerdir. MOB başarısını pürin bazlı kemoterapi öyküsü, daha önce radyoterapi (RT) almış olmak ve ileri yaş gibi faktörler etkilemektedir¹. Pleriksafor (PLK) CXCR4 kemokin reseptörü olup MOB başarısızlığı olanlarda GCSF ile kombinasyon şeklinde kullanılmaktadır². PLK'in MOB başarısı sıklıkla araştırılmış olup bu çalışmada ise PLK ile mobilize edilmiş hastaların nakil sonrası dönemdeki engraftman (ENG) süreleri, hastanede yatış süreleri ve sağ kalımlarının araştırılması amaçlanmıştır.

Materyal ve Metot: Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde 2019-2022 yılları arasında kök hücre MOB için PLK kullanılmış ve otolog kök hücre nakli (OKN) yapılmış erişkin hastalar geriye dönük olarak değerlendirilmiştir. Veriler hastanenin işletim sistemi olan Mia-Med'den ve aferez ünitesi kayıtlarından edinilmiştir. Tanımlayıcı istatistik için IBM SPSS Statistic 2013 kullanılmıştır.

Sonuçlar: Toplam 27 hastanın ortalama yaşı 58 (40-75) olup kadın/erkek oranı 0,6 idi. Hastalık dağılımlarına göre hastaların 18'i (%66,7) multiple myelom, 6'sı (%22,2) lenfoma, 2'si (%7,4) onkolojik malignite ve 1'i (%3,7) blastik dendritik hücreli neoplaziydi. Hastaların komorbidite durumları, BMI'si, OKN öncesinde uygulanan ortalama tedavi sayısı, kür sayısı tablo 1'de sunulmuştur. Ayrıca OKN öncesi yanıt durumları, PLK'nın ilave edildiği MOB rejimleri de yine tablo 1'de gösterilmiştir. Yalnızca 1 hastada (%3,7) daha önceden MOB başarısızlığı nedeniyle PLK kullanılmış olup diğer tüm hastalarda MOB sırasında başarısız olunması üzerine PLK ilave olarak kullanılmıştır. Hastaların 9'u (%33,3) daha önce lenalidomid kullanmış olup, RT

maruziyeti yalnızca 1 hastada (%3.7) mevcuttur. PLK uygulanan günlerin ortalama değeri, kök hücre toplanana kadar yapılan ortalama aferez sayısı, toplanan CD34 + hücrelerin ortalama, verilen ortalama kök hücreler miktarı da tablo 1'de gösterilmiştir. Nakil öncesi performans durumları da tablo 1'de sunulmuş olup, hazırlama rejimi olarak 18 olguda (%66,7) melfalan, 7'sinde (%25,9) BEAM, 2'sinde (%7,4) diğer rejimler kullanılmıştır. 2 hastanın (%7,4) ikinci OKN idi. Nakil sonrası süreç tablo 2'de özetlenmiş olup hastaların OKN sürecinde febril nötropenik (FEN) olup olmadığı, ortalama neu ve plt ENG günleri, nakil süresince aldığı kan ürünleri, OKN sonrası 100. günde hb, plt, neu değerleri, toplam yatış süresi ve nakil sonrası yatış süresi bildirilmiştir. Son durumda hastaların 17'si (%63) yaşıyor olup 6'sı (%22) vefat etmiştir, geri kalan 4 hasta (%14.8) takip dışıdır.

Tartışma: PLK'in MOB üzerine etkileri çokça tartışılmış olup OKN sonrası ENG, hastanede yatış süresi ve sağ kalım üzerine çalışmalar oldukça azdır. Genellikle G-CSF uygulamanın 4. Gününde yetersiz CD34+ kök hücre saptanması, daha önceki MOB başarısızlığı, ya da zayıf mobilize olacağı öngörülen hastalarda uygulanmaktadır. Ülkemizde geri ödemede sıkıntılar nedeniyle yalnızca MOB sırasında yetersiz toplama yapılan hastalarda uygulanmıştır. PREDICT nakil sonrası dönemi de araştırarak bir çalışma olup ortalama neu ENG günü 14 (9-61) ve plt ENG ise 18 (0-61) olarak bildirilmiştir³. Çalışmamızda ort ENG günlerinin daha kısa olduğu gözlenmiştir. Bunun nedeni OKN öncesi kümülatif kemoterapi siklus sayısının bu çalışmaya oranla daha az olması olabilir. Antelo ve ark çalışmasında PLK ile MOB'da ortalama aferez gün sayısı 2 olup toplanan hücre sayısı $2,95 \times 10^6/\text{kg}$ 'dır. Aferez gün sayısı çalışmamızla benzer olsa da literatürde PLK kullanılmayanlara göre kısadır. Toplanan hücrelerin Antelo ve ark. çalışmasından daha fazla olduğu görülmüştür bunun nedeni merkezimizde çoğunluğu MM olan grupta iki nakil için hücre toplanılmasının rutin haline getirilmiş olması olabilir⁴. PLK günlük rutine girmiş bir ajan olup transplant sonrası dönemdeki etkilerini gözlemek için daha fazla hasta sayısı ile yapılacak uzun dönemli gözlem çalışmalarına ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: pleriksafor, engraftman, mobilizasyon

Kaynaklar

- Olivieri A, Marchetti M, Lemoli R, Tarella C, Iacone A, Lanza F, et al. Proposed definition of poor mobilizer in lymphoma and multiple myeloma: an analytic hierarchy process by ad hoc working group Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo. Bone Marrow Transplant 2012;47:342–51. <https://doi.org/10.1038/bmt.2011.82>.
- DiPersio JF, Micallef IN, Stiff PJ, Bolwell BJ, Maziars RT, Jacobsen E, et al. Phase III prospective randomized double-blind placebo-controlled trial of plerixafor plus granulocyte colony-stimulating factor compared with placebo plus granulocyte colony-stimulating factor for autologous stem-cell mobilization and transplantation for patients with non-Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol 2009;27:4767–73. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.20.7209>.
- Russell N, Douglas K, Ho AD, Mohty M, Carlson K, Ossenkoppele GJ, et al. Plerixafor and granulocyte colony-stimulating factor for first-line steady-state autologous peripheral blood stem cell mobilization in lymphoma and multiple myeloma: results of the prospective PREDICT trial. Haematologica 2013;98:172–8. <https://doi.org/10.3324/haematol.2012.071456>.
- Antelo M, L., Altuna, A., Gimeno, J. J., Ferreira, J. J., Amunárriz, C., Mateos, J. J.,... & Vallejo, J. C. (2021). Engraftment after autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients mobilized with Plerixafor: A retrospective, multicenter study of a large series of patients. Transfusion and Apheresis Science, 60(3), 103130.

Tablo 1. Pleriksafor ile mobilize edilmiş hastaların temel demografik ve klinik özellikleri

Özellikler	Toplam (N=27)
Ortalama yaş, yıl (aralık)	58 (40-75)
Cinsiyet, n (%)	
Kadın	11 (%40)
Erkek	16 (%60)
BMI (kg/m ²), ortalama (aralık)	27 (17,8-33,4)
Tanı, n (%)	
Multipl Miyelom (MM)	18 (%66,7)
Lenfoma	6 (%22,2)
Onkolojik malignansiler	2 (%7,4)
Blastik dendirlik hücreli neoplazi	1 (%3,7)
Komorbidite, n (%)	
Yok	10 (%37)
Bir komorbiditesi var	9 (%33,3)
Birden fazla komorbiditesi var	8 (%29,6)
Kapıcı nakil	
İlk, n (%)	25 (%92,6)
İkinci, n (%)	2 (%7,4)
OKN öncesinde uygulanan tedavisi sayısı, ortalama (aralık)	1,3 (1-3)
Kör sayısı, ortalama (aralık)	5,8 (2-12)
OKN öncesi hastalık durumları, n (%)	
Tam yanıt (TY)	16'sı (%59,3)
Çok iyi kısmi yanıt (CIKY)	5'si (%18,5)
Kısmi yanıt (KY)	4'sü (%14,8)
Uyumsuz yanıt	2 (%7,4)
Pleriksaforun eklendiği mobilizasyon rejimi, n (%)	
G-CSF	10 (%37)
Siklofosfamid+G-CSF	9 (%33,3)
Kemoterapi+ G-CSF	8 (%29,6)
Lenalidomid kullanımı, n (%)	9 (%33,3)
Radyoterapi maruziyeti	1 (%3,7)
Pleriksafor kullanılan gün, ortalama (aralık)	2,4 (1-5)
Kök hücre toplanana kadar yapılan ortalama aferez sayısı, ortalama (aralık)	2,5 (1-5)
Toplanan CD34 + hücre, ortalama (aralık)	$7,8 \times 10^6/\text{kg}$ (3,5-16,1)
Hastalara verilen CD34 + hücre, ortalama (aralık)	$4,4 \times 10^6/\text{kg}$ (3,6-6,7)
Nakil öncesi performans durumları	
ECOG 0, n (%)	21 (%77,8)
ECOG 1, n (%)	5 (%18,5)
ECOG 2, n (%)	0
ECOG 3, n (%)	1 (%3,7)
ECOG 4, n (%)	0
ECOG 5, n (%)	0
Hazırlama rejimi	
Melfalan, n (%)	18 (%66,7)
BEAM, n (%)	7 (%25,9)
Diğer, n (%)	2 (%7,4)

Tablo 2. Pleriksafor kullanılan hastalarda nakil sonrası özellikler

Özellikler	Toplam (N=27)
Nötrofil engraftmanı, gün, ortalama (aralık)	11 (9-14)
Platelet engraftmanı, ortalama (aralık)	12 (7-25)
Nakil sürecinde verilen ekthosit, ünite, ortalama (%)	1,7 (0-6)
Nakil sürecinde verilen trombosit, ünite, ortalama (%)	4 (1-14)
Toplam yatış süresi, gün, ortalama (aralık)	24 (17-55)
Nakil sonrası toplam yatış süresi, gün, ortalama (aralık)	19 (12-46)
Febril nötrojeni	
Var, n (%)	4 (%14,8)
Yok, n (%)	23 (%85,2)
Transplant sonrası 100.günde	
Hemoglobin, ortalama (aralık)	11,2 g/dl (8,6-12,8)
Platelet, ortalama (aralık)	$165 \times 10^9/\text{L}$ (36-326)
Nötrofil, ortalama (aralık)	$2,5 \times 10^9/\text{L}$ (0,87-8,9)
Graft yetmezliği, n	0
Hastaların son durumları	
Yaşıyor, n (%)	17 (%63)
Vefat, n (%)	6 (%22)
Takipten çıkmış, n (%)	4 (%14,8)

Pediyatrik Akut Lösemiler

SS-70

Referans Numarası: 228

LÖSEMİDE ŞELASYON TEDAVİSİ

Nihal Karadağ¹, Şebnem Önen Göktepe¹, Dilek Ece¹, Erkam Dolapçı², Hamiyet Hekimci Özdemir¹, Kaan Kavaklı¹, Can Balkan¹, Yeşim Aydınok¹, Deniz Yılmaz Karapınar¹

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Bilim Dalı

²Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Giriş: Çocukluk çağı lösemisinde hem hastalığın kendisi, hem de uygulanan kemoterapilerin etkisi ile olan kemik iliği baskılanması nedeni ile sık transfüzyon ihtiyacı olmaktadır. Kronik demir yüklenmesi, kardiyak hemosideroz, glikoz metabolizması bozuklukları, kardiyomyopati, kc fibrozisi, hipotiroidi ve hipoparatiroidi gibi hayatı tehdit edebilecek birçok komplikasyona neden olur. Lösemi hastalarının organları zaten kemoterapi ilaçlarının etkisi ile oksidatif stres altında iken, sekonder hemosideroz ile poliendoekrinopati geliştirme ihtimalleri yüksektir.

Bu çalışmada şelasyon tedavisi uygulanan lösemi hastalarının özellikleri ve şelasyon etkinliği değerlendirilmesi amaçlandı.

Materyal-Metot: EÜTF Çocuk Hematoloji BD tarafından takip edilen 280 ALL ve 72 AML hastasının dosyası retrospektif olarak tarandı. Şelasyon tedavisi verilip sonlandırılmış olan olgular çalışmaya dahil edildi. Şelasyon tedavisi başlanan olguların, yaşları, cinsiyetleri, lösemi tipi, 1000ng/ml den büyük olduğu ilk ferritin değeri, transfüzyon sıklığı, şelasyon başlandığındaki ferritin, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, karaciğer demir birikimi (LIC) mg/g ka., şelasyon dozu ve süresi, şelasyon kesildiğıindeki ferritin değeri kayıt edildi. Tedavi süresince ayda bir bakılan karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri değerlendirildi.

Yerel etik kurul onayı alındı.

Sonuçlar: Çalışmaya 10 kız ve 10 erkek 20 hasta dahil edildi. Hastaların demografik ve laboratuvar verileri tablo 1'dedir.

Tartışma: Yüksek ferritin yükü artmış mortalite riski ile ilişkilidir. Lösemilere uygulanmakta olan daha ağır kemoterapi nedeni ile transfüzyon ihtiyacı fazladır. Bu nedenle oluşan demir yükünün şelasyon tedavisi etkin bir şekilde temizlenmesi önemlidir. Özellikle transplant planlanan hastalarda transplant başarısını arttırmak için demir yükü azaltılmalıdır. Şelasyon tedavisi, demir radikallerini temizleyerek hem endokrin yan etkilerin gelişimi hem de antimitotik proliferatif etkisi ile bazı lösemi hastalarında faydalı olabilir. Demir yükünü takipte ferritin tek başına bir marker olarak kullanılmamalı, hastaların transfüzyon sıklıkları yakın takip edilerek gerektiğinde MRG ile karaciğer ve kalp demir birikimi ölçülmelidir. Risk grubu bağımsız tüm lösemili hastaların hepsini izlemek gereklidir.

Anahtar kelimeler: çocukluk çağı, lösemi, şelasyon

Kaynaklar

- Wood JC, Noetzel L, Hyderi A, et al. Predicting pituitary iron and endocrine dysfunction. *Ann N Y Acad Sci*. 2010;1202:123–128.
- Gamberini MR, De Sanctis V, Gilli G. Hypogonadism, diabetes mellitus, hypothyroidism, hypoparathyroidism: incidence and prevalence related to iron overload and chelation therapy in patients with thalassaemia major followed from 1980 to 2007 in the Ferrara Centre. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2008;6(suppl 1):158–169.
- Ktena Y, Athanasiadou A, Lambrou G, Adamaki M, Moschovi M et al. Iron Chelation With Deferasirox for the Treatment of Secondary Hemosiderosis in Pediatric Oncology Patients. A Single-center Experience.
- Ohyashiki JH, Kobayashi C, Hamamura R, Okabe S, Tauchi T et al. The oral iron chelator deferiasirox represses signaling through the mTOR in myeloid leukemia cells by enhancing expression of REDD1. *Cancer Sci* 2009; 100: 970–977.

Tablo 1. Hastaların demografik ve laboratuvar verileri

	n	aralık
Olgu	20	
Cinsiyet: Kız/Erkek	10/10	
Tanı: Pre B/T/ AML	16/2/2	
Risk Grubu SRG/ORG/HRG	0/4/16	
Ferritin > 1000 tanıdan sonraki zamanı	4	1-18
Şelasyon başlama tarihi	12	5-19
Başlangıç ferritin seviyesi	3013	1387-7984
Transfüzyon sayısı	16	7-45
LIC(mg/g ka)	10	3,2-22,7
ALT (U/l)	32	10-174
AST (U/l)	32	8-329
Üre (mg/dl)	17	12-31
Krea (mg/dl)	0.32	0.07-0.67
Şelatör dozu (mg/kg)	15	9-27.7
Şelatör süresi (ay)	9	4-15
Kesildiğinde Ferritin	615	451-1638

■ Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

SS-71

Referans Numarası: 52

ALLOJENEİK KÖK HÜCRE NAKLİ YAPILAN HASTALARDA İMMUNSUPRESİF TEDAVİ SEÇİMİNİN PROGNOSTİK ÖNEMİ

Nisa Akın Yetkin¹, Başak Bostankolu Değirmenci², Emine Merve Savaş², Aysun Sarier², Zübeyde Nur Özkurt², Zeynep Arzu Yeğin²

¹Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı

²Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı

Amaç: Allojeneik kök hücre nakli (AKHN) birçok hematolojik hastalık için kuratif tedavi seçeneğidir. Akut ve kronik graft-versus-host hastalığının (GvHH) neden olduğu morbidite ve mortalite, yaşam kalitesini ve sağkalım oranlarını olumsuz etkilemektedir. Uygulanan GvHH profilaksisi verici tipi ve kullanılan hazırlama rejimine göre değişkenlik göstermekle birlikte; siklosporin (CSA), metotreksat (MTX) ve mikofenolat mofetil (MMF) sık kullanılan ajanlardır. Bununla birlikte, yüksek doz siklofosamid (PTCy) ve ATG'nin GvHH sıklığını azalttığı gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda, GvHH gelişen hastalarda immunsupresif tedavinin uzun dönemde mortalite ve morbidite üzerine olumsuz etkilerinin olduğu gösterilmiştir (1,2,3). Bu çalışmada, AKHN yapılan hastalara uygulanan immunsupresif tedavi tipinin ve süresinin nakil ilişkili komplikasyonlar, relaps, sağkalım ve mortalite üzerine olan etkisinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: AKHN yapılan toplam 300 hastanın [yaş: 37(15-71) yıl; E/K: 194/106] dosya bilgileri geriye dönük olarak incelendi. Hasta ve kök hücre nakil bilgileri Tablo 1'de sunulmuştur.

Bulgular: Nakil sonrası ortalama CSA kullanım süresi 200(6-1830) gün, MMF kullanım süresi 62.5(10-1825) gündü. Toplam 137 hastaya (%45.7) akut/kronik GvHH nedeniyle ortalama 90(5-540) gün süreyle steroid tedavisi uygulandı. PTCy 32 hastaya (%10.7), ATG 40 hastaya (%13.3) uygulandı. Çalışma grubu CSA kullanım süresine göre iki alt gruba ayrıldı [eşik değeri: 182 gün (AUC: 0.686(0.616-0.756); p<0.001); Grup I: ≤182 gün, Grup II: >182 gün]. Toplam sağkalım (%59.4 vs %33.2, p<0.001) ve ilerlemesiz sağkalım olasılığı (%79.8 vs %53.3, p<0.001) CSA-II'de anlamlı yüksek bulundu. 5-yıllık non-relaps mortalite (NRM) olasılığı CSA-II'de anlamlı düşük bulundu (%44.9 vs %65.2; p=0.005). MMF kullanılmayan hastalarda toplam sağkalım [1479(26-5823) vs 764.5(42-5370) gün; p=0.005] ve ilerlemesiz sağkalım süresi [1320(26-5823) vs 730(42-5370) gün; p=0.023] anlamlı uzun saptandı. MMF kullanılan grupta 5-yıllık NRM olasılığı anlamlı yüksek bulundu (%71.2 vs %52.6; p=0.029). Steroid kullanılan grupta toplam sağkalım olasılığı anlamlı düşük saptandı (%41.6 vs %56; p=0.006). Steroid kullanılan grupta 5-yıllık NRM olasılığı anlamlı yüksek bulundu (%71.7 vs %42.2; p=0.002). Toplam sağkalım olasılığı CSA-MTX kolunda CSA-MMF koluna kıyasla anlamlı yüksekti (%54.1 vs %24.3; p=0.006). 5-yıllık NRM olasılığı CSA-MTX kolunda CSA-MMF koluna göre anlamlı düşüktü (%52 vs %73.5, p=0.005).

Sonuç: Uzun süreli steroid kullanımının AKHN yapılan hastalarda prognoz üzerine olumsuz etkileri bilinmektedir. GvHH profilaksisinde kullanılan farklı ajanların GvHH, sağkalım ve mortalite üzerine doğrudan ve bağımsız etkilerini gösteren karşılaştırmalı çalışmalar bulunmamaktadır. CSA-MTX kombinasyonu GvHH'nin önlenmesi için standart bir uygulama olmakla birlikte mukozit, gecikmiş engraftman ve hepatotoksitesite gibi istenmeyen yan etkilere neden olabilmektedir. MMF kullanımının özellikle sekonder malignite gelişimi yönünden riskli olabileceği bilinmektedir (4,5,6,7). Çalışmamızda, CSA-MTX kombinasyonunun MMF ile kıyaslandığında sağkalım ve mortalite açısından daha avantajlı olduğu gösterilmiştir. Uzun süreli siklosporin kullanımının olumlu etkisi ise eşlik eden GvHH ve graft versus lösemi etkisiyle ilişkilendirilebilir. Bu çalışmada olgu sayısının az olması nedeniyle PTCy ve ATG alt grup analizinde anlamlı bir sonuca ulaşılamamıştır, bu konuda geniş olgu serilerinde yapılacak ileriye dönük çalışmalara gereksinim vardır.

Anahtar kelimeler: Allojenik kök hücre nakli, akut graft versus host hastalığı, kronik graft versus host hastalığı, immunsupresif tedavi, siklosporin, mikofenolat mofetil, metotreksat

Kaynaklar

- 1- Kharfan-Dabaja M et al. Mycophenolate mofetil versus methotrexate for prevention of graft-versus-host disease in people receiving allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;(7):CD010280. doi: 10.1002/14651858.CD010280
- 2- Törlén J et al. Effect of graft-versus-host disease prophylaxis regimens on T and B cell reconstitution after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019;25(6):1260-8. doi: 10.1016/j.bbmt.2019.01.029

- 3- Landwehr-Kenzel S et al. Cyclosporine A but Not Corticosteroids Support Efficacy of Ex Vivo Expanded, Adoptively Transferred Human Tregs in GvHD. Front Immunol. 2021 Oct 11;12:716629. doi: 10.3389/fimmu.2021.716629
- 4- Kansu E et al. Administration of cyclosporine for 24 months compared with 6 months for prevention of chronic graft-versus-host disease: a prospective randomized clinical trial. Blood 2001;98(13):3868-70. doi: 10.1182/blood.v98.13.3868
- 5- Nagler A et al. Graft-versus-Host Disease Prophylaxis with Post-Transplantation Cyclophosphamide versus Cyclosporine A and Methotrexate in Matched Sibling Donor Transplantation. Transplant Cell Ther. 2022 Feb;28(2):86.e1-86.e8. doi: 10.1016/j.jtct.2021.11.013
- 6- Hamilton BK et al. Inferior Outcomes with Cyclosporine and Mycophenolate Mofetil after Myeloablative Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 2019 Sep;25(9):1744-1755. doi: 10.1016/j.bbmt.2019.05.019

Tablo 1. Hasta ve Nakil Özellikleri

Yaş [yıl] [ortanca(aralık)]	37 (15-71)
Cinsiyet (erkek/kadın) [n(%)]	194/106
Tanı [n(%)]	
Akut myeloid lösemi	123 (41)
Akut lenfoblastik lösemi	65 (21,7)
Myelodisplastik sendrom	29 (9,7)
Primer myelofibrozis	11 (3,7)
Kemik iliği yetmezliği sendromları	22 (7,3)
Non-Hodgkin lenfoma	19 (6,3)
Kronik myeloid lösemi	11 (3,7)
Diğer	20 (6,6)
Hastalık durumu [n(%)] (n=293)	
Tam yanıt	206 (70,3)
Kısmi yanıt	33 (11,3)
İlerleyici/Dirençli hastalık	54 (18,4)
Graft kaynağı [n(%)]	
Periferik kan	291 (97)
Kemik iliği	9 (3)
Donör tipi [n(%)]	
HLA tam uyumlu kardeş	211 (70,3)
HLA tam uyumlu akraba-dışı	41 (13,7)
HLA uyumsuz kardeş	7 (2,3)
HLA uyumsuz akraba-dışı	28 (9,3)
Haploidentik	13 (4,3)
EBMT skoru [n(%)] (n=295)	
Düşük (0-3 puan)	223 (74,3)
Orta (4 puan)	43 (14,6)
Yüksek (>4 puan)	29 (9,7)
Ürün CD34+ hücre sayısı (10 ⁶ /kg) [ortanca(aralık)]	4.39 (1.17-7.7)
Hazırlama rejimi [n(%)]	
Myeloablatif	167 (55,7)
Non-myeloablatif	11 (3,7)
Azaltılmış yoğunluk	122 (40,7)
GvHH profilaksisi [n(%)]	
CSA+MTX	219 (73)
CSA+MMF	81 (27)
Posttransplant siklofosamid kullanımı [n(%)]	32 (10,7)
ATG kullanımı [n(%)]	40 (13,3)
Nötrofil engraftman günü [ortanca(aralık)]	15 (7-36)
Trombosit engraftman günü [ortanca(aralık)]	14 (0-89)
Kısaltmalar: HLA Human leukocyte antigen; EBMT European Society for Blood and Marrow Transplantation; GvHH Graft versus host hastalığı; CSA Siklosporin; MTX Metotreksat; MMF Mikofenolat mofetil; ATG Antitümör globulin.	

sonrası şiddetli hepatik VOD/SOS tedavisi için onaylanmıştır. Bu analiz, DEFIFrance kayıt çalışmasındaki kemoterapi sonrası VOD/SOS için defibrotide tedavisi alan hastalardaki sonuçları sunar.

Yöntemler: Bu pazarlama sonrası kayıt çalışmasında, Fransa'daki 53 HCT merkezinde defibrotide alan hastalar hakkında retrospektif ve prospektif gerçek dünya verileri toplanmıştır. VOD/SOS teşhisi, araştırmacının tipik klinik uygulamasına göre yapılmıştır. Hastalık şiddeti, yetişkinlerde yetişkin EBMT şiddeti kriterleri kullanılarak; pediatrik hastalar (<18 yaş), pediatrik EBMT şiddet kriterleri kullanılarak retrospektif/prospektif olarak kategorize edilmiştir. Sağkalım ve tam yanıt (CR; toplam serum bilirubin <2 mg/dL ve araştırmacının değerlendirmesine göre çoklu organ yetmezliği [MOF] çözünürlüğü) VOD/SOS teşhisi sonrası 100. güne kadar hesaplanmıştır. Tedaviyle ortaya çıkan ciddi advers olaylar (TESAE'ler), tedaviyle ilişkisinden bağımsız olarak hemoraji, koagülopati, enjeksiyon bölgesi reaksiyonları, enfeksiyonlar ve tromboembolik olaylardır.

Sonuçlar: Genel olarak, 46 hasta (19 [%41] pediatrik ve 27 [%59] yetişkin) kemoterapi sonrası VOD/SOS için defibrotide almıştır. Medyan yaş, pediatrik hastalarda 5,8 yıl (aralık: 2, 17), yetişkinlerde ise 56,6 yıldır. (aralık: 18, 72) Pediatrik hastaların birincil ALL (pediatrik: %53; yetişkin: %22) veya nöroblastom/solid tümör (%32; %0) birincil tanısına sahip olma olasılığı yetişkinlerden daha yüksekti, AML (%11; %63) yetişkinlerde daha yaygındır. Pediatrik hastaların daha önce Gemtuzumab Ozogamisine ve İnotuzumab Ozogamisine (sırasıyla %11 ve %0) maruz kalma olasılığı yetişkinlere (%41 ve %15) göre daha düşüktür. VOD/SOS, tüm pediatrik hastalarda ve 22 (%81) yetişkinde şiddetli/çok şiddetlidir. MOF, böbrek yetmezliği (pediatrik: %60; yetişkin: %70), solunum yetmezliği (%100; %80) ve beyin yetmezliği (%20) dahil olmak üzere 5 (%26) pediatrik hasta ve 10 (%37) yetişkinde mevcuttur (%70). VOD/SOS teşhisi sonrası 100. günde Kaplan-Meier (KM)-tahmini sağkalım oranı pediatrik hastalarda %74 ve yetişkinlerde %37 idi (Şekil 1A) ve CR oranı pediatrik hastalarda %68 ve yetişkinlerde %37 idi (Şekil 1B). VOD/SOS teşhisinin ardından 100 gün içinde ölen 5 pediatrik hastanın 5'inde çok şiddetli VOD/SOS vardı. 100. günde ölen 17 yetişkinden 10'unda çok şiddetli VOD/SOS vardı. 100. gün itibarıyla, 2 pediatrik hasta ve 6 yetişkin, nüks/ilerleyici hastalık nedeniyle ölmüştür ve VOD/SOS ile ilgili ölüm olmamıştır. İlgilenilen TESAE'ler, kemoterapi sonrası VOD/SOS'lu hastaların %15'inde meydana gelmiştir (pediatrik: %11; yetişkin: %19), enfeksiyon ve kanama dahildir (genel grupta her biri %9).

Genel Sonuçlar: Bu gerçek dünya DEFIFrance çalışmasında, kemoterapi sonrası VOD/SOS için Defibrotid alan hastaların çoğunda şiddetli/çok şiddetli VOD/SOS ve kayda değer bir oranda MOF vardı. Bu da bu hasta popülasyonunda ilerlemiş hastalığı göstermektedir. Yetişkin hastaların yarısından fazlası Ozogamisine içeren tedavi almıştır. Bu veriler, VOD/SOS'un HCT ortamı dışında bir endişe kaynağı olduğunu gösterir ve erken tanımı kolaylaştırmak için kemoterapiden sonra hastaları izleyenler arasında VOD/SOS'un belirti ve semptomlarına karşı sürekli uyanıklığa ihtiyaç olduğunu gösterir.

Anahtar kelimeler: Defibrotid; Hepatik Veno-Oklüzif Hastalık; Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyonu; Kemoterapi

■ Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

SS-73 Referans Numarası: 344

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

Ibrahim Yakoub Agha¹, Didier Blaise², Jean Hugues Dalle³, Myriam Labopin⁴, Sylvain Chantepie⁵, Richard Martin⁶, Nalina Dronamraju⁷, François Duchêne⁸, Mohamad Mohty⁴

¹Chu De Lille, Université Lille, Inserm U1286, Infinite, 59037 Lille, Fransa

²Institut Paoli-Calmettes, Aix Marseille Univ, Cnrs, Inserm, Crcm, 232 Bilim Dalı De Sainte-marguerite, 13009 Marseille, Fransa

³Hôpital Robert-debré, Ghu Aph Nord ve Université Of Paris, 48 Bilim Dalı Sérurier, 75019 Paris, Fransa

⁴Hôpital St Antoine, Sorbonne Üniversitesi, Inserm Umr5 938, 75012 Paris, Fransa

⁵Institut D'hématologie De Basse Normandie, Av. De La Côte De Nacre, 14000 Caen, Fransa

⁶Jazz Pharmaceuticals, Oxford, Birleşik Krallık

⁷Jazz Pharmaceuticals, 2005 Market St, Philadelphia, Pa 19103, ABD

⁸Jazz Pharmaceuticals, 84 Quai Charles De Gaulle, 69006 Lyon, Fransa

Genel Bilgi: Veno-oklüzif hastalık/Sinüzoidal Obstrüksiyon Sendromu (VOD/SOS), yüksek doz kemoterapiden sonra da ortaya çıkabilen hematopoetik hücre transplantasyonunun (HCT) potansiyel olarak yaşamı tehdit eden bir komplikasyondur. Defibrotide, AB'de >1 aylık hastalarda HCT

■ Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

SS-74 Referans Numarası: 431

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

Fatma Demir Yenigürbüz¹, Didem Atay¹, Burcu Akıncı¹, Arzu Akçay¹, Gülyüz Öztürk¹

¹Acıbadem Mehmetali Aydınlar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoonkolojisi Bilim Dalı, Pediatrik Kit Bölümü

Giriş: SARS-CoV-2 ile enfekte olan sağlıklı çocuk ve ergenlerde Covid 19 hastalığı hafif bir seyir gösterirken immunsuprese çocuk hastalarda hastalık daha şiddetli seyretmekte ve komplikasyon riski daha yüksek olmaktadır. Hastalığın ağır seyretmesi üzerine etkili olan klinik risk faktörleri iyi tanımlanmamıştır. Bu çalışmada, merkezimizde takip edilen, Covid 19 hastalığı tanısı alan hastalarımızı değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç-yöntem: Mart 2020- Eylül 2022 tarihleri arasında; semptomatik veya asemptomatik dönemde bakılan nazofarengeal sürüntü örneğinde SARS-CoV-2 pozitifliği saptanan 18 hasta çalışmaya alındı.

Bulgular: Hastaların demografik özellikleri Tablo 1’de özetlendi. Antiviral tedavi alt solunum yolu enfeksiyonu olan hastalara verildi. Alt solunum yolu enfeksiyonu olan 3 hastaya covid spesifik plazma tedavisi verildi. Bir hasta ikinci kez Covid 19 atağı geçirdi. Dokuz hasta izlemde yoğun bakım servisinde takip edildi (%50), 8 hastanın ileri solunum desteği ihtiyacı oldu (%44.4). İki hastada MIS-C (pediatrik multisistem inflamatuvar sendrom hastalığı) sendromu izlendi, bu hastaların biri kaybedildi. Alt solunum yolu enfeksiyonu olan hastalara bakıldığında; 7 hastaya allojeneik kök hücre transplantasyonu, bir hastaya karaciğer transplantasyonu yapılmıştı. Dört hasta Covid 19 hastalığına bağlı solunum yetmezliği nedeni ile kaybedildi (%22.2). Enfeksiyona bağlı mortalite oranı %22.2, genel sağkalım %52.9 olarak bulundu. Kaybedilen tüm hastalar salgının birinci dalgasında hastalanmıştı. Hematopoietik kök hücre nakli (HKHN) yapılmış olması, lenfopeni ($<500/\text{mm}^3$), yoğun bakım ve ileri solunum desteği ihtiyacı ve alt solunum yolu enfeksiyonu varlığının mortalite üzerine istatistiksel olarak anlamlı etkili olduğu saptandı ($p<0.05$).

Sonuç: Hematolojik maligniteleri olan veya HKHN yapılmış olan hastalar, hem hastalık hem de tedaviye sekonder immünoşüpresyonun bir sonucu olarak SARS-CoV-2’ye bağlı Covid 19 hastalığı için yüksek riskli bir popülasyondur.

Maligniteli ve HKHN yapılmış kısıtlı sayıda çocuk hasta içeren çalışmalarda, hastalık ağırlık sınıflamaları ve test stratejisindeki farklılıklar nedeni ile mortalite oranları da değişmektedir. Pediatrik hematolojik özellikler de kök hücre nakli yapılan hastalarda ciddi hastalığın ortaya çıkabileceği ve bu durumda mortalitenin yüksek olacağı gösterilmiştir. Kritik hastalık oranı %6.6-21 arasında değişmekteyken mortalitenin %2-66 arasında değiştiği bildirilmiştir. Bu çalışmaların çoğu erişkin ve çocuk hastayı birlikte içermektedir. Bizim çalışmamızda mortalite oranı %22.2, genel sağkalım %52.9 bulunmakla birlikte kaybedilen tüm hastalara HKHN yapılmıştı ve ek olarak salgının 1. dalgasında kaybedilmiştir. Haziran 2021’den sonra hiçbir hasta kaybedilmemiştir. Covid 19 hastalığına bağlı mortalitenin azalması; sonradan çıkan varyantların fulminan seyrinin daha az olması, hastalık seyrinin ve takibinin daha iyi yönetilmesinin etkin olduğu düşünülmektedir.

Covid 19 pandemisi süresince hastalığın seyri ve sonuçları ile ilgili çok sayıda çalışma yapılmış, hastalığın patogenezi büyük ölçüde anlaşılmıştır. Virüs spesifik etkin tedavi halen bulunamamış olup, tedavi büyük oranda destek tedavileri içermektedir. Enfeksiyondan korunmada risk gruplarındaki hastaların ve yakınlarının aşılanması halen en etkili yol olarak görülmektedir. Özellikle HKHN yapılan hastalarda uzamış ağır immünoşüpresyon hastalığın alt solunum yoluna ilerlemesine neden olmakta ve mortaliteyi direkt veya dolaylı olarak önemli ölçüde arttırmaktadır.

Anahtar kelimeler: Covid 19, kök hücre transplantasyonu, çocukluk çağı

Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri		
Yaş; yıl, ortalanca (min-maks)	7.5 (0.5-14.4)	
Cinsiyet (K/E)	0.8	
Tanı- n (%)		
	Akut lenfoblastik lösemi	7 (%38.8) (KİT pozitif n=3)
	Akut myeloid lösemi	3 (%16.7) (KİT pozitif n=3)
	Hemoglobinopati	2 (%11.1) (KİT pozitif n=2)
	İmmünyetmezlik	2 (%11.1) (KİT pozitif n=1)
	Solid tümör	2 (%11.1)
	Kronik myeloid lösemi	1 (%5.6)
	Kronik myeloid lösemi	1 (%5.6)
Enfeksiyon lokalizasyonu n (%)		
	Üst solunum yolu enfeksiyonu	10 (%56.6)
	Alt solunum yolu enfeksiyonu	8 (%44.4)
Komorbid durumlar (n=9) n (%)		
	Akciğer patolojisi-bronşektazi	2 (%11.1)
	Kardiyak patoloji - kardimiyopati-kalp yetmezliği	2 (%11.1)
	Graft versus host hastalığı	1 (%5.6)
	Relaps-refrakter hastalık	1 (%5.6)
	Trizomi 21	1 (%5.6)
	Diabetes mellitus	1 (%5.6)
	Uzun süreli steroid kullanımı	1 (%5.6)

■ Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

SS-76

Referans Numarası: 16

HAPLOİDENTİK NAKİLDE POSTTRANSPLANT SIKLOFOSFAMİD İLE ALFA BETA T HÜCRE DEPLESYONUNUN KİYASLANMASI, TEK MERKEZ DENEYİMİ

Mehmet Özen¹, Mehmet Gündüz¹, İlknur Aksoyoglu¹, Ahmet İfran¹, Ali Uğur Ural¹

¹Bayındır Söğüşözü Hastanesi Hematoloji ve KİT

Haploidentik allojenik kök hücre nakli son yıllarda hematolojik malign hastalıklarda genellikle posttransplant siklofosfamid (PTCy) kullanılarak yapılmaktadır. Bir diğer yöntem de alfa beta T hücre depleksiyonudur. 27.04.2012 ile 30.04.2022 arasında kliniğimizde toplam 36 tanesi haploidentik allojenik kök hücre nakli yapılmıştır. Bu çalışmada iki farklı yöntemle haploidentik allojenik kök hücre nakli yapılan vakalarımız karşılaştırılacaktır.

Haploidentik allojenik kök hücre nakli yapılan 36 hastanın 23 (%64) tanesi erkek, 13 (%36) tanesi ise kadındır. CMV enfeksiyonunu takiben relaps 9 hastada (%30), CMV enfeksiyonunu takiben akut GVHH ise 6 (%20) hastada gözlemlenmiştir. Hastaların 14’ü (%39) hayatta olup 22 hasta (%61) ise kaybedilmiştir.

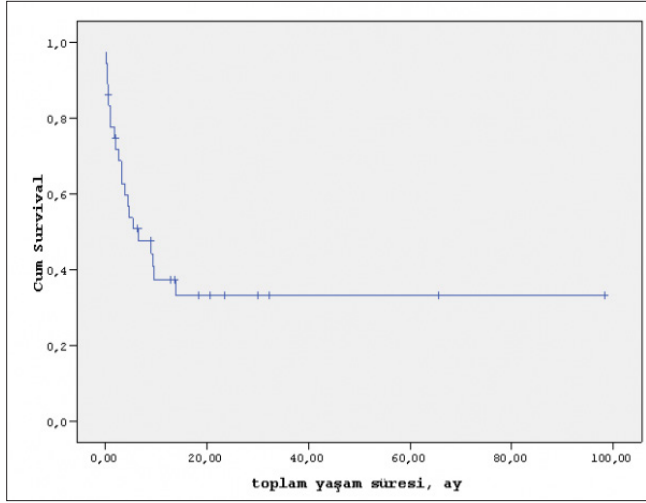
Haploidentik nakil yapılan hastaların ortalanca olaysız sağkalımı 4,63 aydır (1,68-7,58, %95 CI). Toplam sağkalımı ise ortalanca 6,6 aydır (0,46-12,74, %95 CI). Hastaların toplam ve olaysız sağkalım grafikleri şekil 1 ve 2 de verilmiştir. Ayrıca tablo 1 de tüm hastaların sağkalım verileri özetlenmiştir.

Haploidentik nakillerin 26 tanesi standart tedavi almış olup PTCy (n=21, %81) veya alfabet T hücre depleksiyonu (n=5, %19) ile nakil yapılmıştır. 10 adet haploidentik nakil ise standart tedavi almamıştır. Bu nedenle karşılaştırmaya alınmamıştır.

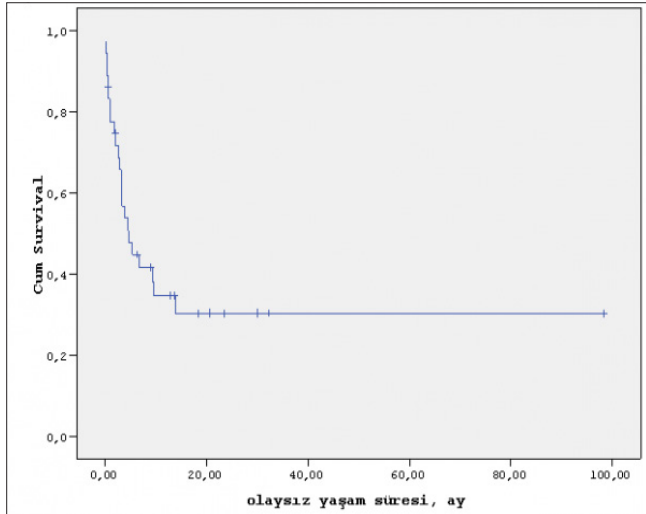
Tablo 2 de PTCy grubu ile T hücre depleksiyonu yapılan grup demografik özelliklerine göre kıyaslanmıştır. T hücre depleksiyonu yapılan grupta daha düşük CD34+ kök hücre uygulanmıştır. Gruplar sağkalım açısından kıyaslandığında her grupta da olaysız ve genel sağkalım açısından fark saptanmamıştır (Şekil 3 ve 4) ve tablo 3. Posttx Cy grubunda gelişen 5 akut GVHH vakasının 3’ü CMV enfeksiyonu sonrasında gelişmiş olup T hücre depleksiyonu grubunda akut GVHH gelişmemiştir. Yine Posttx Cy grubunda graft

yetmezliği ve relaps gelişen 6 vakanın 5'i CMV enfeksiyonu sonrasında gelişmiş olup T hücre depresyonu grubunda graft yetmezliği veya relaps gelişen 3 vakanın 2'sinde CMV 1'inde ise EBV enfeksiyonunu takiben graft yetmezliği veya relaps gelişmiştir. Aynı zamanda PTCy grubundaki hastalara metotreksat, siklosporin veta takrolimustan oluşan immünsüpresyon uygulanırken alfabet T depresyonu grubunda uygulanmamıştır.

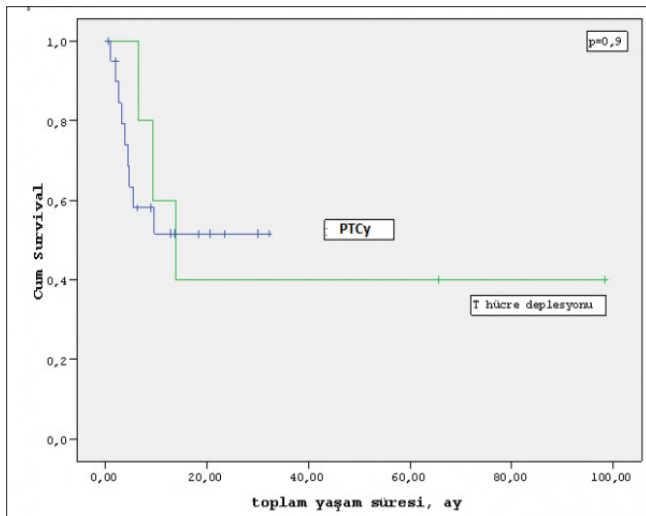
Anahtar kelimeler: haploidentik, T hücre depresyonu, posttransplant siklofosfamid



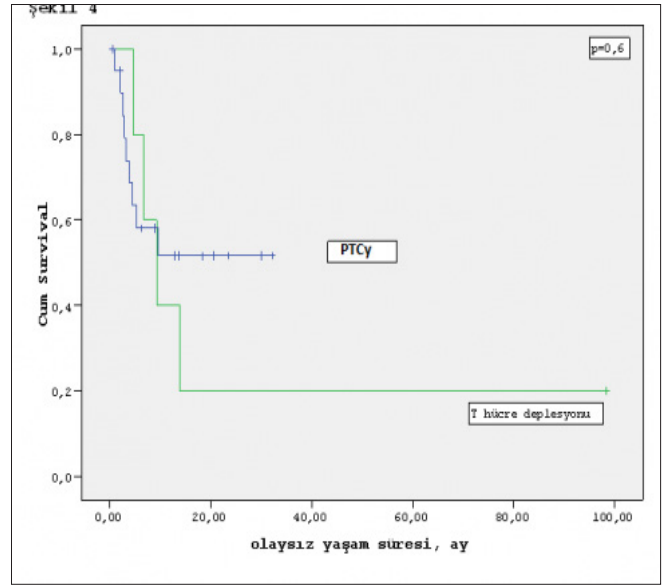
Şekil 1. Tüm hastalarda toplam sağkalım



Şekil 2. Tüm hastalarda olaysız sağkalım



Şekil 3. PTCy ile T hücre depresyonunun toplam sağkalım açısından karşılaştırılması



Şekil 4. PTCy ile T hücre depresyonunun olaysız sağkalım açısından karşılaştırılması

Tablo 1. Tüm hastalarda sağkalım özellikleri

	Toplam	Olaysız
1 yıllık	%71.6 (7,6SE)	%71.6 (7,6SE)
2 yıllık	%41.6 (8,5SE)	%40.8 (8,6SE)
Ortanca (%95CI)	4,6 (1,7-7,6)	6,6 (0,46-12,7)

Tablo 3. Her iki grupta hastalısız ve toplam sağkalım

	PTCy toplam	T hücre depresyonu toplam	p	PTCy olaysız	T hücre depresyonu olaysız	p
1 yıllık	%58.1 (11,3SE)	%60.0 (21,9SE)		%58.1 (11,3SE)	%40.0 (21,9SE)	
2 yıllık	%51.6 (11,8SE)	%40.0 (21,9SE)		%51.6 (11,8SE)	%20.0 (17,9SE)	
Ortanca (%95CI)	18,7 (12,3-25,1)	13,9 (4,2-23,5)	0,9	18,6 (12,1-25,0)	9,4 (3,9-14,9)	0,6

Tablo 2. Her iki grubun demografik özellikleri

	PTCy grubu	T hücre depresyonu grubu	p
Cinsiyet	• Kadın 9 (%43) • Erkek 12 (%57)	• Kadın 0 (%0) • Erkek 5 (%100)	0,13
Yaş	• 41 (20-68)	• 37 (25-45)	0,63
Tanı	• AML 12 (%57) • ALL 7 (%33) • HH 1 (%5) • KML 0 (%0) • MDS 1 (%5)	• AML 2 (%40) • ALL 1 (%20) • HH 1 (%20) • KML 1 (%20) • MDS 0 (%0)	0,27
Kök hücre kaynağı	• 20 hasta (%95) periferik kök hücre • 1 hasta (%5) kemik iliği	• 5 hasta (%100) periferik kök hücre • 0 hasta (%0) kemik iliği	1,0
CD34	• 10 (5.78-12.1) periferik kh • 1,29 (1,29) kemik iliği	• 5,11 (4.92-8.88) periferik kh • kemik iliği yok	0,01* (anlamlı)
Engraftman	• Gerçekleşti 20 (%95) • Olmadı 1 (%5)	• Gerçekleşti 5 (%100) • Olmadı 0 (%100)	1,0
Nötrofil engraftman günü	• 16.5 (13-21)	• 15 (10-21)	0,21
Sekonder engraftman yetmezliği	• Gelişti 8 (%42) • Gelişmedi 11 (%58)	• Gelişti 4 (%80) • Gelişmedi 1 (%20)	0,31
Akut GVHH gelişimi (engraft olanlar arasında)	• Var 5 (%24) • Yok 16 (%76)	• Var 0 (%0) • Yok 5 (%100)	0,54
Kronik GVHH gelişimi (>100 gün yaşayanlar arasında)	• Var 2 (%12) • Yok 14 (%88)	• Var 1 (%20) • Yok 4 (%80)	1,0
Ölüm nedeni (n=12)	• Graft yetmezliği n=3 (%33.5) • Relaps 3 (%33.5) • GVHH 2 (%22) • Enfeksiyon 1 (%11)	• Graft yetmezliği n=1 (%33) • Relaps 2 (%67) • GVHH 0 (%0) • Enfeksiyon 0 (%0)	0,66

■ Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

SS-77

Referans Numarası: 36

FARKLI BİYOBENZER GRANÜLOSİT KOLONİ UYARICI FAKTÖRLERİN KEMİK İLİĞİNDEN KÖK HÜCRE TOPLANMASI ÜZERİNE ETKİSİBarbaros Şahin Karagün¹, Utku Aygüneş¹, İlgen Şaşmaz², Bülent Antmen¹¹Acıbadem Üniversitesi²Çukurova Üniversitesi

Geleneksel olarak Allojenik Kök Hücre Transplantasyonu(HSCT) için kök hücre kaynağı olarak Kemik iliği(BM) kullanılmıştır. Ancak yakın zamanlarda kök hücre mobilizasyonu için granülosit koloni uyarıcı faktör (G-CSF) kullanılmasıyla sonradan Allojenik HSCT için periferik kan kök hücre (PBSC) daha fazla popülerlik kazanmıştır. G-CSF kullanılarak mobilize edilmiş BM (G-BM) ürünü ile ilgili yetişkin çalışmaları, PBSC gibi daha hızlı beyaz kan hücreleri engraftmanı ürettiğini, ancak daha az akut ve kronik GVHD hastalığı olduğunu göstermiştir.

Kemik iliğinden elde edilen ürünün CD34 hücre içeriğini artırmak amacıyla 3 farklı GCSF (Lenograstim(GRANOCYTE)(n=30), filgrastim(NEUPOGEN)(n=30), ve biyobenzer filgrastim(LEUCOSTİM)(n=29),) kullanıldı. Kullanılan bu GCSF ler birbirleriyle ve kontrol grubu(n=30) ile karşılaştırıldı. G-CSF yapılarak sağlıklı donörlerin BM den toplanan bu ürünlerden elde edilen veriler ayrıntılı olarak analiz edildi.

Tüm donörlere, BM kök hücre toplanmadan en az 24 saat önce (-1. günde) tek doz subkutan enjeksiyon olarak 10 ug / kg G-CSF yapıldı. BM elde edilen ürünün mikro litredeki CD34/UL miktarı açısından gruplar arasında Lenograstim(Granocyte®) alan grubun, CD34/UL değerinin diğer gruplara göre istatistiksel olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır. Kontrol grubu ile filgrastim ve biyobenzer-filgrastim kullanılan gruplar arasında CD34/UL değerleri arasında istatistik olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Allo HSCT uygulanan hastaların donörlerine BM CD34 hücre mobilizasyonu için biyobenzer filgrastim (Leucostim®) orijinal Filgrastim (Neupogen®) ve Lenograstim (Granocyte®) güvenle kullanılabilir. Ürün içerisinde toplanan CD34/UL miktarı dikkate alındığında Lenograstim (Granocyte®) daha çok tercih edilebilir.

Anahtar kelimeler: GCSF, bone marrow, stem cell, child

■ Enfeksiyon ve Destek Tedaviler

SS-78

Referans Numarası: 613

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

Hülya Yılmaz¹, Yeliz İlkem Şahin², Heydar Mammadli², Büşra Yıldız³, Osman Fırat Duran³, Rifat Furkan Aydın³, Şükran Erten³, Güldane Cengiz Seval¹, Sinem Civriz Bozdağ¹, Selami Koçak Toprak¹, Pervin Topçuoğlu¹, Önder Arslan¹, Muhit Özcan¹, Taner Demirer¹, Günhan Gürman¹, Meral Bektaş¹, Meltem Kurt Yüksel¹

¹Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı²Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi³Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Giriş ve Amaç: Hematolojik hastalıklarda konvansiyonel kemoterapilerin enfeksiyon riski bilince de kinaz inhibitörleri gibi farklı hücre içi sinyal yollarını hedefleyen tedavilerin enfeksiyonlar açısından güvenlik profili tam olarak bilinmemektedir. Bu amaçla çalışmamızda farklı hücre içi sinyal yollarını hedefleyen kinaz inhibitörleri kullanan hastalar bakteriyel, viral, fungal ve fırsatçı enfeksiyonlar açısından değerlendirildi.

Metod: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi hasta kayıt sistemi retrospektif olarak tarandı. 2005-2022 yılları arasında toplamda 5520 hasta tarandı, 544 kinaz inhibitörü kullanan hasta çalışmaya dahil edildi. Bakteriyel enfeksiyon, kültürde üreme olması ya da başlanan antibiyoterapiye yanıt alınması; CMV/BKV/HBV reaktivasyonu, pozitifleşen PCR sonucu; mantar enfeksiyonu, kültürde üreme olması, galaktomannan pozitifliği ya da anti-fungal tedaviye yanıt alınması; PJP (Pneumocystis jirovecii pnömonisi), PJ antijeninin gösterilmesi; tüberküloz enfeksiyonu, ARB pozitifliği, kültürde üreme olması ya da anti-tbc tedaviye yanıt alınması olarak tanımlandı.

Bulgular: Çalışmaya alınan 544 hastanın; %69'u kronik myeloid lösemi (KML), %14'ü kronik lenfositik lösemi (KLL), %8'i allogenik periferik kök hücre nakli (APKHN) olmuş hastalar, %6'sı polisitemia vera (PV), %3'ü akut myeloid lösemi (AML), %2'si non-Hodgkin lenfoma (NHL), %2'si Waldenström makroglobulinemi (WM) olgusu idi. Tüm kohortta bakteriyel enfeksiyon %15(n=83), HBV reaktivasyonu %1 (n=6), mantar enfeksiyonu %1(n=6) ve CMV reaktivasyonu %9 (n=50) sıklıkta görüldü. Hastalıklara göre enfeksiyon dağılımı Tablo 1'de özetlenmiştir. Tüm kohort toplu olarak incelendiğinde tüberküloz ve PJP enfeksiyonu saptanmadı. HBV reaktivasyonu; rüksolitinib kullanan 2 PV tanılı hastada ve ibrutinib kullanan 4 KLL hastasında görülmüştür. CMV reaktivasyonunun görülmediği tek hasta grubu ibrutinib kullanan WM olgularıdır. FLT3 inhibitörü kullanan AML hastalarında bakteriyel enfeksiyonların yanında %11 (n=2) oranında CMV viremi görüldü. İndüksiyonda konvansiyonel kemoterapi ile birlikte FLT3 inhibitörü alan AML hastalarında fungal enfeksiyon görülmedi. İlaçlara göre enfeksiyon sıklığı Tablo 2'de özetlenmiştir.

Tartışma ve Sonuç: Kinaz inhibitörleri ile tedavi, hem viral hem de bakteriyel enfeksiyon insidansını artırır. İbrutinib kullanımı ile enfeksiyon görülme sıklığı, altta yatan hastalık, ibrutinibin diğer ilaçlar ile kombine kullanımı ve kaçınıcı basamakta kullanıldığına göre değişmektedir. Waldenström makroglobulinemili hastalarda tek ilaç olarak kullanımında enfeksiyon sıklığında artış yokken, NHL'de kombine ya da ileri tedavi basamaklarında kullanımında enfeksiyon sıklığı artmıştır. FLT3 inhibitörü kullanan AML hastalarında fungal enfeksiyon görülmemesi, hastaların antifungal profilaksi alması sebebi ile olabilir. İncelenen ilaçlarla enfeksiyon riskinin sadece kinazın kendisi ile değil, konağın durumu ile de ilişkili olduğu aşikardır. Aynı ilacın farklı hematolojik hastalık gruplarında enfeksiyon sıklığının farklı olmasının yanında, aynı hastalık grubunda ilacın kullanıldığı basamağa ve yanı sıra kullanılan ilaçlara göre de değişmektedir. Oral kinaz inhibitörleri kullanımında bakteriyel enfeksiyonlarla birlikte CMV ve HBV gibi viral reaktivasyonlar da görülmektedir. Belli ilaç gruplarında özellikle HBV açısından viral reaktivasyonların takibi iyi yapılsa da kinaz inhibitörü kullanan hastalarda gözden kaçabilir ve hastalar reaktivasyon ile kaybedilebilir. Bu konuda çok merkezli gerçek gerçek yaşam verilerinin sunulduğu çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: BCR-ABL kinaz inhibitörleri; ibrutinib; FLT3 inhibitörleri; enfeksiyon; Janus kinaz inhibitörleri

Kaynaklar

Sant'Antonio, Emanuela, et al. "A journey through infectious risk associated with ruxolitinib." British Journal of Haematology 187.3 (2019): 286-295.

Atteya, Asmaa, et al. "Evaluation of hepatitis B reactivation among patients with chronic myeloid leukemia treated with tyrosine kinase inhibitors." Cancer Control 27.1 (2020): 1073274820976594

Reinwald, Mark, et al. "ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) Consensus Document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (Intracellular signaling pathways: tyrosine kinase and mTOR inhibitors)." Clinical Microbiology and Infection 24 (2018): S53-S70..

Munir, Talha, et al. "Final analysis from RESONATE: Up to six years of follow-up on ibrutinib in patients with previously treated chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma." American journal of hematology 94.12 (2019): 1353-1363.

Sugamori, Haruko, et al. "Interim results from a postmarketing surveillance study of patients with FLT3-mutated relapsed/refractory AML treated with the FLT3 inhibitor gilteritinib in Japan." Japanese Journal of Clinical Oncology (2022).

Tablo 1. Hastalıklara göre enfeksiyon sıklığı

	KML N=377	PV N=35	NHL N=16	WM N=13	KLL N=80	AML N=17	APKHN N=46
Bakteriyel enf.	23(%6.8)	12(34.28)	6(%37.5)	2(%15.3)	20(%25)	12(%70)	8(%17)
HBV reaktiv.	0	2(%5.71)	0	0	4(%5)	0	0
TBC	0	0	0	0	0	0	0
PJP	0	0	0	0	0	0	0
Mantar enf.	0	1(2.85)	4(%25)	0	0	0	1(%0.2)
CMV	2(%0.59)	3(%8)	14(%25)	0	10(%12.5)	2(%11)	19(%41)
BKV	-	-	-	-	-	-	4(%0.08)

PJP: Pneumocystis jirovecii pnömonisi, CMV: Cytomegalovirus enf.,TBC:Tüberküloz, BKV:BK virüs, KML:Kronik myeloid lösemi,PV: Polisitemia vera, NHL: Non-Hodgkin lenfoma, WM: Waldenström makroglobulinemisi, KLL:Kronik lenfositik lösemi, AML: Akut myeloblastik lösemi, APKHN: Allojenik periferik kök hücre nakli

Tablo 2.İlaçlara göre enfeksiyon sıklığı

	Bakteriyel enf.	HBV reakt.	TBC	PJP	Mantar enf	CMV	BKV
Imatinib,dasatinib, nilotinib,bosutinib,ponatinib	23(%6.8)	0	0	0	0	2(%0.59)	-
Ruxolitinib (PV)	12(34.28)	2(%5.71)	0	0	1(2.85)	3(%8)	-
İbrutinib (NHL)	6(%37.5)	0	0	0	4 (%25)	14(%25)	-
İbrutinib (WM)	0	0	0	0	0	0	-
İbrutinib (KLL)	20(%25)	4(%5)	0	0	0	10(%12.5)	-
Midostaurin,sorafenib, gilteritinib (AML)	12(%70)	0	0	0	0	2(%11)	-
Ruxolitinib(GVHH)	8(%17)	0	0	0	1(%0.2)	19(%41)	4(%0.08)

PJP: Pneumocystis jirovecii pnömonisi, CMV: Cytomegalovirus enf.,TBC:Tüberküloz, BKV:BK virus, KML:Kronik miyeloid lösemi,PV: Polisitemia vera, NHL: Non-Hodgkin lenfoma, WM: Waldenström makroglobulinemisi, KLL:Kronik lenfositik lösemi, AML: Akut miyeloblastik lösemi, APKN: Allojenik periferik kök hücre nakli, GVHH: Graft versus host hastalığı

■ Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

SS-79

Referans Numarası: 578

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

Güldane Cengiz Seval¹, Hakan Akbulut¹, Pervin Topçuoğlu¹, Derya Deniz Kürekçi², Ozan Salim³, Tuba Ersal⁴, Murat Albayrak⁵, Ferda Can⁶, Fadime Dursun Ersoy⁷, Elçin Erdoğan Yücel⁸, Ayfer Gedük⁹, Mehmet Sönmez¹⁰, Fahri Özkalemkas⁴, Mehmet Turgut², Güner Hayri Özsan⁸, Muhit Özcan¹

¹Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı

²Öndokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı

³Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı

⁴Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı

⁵Sağlık Bakanlığı Üniversitesi Dışkapı Eah Hematoloji Kliniği

⁶Ankara Şehir Hastanesi Hematoloji Kliniği

⁷Göztepe Prof Dr Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi

⁸Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı

⁹Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı

¹⁰Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı

Giriş: BCR-ABL tirozin kinaz inhibitörlerinin (TKİ) kliniğe girmesi ile kronik miyeloid lösemi (KML) tedavisi çağ atlamıştır. Ancak uzun TKİ tedavi süreleri periferik arter tıkanıklığı, iskemik kalp hastalığı, plevral effüzyon ve pulmoner hipertansiyon gibi yan etkilerin gelişmesine neden olabilmektedir. Daha da önemli TKİ'leri pahalı bir tedavi seçeneği olup daha önceleri KML kök hücresi TKİ ile yok edilemediği için hayat boyu TKİ'lerine devam edilmesi gerektiği düşünülürken artık birçok klinik çalışmada derin moleküler yanıt (DMY) elde edilen hastaların hemen hemen yarısının ilaçsız iyilik durumuna (İİD) ulaşabildiği gösterilmiştir. Biz de bu çalışmamızda, ülkemizde TKİ kesilmiş olan KML hastalarının sonuçlarının değerlendirilmesini amaçladık.

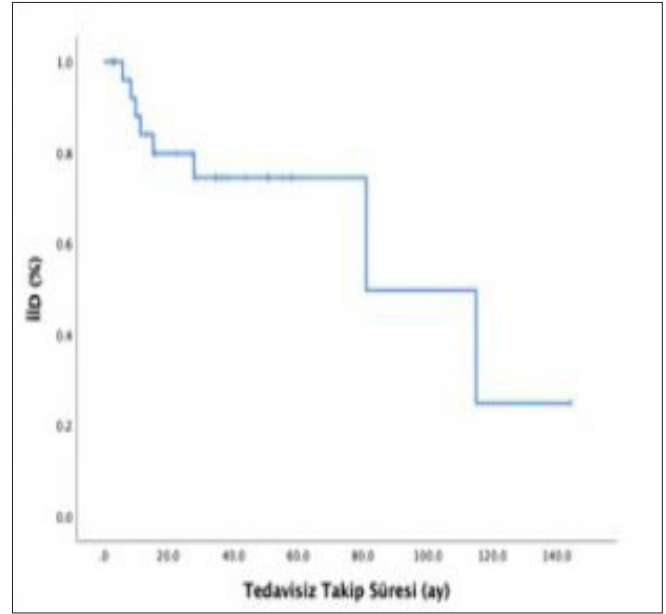
Hasta ve Yöntem: Ülkemizde 10 merkezden TKİ tedavisinin 2013-2022 yılları arasında, en az 3 ay süreyle kesildiği bilinen 34 hastanın verileri retrospektif olarak değerlendirildi. Allojeneik hematopoetik kök hücre nakli yapılan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. TKİ tedavisinin kesilme nedeni, kesilme öncesindeki TKİ kullanım süresi ve moleküler yanıt (MY) derinliği, TKİ kesilme sırasındaki MY durumu ve İİD oranları araştırıldı. İİD süresi, TKİ kesilme tarihi ile TKİ yeniden başlama tarihi arasındaki süre olarak kabul edildi, TKİ tedavisinin tekrar başlanmadığı hastalar ise sansürlü olarak ele alınarak analiz edildi.

Sonuçlar: Çalışmaya dahil edilen hastaların KML tanısını aldıktan sonra ortalama 128,4 ay (aralık: 18,4-372,9 ay) takip edildikleri görüldü. Hastaların cinsiyet dağılımı; 21 kadın (%61,8) ve 13 erkek (%38,2) olarak görüldü, yaş ortalamaları ise 54 yıl (aralık:30-88 yıl) idi. Hastaların tanıdaki Sokal skoru dağılımları; %41,2 (n=14) düşük, %50 (n=17) orta ve %8,8 (n=3) yüksek olarak görüldü. Hastaların %85,7'sinde RT-PCR ile BCR-ABL düzeylerinin takibinin yapıldığı bildirildi. TKİ kesilmeden önce hastaların ortalama 86,5 ay TKİ kullandığı (17 hasta imatinib) ve ortalama DMY süresinin de 43,8 ay olduğu görüldü. Sadece bir hastada birinci basamakta interferon tedavisi kullanılırken diğer hastalar da imatinib kullanılmıştı. Hastaların %37,1'inin (n=13) imatinib altında progrese olması üzerine bu hastalara ikinci kuşak TKİ'leri (9 dasatinib ve 4 nilotinib) başlandı. Hastaların İİD ulaşma oranı %74,3 idi ve TKİ tedavisini ortalama 27,9 ay (aralık:3-144 ay) kullanmadıkları görüldü. Hastaların 2 yıllık İİD ulaşma oranı %79,8 olarak

hesaplandı (Figür-1). Hastaların %62,9'unun kendi isteği ile, %28,6'sının yan etki nedeniyle ve 3 hastanın (%8,6) da gebelik istemi olması üzerine TKİ tedavilerinin kesildiği görüldü. Yan etki olarak %8,6 plevral effüzyon, %4,8 kalp yetmezliği ve %2,9 pulmoner hipertansiyon geliştiği görüldü. Hastaların hiçbirinde TKİ kesilme sendromu görülmedi. Yanıt kaybı nedeniyle tekrar TKİ ihtiyacı olan 8 hastanın 3'üne imatinib ve 5'ine dasatinib başlandı görüldü. Bir hasta İİD kaybettikten 5 yıl sonra öldü.

Tartışma: Çeşitli nedenlerle TKİ tedavileri kesilen hastaların sonuçlarını retrospektif olarak değerlendirdiğimiz bu çalışmamızda 34 hastanın 26'sında İİD'nin sağlanabildiği görülmüştür. İİD ile ilgili gerçek hayat verileri giderek artmakta olup bizim çalışmamız da bu konuda ülkemizde yapılan ilk değerlendirme olması açısından literatüre önemli katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

Anahtar kelimeler: Kronik miyeloid lösemi, tirozin kiraz inhibitörleri



Şekil 1.

■ Transfüzyon Tıbbı / Aferez / Hücre İşlenmesi

SS-80

Referans Numarası: 580

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

Bilal Aygün¹, Funda Pepedil Tanrıku¹, Mahmut Bakır Koyuncu¹

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

Amaç: Terapötik plazma değişimi (TPD), ağır klinik seyirli yeni tip koronavirus (COVID-19) hastalarında sıklıkla tartışılan, uygulanması için deneyimli personel ve aferez cihazı yardımı gereken bir tedavidir. Çalışmamızda, COVID-19 nedeni ile TPD uygulanmış olan erişkin hastaların özellikleri ve klinik sonuçlarının ortaya konması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Aferez ünitemizde TPD uygulanmış olan erişkin hastalar retrospektif olarak incelenmiş ve COVID-19 pozitif vakalar araştırmaya dahil edilmiştir. Olgulara ait demografik veriler, tıbbi bilgiler ve tüm laboratuvar sonuçları merkezimizde hasta takibi için kullanılmakta olan elektronik veri tabanından alınmış, aferez işlemine ait teknik detaylar için aferez ünitesi kayıtları kullanılmıştır.

Bulgular: Yaş ortalaması 57 (19-85) olan toplan 80 (54 erkek, 26 kadın) olgu dahil edilmiştir. İşleme başlanmadan önce olguların %99'unda ağır pnömoni varlığı söz konusudur. Tüm olguların %84'ünde kritik eşik değeri aşan düzeylerde lenfopeni varlığı dikkat çekmektedir. Benzer şekilde hastaların dörtte üçünden fazlasında kritik düzeyde CRP ve D-dimer yüksekliği; %41'inde ise ferritin yüksekliği mevcuttur. Yoğun bakım ünitesinde kalış süresi ortanca olarak 26 (5-124) gündür. Tüm hastalar birlikte değerlendirildiğinde, TPD işlemi takiben 14. günde gözlenen mortalite oranı %51 iken, 28. günde %75 olarak hesaplanmıştır. Öte yandan, kritik eşik değerlerinin üzerinde ferritin, CRP ya da D-dimer varlığı; multiorgan

yetmezliği; entübasyon ihtiyacı; ve yoğun bakım ünitesinde takip gerekliliği mortalite oranlarında artış ile ilişkilendirilen parametreler olarak kaydedilmiştir.

Sonuç: COVID-19 bazı hastalar için halen kritik hastalık sürecine ilerleyen ölümcül bir hastalıktır. Araştırmamızda, TPD uygulanan olgular için gözlenen mortalite oranı literatürdeki işlem yapılmayan olgularla benzerdir. Ancak, bulgularımızın geniş ölçekli, prospektif çalışmalar ile doğrulanması gereklidir. Araştırmamızın konuyla ilgili yeni çalışmalara yol göstereceği düşünülmektedir.

Anahtar kelimeler: Terapötik plazma değişimi, COVID-19

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

SS-81

Referans Numarası: 208

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

Muzaffer Keklik¹, Serhat Çelik², Burak Deveci³, Kemal Deniz⁴, Zeynep Burçin Gönen⁵, Gökmen Zararsız⁶, Rabin Saba⁷, Gülşah Akyol¹, Yusuf Özkul⁸, Leylagül Kaynar^{1,9}, Mustafa Çetin^{1,3}, Ali Ünal¹, Olcay Y. Jones¹⁰

¹Erciyes Üniversitesi, Hematoloji Bölümü, Kayseri, Türkiye

²Kırıkkale Üniversitesi, Hematoloji Bölümü, Kırıkkale, Türkiye

³Medstar Antalya Hastanesi, Hematoloji Bölümü, Antalya, Türkiye

⁴Erciyes Üniversitesi, Patoloji Bölümü, Kayseri, Türkiye

⁵Erciyes Üniversitesi, Genom Kök Hücre Merkezi, Kayseri, Türkiye

⁶Erciyes Üniversitesi, Biyoistatistik Bölümü, Kayseri, Türkiye

⁷Medstar Antalya Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları Bölümü, Antalya, Türkiye

⁸Erciyes Üniversitesi, Tıbbi Genetik Bölümü, Kayseri, Türkiye

⁹Medipol Üniversitesi, Hematoloji Bölümü, İstanbul, Türkiye

¹⁰Walter Reed Ulusal Askeri Tıp Merkezi, Pediatrik Romatoloji Bölümü, Bethesda, Amerika Birleşik Devletleri

Amaç: Graft-versus-host hastalığı (GvHH) halen allojeneik kök hücre naklinin (AKİT) en önemli morbidite ve mortalite sebebi durumunda olup %40-80 oranında görülebilmekte ve son üç dekaddır standart ilk basamak tedavi seçeneği olan steroide direnç durumunda ileri basamak tedavileri yetersiz kalabilmektedir. Bu bağlamda 2000'li yılların başlangıcında öncelikle steroide dirençli akut GvHH tedavisinde başarılı şekilde uygulandığı bildirilmeye başlanan mezenkimal kök hücre tedavisi (MKH) konusunda literatürde yeterince yayın birikmekle birlikte, geç-akut GvHH'da MKH tedavisi konusunda sınırlı sayıda bildiri mevcuttur. Bu geriye dönük çok merkezli çalışmada, steroide dirençli akut ve geç-akut GvHH'da MKH tedavisinin etkinlik ve güvenliği yanı sıra, iki yıllık takipteki sağkalım sonuçları derlenmiştir.

Gereç ve yöntem: Başlıca akut lösemiler olmak üzere, hematolojik maligniteler nedeniyle AKİT yapıldıktan sonraki takipte steroide dirençli derece II-IV akut veya geç-akut GvHH tanısı ile MKH tedavisi uygulanan toplam 76 hastaya ait veriler kaydedilmiştir. Akut ve geç-akut GvHH tanısı ile derecelendirilmesi, güncel Ulusal Sağlık Enstitüleri Uzlaş (NIH) raporları doğrultusunda yapılmıştır. MKH endikasyonu olarak en az iki basamak steroid içeren immunsupresif tedaviye yetersiz yanıt durumu baz alınmıştır. MKH izolasyonu ve kültürü, akraba dışı HLA-uyumsuz erişkin gönüllülere ait göbek kordonu veya yağ dokudan uygulanmıştır. Hastalar haftada bir MKH infüzyonunu rutin immunsupresif ve/veya immunomodulör tedavilere ek olarak almıştır.

Bulgular: Çalışma grubunu 46 akut ve 30 geç-akut GvHH hastası oluşturmuştur. Grupların temel özellikleri, AKİT hazırlık rejimleri ve GvHH profilaksileri gibi nakil prosedürleri benzer bulunmuştur. Organ tutulumları ve dereceleri ile MKH öncesi tedaviler bakımından fark saptanmamıştır. Hastalara 135 yağ doku (88 akut, 47 geç-akut GvHH) ve 59 göbek kordonu (42 akut, 17 geç-akut GvHH) kaynaklı olmak üzere toplam 194 MKH infüzyonu yapılmıştır. Infüzyonlar sırasında herhangi bir yan etki görülmemiştir. Akut GvHH grubunda ortalama $1.55 (0.84-2.56) \times 10^6/\text{kg}$, geç-akut GvHH grubunda da $1.64 (0.85-2.58) \times 10^6/\text{kg}$ dozda MKH uygulanmıştır. Akut GvHH grubunda 23 hasta 1-2 MKH infüzyonu alırken, 20 hasta 3-4 infüzyon, 3 hasta da ≥ 5 infüzyon almıştır. Geç-akut GvHH grubunda ise, 20 hasta 1-2, 9 hasta 3-4 ve bir hasta da ≥ 5 infüzyon almıştır.

Akut GvHH grubunda %34.8 hastada yanıt elde edilmiş olup, %8.7'si tam yanıt (CR), %2.2 çok iyi kısmi yanıt (VGPR), ve %23.9 kısmi yanıt (PR) olmuştur. Kalan %65.2 hastada yanıtızlık (NR) görülmüş olup, %43.5'u ilerleyici

hastalık (PD) ve %21.7'si de stabil hastalık (SD) durumunda olmuştur. Geç-akut GvHH grubunda, %56.7 hastada yanıt elde edilmiş olup, %16.7'si tam yanıt (CR) ve %40'ı kısmi yanıt (PR) olmuştur. Bu grupta yanıtızlık oranı (NR) ise %43.3 olarak tespit edilmiştir. Bu yanıt oranlarının istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptanmıştır ($p=0.060$).

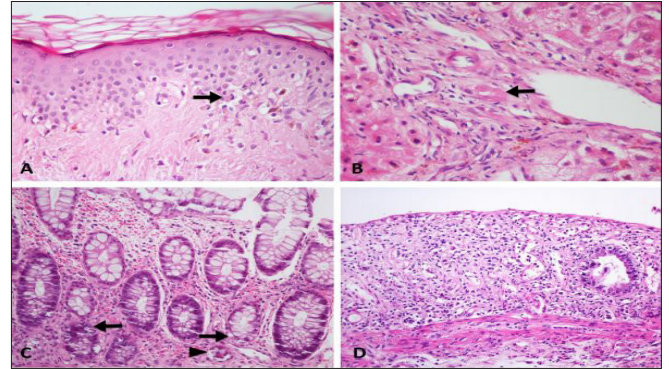
İki yıllık takipte relaps dışı mortalite (NRM) kümülatif insidansı akut GvHH grubunda geç-akut GvHH grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur: [sırasıyla %71 (%95CI, %59-%86) ve %40 (%95CI, %25-%62), ($p=0.032$)]. 2 yıllık sağkalım olasılığı da akut GvHH grubunda geç-akut GvHH grubuna göre anlamlı şekilde düşük bulunmuştur: [sırasıyla %28 (%95CI, %13-%40) ve %59 (%95CI, %37-%74), ($p=0.0011$)].

Tartışma: Çalışmada, akut GvHH'de MKH tedavisine yanıt oranları istatistiksel olarak anlamlı olmasa da belirgin şekilde düşük saptanmış olup (%34.8), bu sonuç söz konusu grupta iki yıllık takipteki anlamlı yüksek NRM (%71) ve düşük sağkalım (%28) oranlarıyla desteklenmiş durumdadır. Bu durum, steroide dirençli akut GvHH'nin klinikopatolojik olarak daha agresif, geç-akut GvHH'nin ise nispeten ılımlı seyrettiği şeklinde yorumlanabilir. Bireysel gereksinimler doğrultusunda uygulanacak multipl MKH infüzyonlarının GvHH hastalarının tedavisi ve sağkalımına etkisi bakımından ileri çalışmalar yol gösterici olabilecektir.

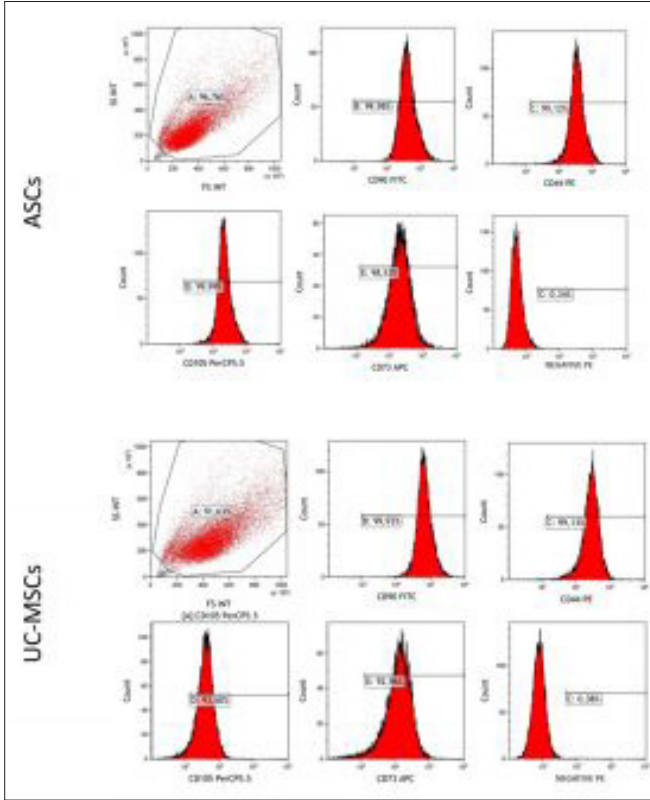
Anahtar kelimeler: Allojeneik Kök Hücre Nakli, Graft-versus-Host Hastalığı, Mezenkimal Kök Hücre

Kaynaklar

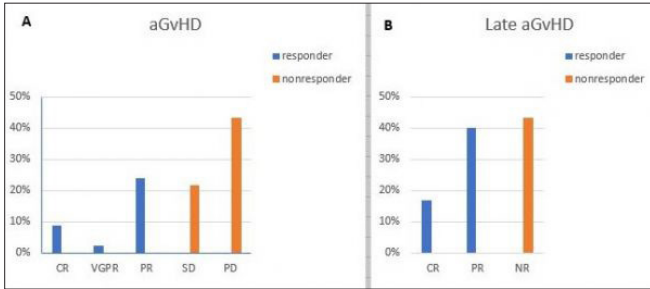
1. Intra, M., et al., Treatment of graft versus host disease with mesenchymal stromal cells: a phase I study on 40 adult and pediatric patients. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2014. 20(3): p. 375-81.
2. Kebriaei, P., et al., Adult human mesenchymal stem cells added to corticosteroid therapy for the treatment of acute graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2009. 15(7): p. 804-11.
3. Martin, P.J., et al., First- and second-line systemic treatment of acute graft-versus-host disease: recommendations of the American Society of Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2012. 18(8): p. 1150-63.
4. Omer, A.K., et al., Late acute graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. 2016. 22(5): p. 879-883.
5. Arora, M., et al., Late acute and chronic graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic cell transplantation. 2016. 22(3): p. 449-455.
6. Ruutu, T., et al., Prophylaxis and treatment of GVHD: EBMT-ELN working group recommendations for a standardized practice. *Bone Marrow Transplant*, 2014. 49(2): p. 168-73.



Resim 1A,B,C,D. Karaciğer, kolon, cilt, duodenum biyopsi kesitleri



Resim 2. MKH yağ doku ve göbek kordonu kan ölçer görüntüsü



Resim 3 A,B. Grupların yanıt oranları

Tablo 1. Hasta özellikleri ve nakil karakteristikleri

Variable	Type of GvHD		p
	aGvHD (n= 46)	Late aGvHD (n= 30)	
Age (years)	40.54±14.91	39.53±13.67	0.766
Gender (Female)	25(54.3)	14(46.7)	0.513
Diagnosis			0.089
Acute leukemia	36 (78.3)	26 (86.7)	
Chronic leukemia	2 (4.3)	0	
Malign lymphoma	1 (2.2)	3 (10)	
Other	7 (15.2)	1 (3.3)	
Donor Age (years)	38.83±12.31	39.97±13.37	0.704
Donor Gender (Female)	12(26.1)	14(46.7)	0.065
Gender match	40(86.9)	23(76.6)	0.296
Donor type			0.449
HLA-matched sibling	28(60.9)	23(76.7)	
Haploidentical relative	11(23.9)	4(13.3)	
HLA-matched unrelated	7(15.2)	3(10)	
Graft type			0.287
PBSC	40 (87)	28 (93.3)	
Bone marrow	6 (13)	2 (6.7)	
Conditioning regimen			0.245
MAC	33 (71.7)	25 (83.3)	
RIC	13 (28.3)	5 (16.7)	
GvHD prophylaxis			0.337
CsA+MTX	35 (76.1)	25 (83.3)	
CsA+MMF	6 (13)	3 (10)	
Ex vivo T cell depletion	5 (10.9)	2 (6.7)	

Data are presented as n(%), mean±standard deviation or median (1st-3rd quartiles). Abbreviations: GvHD, graft-versus-host disease; aGvHD, acute graft-versus-host disease; HLA, Human leukocyte antigen; PBSC, peripheral blood stem cells; MAC, myeloablative conditioning; RIC, reduced intensity conditioning; CMV, cytomegalovirus; CsA, cyclosporine A; MTX, methotrexate; MMF, mycophenolate mofetil.

Tablo 2. GvHD detayları ve önceki tedavi sayıları

Variable	Type of GvHD		p
	aGvHD (n= 46)	Late aGvHD (n= 30)	
GIS GvHD	32(69.6)	17(56.7)	0.251
GIS GvHD grade			
3	11(34.4)	5(29.4)	
4	21(65.6)	12(70.6)	
Skin GvHD	27(58.7)	15(50.0)	0.456
Skin GvHD grade			
3	4(14.8)	0	
4	23(85.2)	15(100.0)	
Liver GvHD	19(41.3)	10(33.3)	0.484
Liver GvHD grade			
2	2(10.5)	1(10.0)	
3	1(5.3)	0	
4	16(84.2)	9(90.0)	
Previous therapies			0.406
First line	46	30	
Second line	35	28	
Third line	10	7	

Data are presented as n(%), mean±standard deviation or median (1st-3rd quartiles). Abbreviations: GvHD, graft-versus-host disease; aGvHD, acute graft-versus-host disease; GIS, gastrointestinal system.

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyoloji

SS-82

Referans Numarası: 60

DİFFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMADA MERKEZİ SİNİR SİSTEMİ PROFİLAKSİ STRATEJİLERİNİN ETKİNLİĞİ

Fatma Zehra Eraslan Yılmaz¹, Tayfur Toptaş², Tülin Tuğlular², Işık Atagündüz²

¹Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

²Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı

Amaç: Tüm DLBCL hastalarının yaklaşık %5'inde MSS nüksü gözlenir. MSS nüksü sonrası sağkalım aylarla sınırlıdır. Bu sebeple MSS nüks riski yüksek olan hastaları belirlemek ve etkili şekilde MSS profilaksisi uygulamak DLBCL tedavisinin önemli bir basamağını oluşturur. MSS profilaksisi amacıyla sıklıkla IT-MTX ya da IV-MTX tercih edilmektedir. Ancak uygulanan profilaksilerin MSS nüksünü önleme üzerine olan etkileri büyük hasta gruplarında ve prospektif olarak kanıtlanmamıştır ve tartışmalıdır. Çalışmamızda MSS nüksü açısından yüksek riskli hasta gruplarında uygulanan MSS profilaksilerinin MSS nüksünü önleme üzerine olan etkisinin incelenmesi amaçlanmıştır. Ek olarak MSS nüksünün sağkalım üzerine etkisi ve MSS-IPI, yaş, albümin, hücre kökeni ve DEL/DHL durumunun kümülatif MSS nüks insidansı üzerindeki etkisinin incelenmesi hedeflenmiştir.

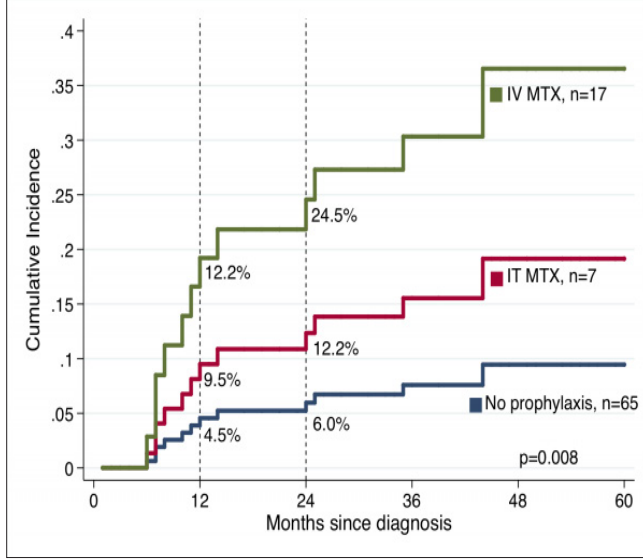
Yöntem: 190 hastanın verileri geriye dönük olarak incelenmiştir MSS nüks riski yüksek olan 89 hasta incelendiğinde, yedi hasta IT-MTX, 17 hasta ise IV-MTX profilaksisi almış, 65 hasta ise MSS profilaksisi almamış hastalardan oluşmaktadır.

Bulgular: Çalışmamızda ortalanca yaş 57 (18-88) olarak bulunmuştur ve kadın erkek oranı neredeyse eşittir (erkek= %48.4). Tanı anında hastaların %66.8'i (n=127) ileri evre hastalığa sahiptir. Tüm kohortta MSS nüksü açısından yüksek riskli olarak değerlendirilen toplam 89 (tüm hastaların %46.8'i) hasta mevcuttu. Yüksek MSS nüks riskine sahip grupta bir yıllık kümülatif MSS nüks riski IV-MTX alan hastalarda %12.2, IT-MTX alanlar hastalarda %9.5, profilaksi almayan hastalarda %4.5, iki yıllık kümülatif MSS nüks riski ise IV-MTX alan hastalarda %24.5, IT-MTX alan hastalarda %12.2, profilaksi almayan hastalarda ise %6.0 olarak saptanmıştır (p=0.008). Ancak IV-MTX profilaksisi verilmiş olan grup yüksek oranda (%41.1) DHL veya DEL hastalarından oluşmaktadır. Profilaksi alan DHL hastalarında MSS nüksü %50 iken; profilaksi verilmemiş DHL hastalarında bu oran %25'tir. Hem profilaksi alan hem de almayan DEL hastalarında MSS nüksü %33.3 olarak hesaplanmıştır. Çalışmamızda yaygın büyük B hücreli lenfomada genel MSS nüksü sıklığını %6.8 bulduk. MSS nüksüne kadar geçen ortalama sürenin 12 ay olduğunu gözlemledik. MSS nüksü sonrası ortalanca sağkalım süresi 2 (%95 GA: 0-4.9) ay olarak hesaplandı. MSS-IPI skoru yüksek olan hastaların düşük ve orta riskli olan hastalara göre MSS nüksü risklerinin altı kat fazla olduğunu gösterdik (12 aylık MSS nüksü riski %9 ve %1.5; 24 aylık MSS nüksü riski %2.0 ve %11.6, p=0.03). Tek değişkenli analizde hücre kökeni ve cinsiyetin MSS tutulumunu öngördürmediği saptandı. Tek değişkenli analizde anlamlı istatistiksel olarak anlamlı fark oluştu da, çok değişkenli analizde serum albümin değerinin MSS

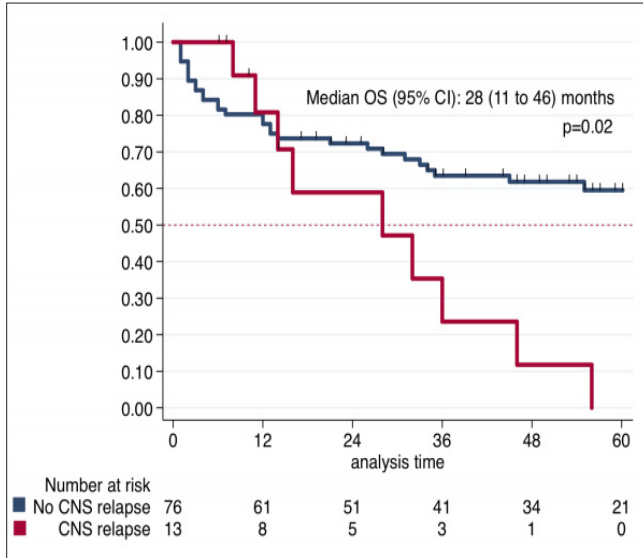
nüksünün bağımsız bir öngördürücüsü olmadığını gösterdik. Bununla birlikte MSS-IPI, DHL ve DEL varlığının MSS nüksünün güçlü öngördürücüleri olduğunu saptadık.

Sonuç: MSS nüksünün bağımsız öngördürücüleri DHL ve/veya DEL varlığı ve MSS-IPI skorudur. Cinsiyet, serum albümin düzeyi ve Hans algoritması-na göre hücre kökeninin MSS nüksünü öngördürücü etkisi saptanmamıştır. MSS nüksü olan kişilerde sağkalım beklentisi oldukça kötüdür (ortanca iki ay). IV-MTX MSS nüksü açısından yüksek riskli popülasyonda etkin koruma sağlamamaktadır. Bu sebeple MSS nüksü açısından yüksek riskli hastaların MSS profilaksi stratejilerinde önemli değişikliklere ihtiyaç vardır.

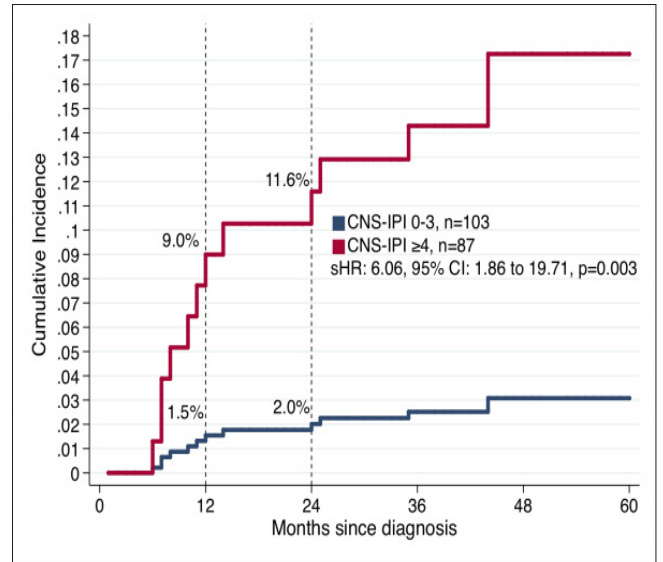
Anahtar kelimeler: Hodgkin dışı lenfoma, merkezi sinir sistemi, profilaksi



Şekil 3. IV-MTX, IT-MTX MSS profilaksi alan yüksek riskli hastaların ve MSS profilaksi almayan yüksek riskli hastaların tanıdan itibaren geçen MSS nüks sürelerinin karşılaştırması



Şekil 2. MSS nüksü olan ve olmayan hastaların tanıdan itibaren geçen sağkalım sürelerinin karşılaştırması



Şekil 1. MSS-IPI skoru yüksek ve düşük olan hastaların tanıdan itibaren geçen MSS nüks sürelerinin karşılaştırması

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

SS-83

Referans Numarası: 162

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

Rejin Kebudi¹, Ülkü Miray Yıldırım¹, Başak Koç Şenol¹, Osman Bülent Zülfişkar¹

¹İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü, Pediatrik Hematoloji-onkoloji

Giriş: Son yıllarda Hodgkin dışı lenfomada sağ kalım oranları belirgin olarak yükselmiştir. Bu çalışma ile 1) tek merkezde tedavi edilmiş lenfoblastik lenfoma dışındaki Hodgkin dışı lenfoma (NLNHL) tanılı çocuk hastaların demografik verileri ve tedavi sonuçlarının değerlendirilmesi 2) Son 20 yılda tanı alan hastaların sonuçlarının önce ile karşılaştırılması 3) ileri evre NLNHL'da 1 g/m² metotreksat içeren modifiye-BFM rejimi ile 5 g/m² metotreksat verilerek uygulanan tedavi sonuçlarının karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem: İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü'nde Haziran 1990-Haziran 2022 arasında NHL tanısı (125 NLNHL) ile tedavi edilen 152 çocuk hasta (106 erkek, 46 kız) retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Hastalara 1991 yılına kadar COMP protokolü, 1991 ve sonrasında BFM protokolleri uygulanmıştır. İleri evre hastalara 1995 yılına kadar 5 g/m² metotreksat (MTX) uygulanmış olup bu hastalarda 5 yıllık sağkalımın özellikle toksik ölümlere bağlı olarak %44 olması nedeniyle (Kebudi R et al, J Clin Oncol 31, 2013,suppl; abstr 10043) 2002'ye kadar tedavi 1 g/m² MTX ve 2002 sonrası 5 g/m² olarak modifiye edilmiştir. Primer tedavide rituksimab kullanılmamıştır.

Sonuçlar: NLNHL tanılı 125 hastanın (94 Burkitt, 31 büyük hücreli) median yaşı 8 (2-18) yılı. Primer bölge 52 hastada batin, 27'de baş/boyun ve 46'sında diğer (mediasten, kemik, meme, overler, cilt, paravertebral) idi. Yetmişsekiz hastada (%62.5) ileri evre (III+IV), 47'sinde evre I-II hastalık izlendi. İki hastada ikincil malignite (akut miyeloblastik lösemi ve glioblastome multiforme) görüldü. COVID-19 pandemisi sırasında ciddi MIS-C ilişkili bir ölüm izlendi.

Tüm grubun 5 yıllık sağkalımı %82.2 idi. Beş yıllık sağkalım erken evre (I+II) hastalıkta ileri evreye göre belirgin yüksekti (93.5% vs 75.3%, p=0.003). Beş yıllık sağkalım 2002 ve sonrası tedavi edilen her iki gruptan tüm hastalarda (92.5 %vs 63.6%, p=0.0001); erken evrede (%100 vs %82.4), ileri evrede (%88 vs %51.9, p=0.001) olarak bulundu. 1995 ve sonrası tedavi edilen ileri evre hastalarda 1 g/m² (intratekal dozları da modifiye edildi) ile 5 g/m² MTX alan hastalar arasında 5 yıllık sağ kalım oranları arasında belirgin fark bulunmadı (%81.6 vs %76.5, p=0.94).

Tartışma: Son yirmi yılda NLNHL'de sağkalım oranları önemli oranda artmıştır. İleri evre NLNHL hastalarının 1 g/m² MTX ile modifiye BFM protokolü uygulanarak tedavi edilmesiyle sağlanan sağkalım oranlarının 5 g/m² MTX verilerek tedavi edilen hastalarla benzer olması, 1 g/m² MTX'in daha az toksik olduğunu öne sürmektedir ve özellikle primer tedavide

rituksimabın da kullanıldığı günümüzde daha geniş hasta sayısı ile yapılan çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Lenfoblastik dışı Non-Hodgkin Lenfoma, çocukluk çağı, 1 g/m2 metotreksat, modifiye BFM protokolü

■ Enfeksiyon ve Destek Tedaviler

SS-84

Referans Numarası: 499

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

Merve Aydoğan¹, Hülya Yılmaz¹, Gül Yavuz Ermiş¹, Bülent Karakaya¹, Mehmet Hakan Akbulut¹, Güldane Cengiz Seval¹, Selami Koçak Toprak¹, Pervin Topçuoğlu¹, Muhit Özcan¹, Günhan Gürman¹, Meltem Kurt Yüksel¹

¹Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı

Giriş: Birçok hematolojik hastalıkta monoklonal antikorlar olan anti-CD20; rituksimab, obinutuzumab veya anti-CD38; daratumumab kullanılmaktadır. Doğrudan ya da dolaylı olarak B lenfosit hücre deplesyonu yapan bu tedavilerin humoral immün sistemi etkileyerek enfeksiyon riskini artırdığı bilinmektedir[1]. Covid-19 pandemi sürecinde, hastaların bu tedavilerle 'yeni koronavirüs (SARS-CoV-2)' ile enfeksiyon riskinin artırıp artırmadığı merak konusu olmuştur

Metod: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı'nda, covid-19 pandemiden sonra doğrudan ya da dolaylı B hücre deplesyonu yapan monoklonal antikor ile tedavi olan hastalar rastgele belirlenmiş ve hastaların SARS-CoV-2 geçirip geçirmediği ve ne şiddette geçirdiği geriye dönük olarak incelenmiştir. Hastalarla ilgili verilerin istatistikî vaka bazında yapılmıştır

Bulgular: Covid-19 pandemiden sonra rituksimab alan 20 hasta, daratumumab alan 10 hasta ve obinutuzumab alan 3 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların yaş ortalaması 57.3, 24'ü erkek,9'u kadındır. Rituksimab alan hastaların 10'u non-hodgkin lenfoma (NHL), 5'i kronik lenfositler lösemi (KLL), 3'ü otoimmün hemolitik anemi, 1'i castleman hastalığı ve 1'i de kaposi sarkomu tanılıdır. Daratumumab alan hastaların 6'sı multipl miyelom tanılı iken, 4 tanesi primer amiloidoz tanılıdır. Obinutuzumab alan hastaların ise 2'si NHL olup 1'i KLL tanılıdır.

Ritüksimab alan hastaların 2'si aşısız olup ortalama aşı dozu 2,7 ortalama aşı dozu 3'dür. Hastaların 12 tanesi (%60) rituksimab tedavisinden sonra SARS-CoV-2 geçirmiş 8'i evde, 4'ü hastanede izlenmiştir. Hastanede izlenen hastalardan birisi serviste yatmış ama oksijen ihtiyacı olmamıştır. Diğer 2 hasta ise oksijen ihtiyacı olup yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) tedavi almışlardır. Bunlardan biri aşısız olup, 3 ay hastanede kalmış, eve oksijen ile taburcu edilmiş ve 5 ay SARS-CoV-2 pozitifliği devam etmiştir. Diğer 2 doz aşılı olup, 3 ay ara ile 2 kez hastane yatışı olmuş ve oksijen ile eve taburcu edilmiştir. Son olarak 60 yaşında, primer santral sinir sistemi lenfoması tanılı ve 3 doz aşılı hasta, rituksimab tedavisinden 2 ay sonra SARS-CoV-2 testi pozitifleşmiş ve YBÜ'nde izlenirken vefat etmiştir.

Daratumumab alan hastaların hepsi aşılı olup ortalama aşı dozu:3,4 ortalama aşı dozu 3,5'dür. Bu hastaların 4 tanesi (%40) daratumumab tedavisinden sonra SARS-CoV-2 geçirmiş olup 2 tanesi evde, 2 tanesi de hastanede serviste izlenmiştir. Hiçbirinin oksijen ihtiyacı, uzun süren hastane yatışı ya da yoğun bakım ihtiyacı olmamıştır.

Obinutuzumab alan 3 hastanın 3'ü de tedavi sonrası SARS-CoV-2 geçirmiş olup ve 3 hasta da uzun süre hastanede yatmıştır. Hastalardan birinin tedavi öncesi aşı dozu 3 olup tedaviden sonra SARS-CoV-2 pozitifliği yaklaşık 2 ay sürmüştür ve hastanede yatarak oksijen tedavisi almıştır. Diğer hasta 4 doz aşılı olup 2 hafta hastanede yatarak izlenmiştir. Üçüncü hasta ise yaklaşık 1 ay hastanede kalmış ve oksijen tedavisi almıştır.

Tartışma-Sonuç: Çalışmamızda doğrudan ya da dolaylı B lenfositlere yönelik monoklonal antikor tedavileri sonrası hastaların SARS-CoV-2 durumu incelenmiştir. Daratumumab sonrası ciddi bir enfeksiyon kliniği izlenmezken, obinutuzumab alan tüm hastalar SARS-CoV-2 enfeksiyonunu hastanede ve ağır geçirmiştir.Ritüksimab ile hastaların 4 tanesi hospitalize edilmiş, 3'ü (%15) ağır geçirmiş ve bunlardan bir tanesi de vefat etmiştir. Monoklonal antikorlarla ile SARS-CoV-2 arasındaki ilişkiyi incelerken hastaların primer hastalıkları, öncesinde aldıkları kemoimmünoterapiler, ek hastalıkları ve yaşları da önemlidir. Yayınlanan bir metanalizde hematolojik maligniteli hastalarda SARS-CoV-2'ye bağlı ölüm oranı ileri yaşta daha yüksek bulunmuştur (%34) [2]. Ayrıca yapılan çalışmalarda B hücre

deplesyonu yapan tedaviler ile hematolojik maligniteli hastalarda aşı yanıtının bozulduğuna dair veriler vardır [3].Bu bilgilere dayanarak, daha geniş çaplı hasta sayıları ile çalışmalar yapıldığında önemli veriler elde edilecektir

Anahtar kelimeler: monoklonal antikor, covid-19, rituksimab,obinutuzumab,daratumumab

Kaynaklar

1. Liebers, N., et al., Humoral and cellular responses after COVID-19 vaccination in anti-CD20-treated lymphoma patients. Blood, 2022. 139(1): p. 142-147.
2. Vijenthira, A., et al., Outcomes of patients with hematologic malignancies and COVID-19: a systematic review and meta-analysis of 3377 patients. Blood, 2020. 136(25): p. 2881-2892.
3. Herishanu, Y., et al., Efficacy of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in patients with chronic lymphocytic leukemia. Blood, 2021. 137(23): p. 3165-3173.

Tablo 1. Monoklonal antikorlar ve SARS-CoV-2 ilişkisi

N (%)	N	SARS-CoV-2		SARS-CoV-2 Pozitif- Evde	SARS-CoV-2 Pozitif-Hastanede	
		Negatif	Pozitif		Oksijensiz	Oksijenli /YBÜ
Ritüksimab	20	8 (40)	12 (60)	8 (40)	1 (5)	3 (15)
Daratumumab	10	6 (60)	4 (40)	2 (20)	2 (20)	0 (0)
Obinutuzumab	3	0 (0)	3 (100)	0 (0)	0 (0)	3 (100)