Türk Hematoloji Derneği

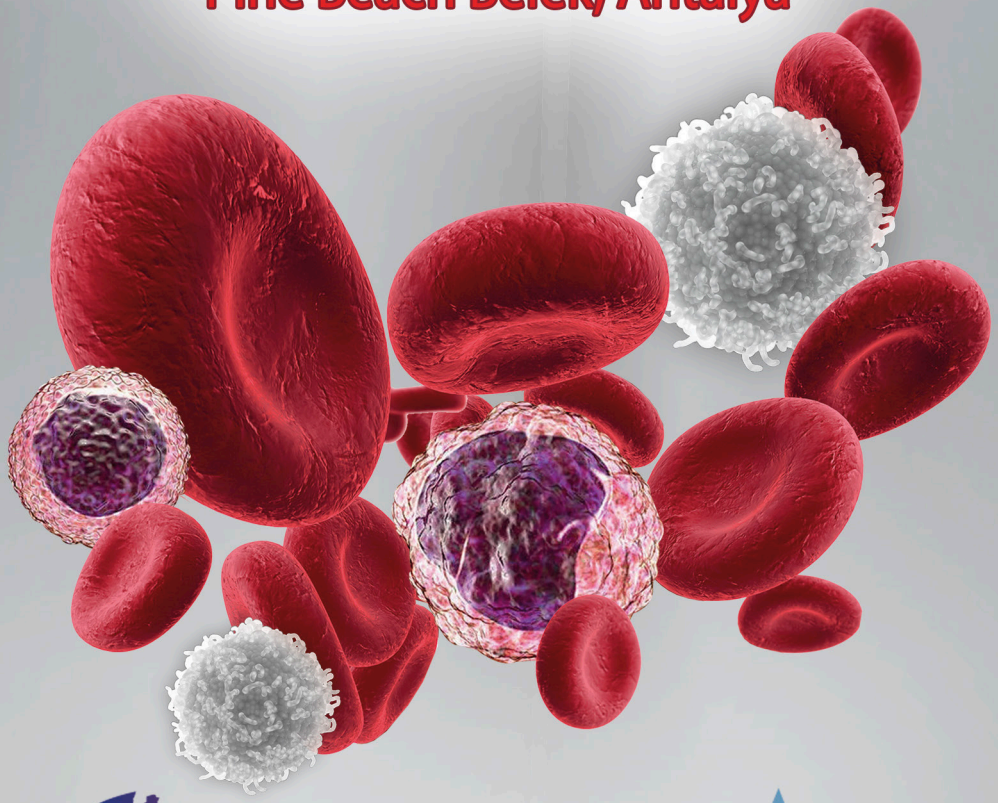
57.Yıl

www.thd.org.tr

50. ULUSAL HEMATOLOJİ KONGRESİ

29 Ekim - 2 Kasım 2024

Pine Beach Belek, Antalya



www.ulusalhematoloji2024.org

BİLDİRİ VE KONUŞMA METİNLERİ KİTABI

BİLİMSEL SEKRETERYA

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

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

KONGRE SEKRETERYASI

Serenas Uluslararası Turizm Kongre Organizasyon A.Ş.
Hilal Mahallesi, Cezayir Caddesi No:13 06550 Yıldız, Çankaya / Ankara
Tel: 0 (312) 440 50 11
Faks: 0 (312) 441 45 62
E-posta: info@ulusalhematoloj2024.org
Web: www.serenas.com.tr

İÇİNDEKİLER

TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ YÖNETİM KURULU VE KONGRE DÜZENLEME KURULU IV

TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ BİLİMSEL ALT KOMİTELERİ IV

ÖNSÖZ VI

KURS PROGRAMI

29 Ekim 2024, Salı VII

BİLİMSEL PROGRAM

30 Ekim 2024, Çarşamba VIII

31 Ekim 2024, Perşembe X

1 Kasım 2024, Cuma XII

2 Kasım 2024, Cumartesi XIV

SÖZLÜ SUNUM PROGRAMI

30 Ekim 2024, Çarşamba XVI

31 Ekim 2024, Perşembe XVIII

TARTIŞILACAK POSTER PROGRAMI

30 Ekim 2024, Çarşamba XX

31 Ekim 2024, Perşembe XXII

BİLDİRİ ÖZETLERİ KONULARI XXIV

BİLDİRİ LİSTESİ XXVII

KONUŞMA METİNLERİ 1

BAŞKANIN SEÇTİKLERİ 99

SÖZEL BİLDİRİLER 106

TARTIŞMALI POSTER BİLDİRİLER 159

POSTER BİLDİRİLER 210

YAZAR DİZİNİ 318

TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ YÖNETİM KURULU VE KONGRE DÜZENLEME KURULU

BAŞKAN	Muhlis Cem Ar
II. BAŞKAN	Şule Ünal Cangül
GENEL SEKRETER	Özgür Mehtap
ARAŞTIRMA SEKRETERİ	Selami Koçak Toprak
SAYMAN	Fatih Demirkan
ÜYE	Emin Kaya
ÜYE	Ali İrfan Emre Tekgündüz

TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ BİLİMSEL ALT KOMİTELERİ

Bilimsel Alt Komiteler	Başkan ve Sekreterler
AKUT LÖSEMİLER BİLİMSEL A.K.	***Başkan:*** *Volkan Karakuş* ***Sekreter:*** *Şebnem Yılmaz* ***Sekreter:*** *Ali Fettah* ***Sekreter:*** *Selin Merih Urlu* ***Sekreter:*** *Ahmet Şeyhanlı*
ERİTROSİT HASTALIKLARI VE HEMOGLOBİN BİLİMSEL A.K.	***Başkan:*** *Sultan Aydın* ***Sekreter:*** *Tuğba Belgemen Özer* ***Sekreter:*** *Fatma Aykaş* ***Sekreter:*** *Nihal Boz*
HEMATOLOJİDE ENFEKSİYONLAR VE DESTEK TEDAVİLERİ BİLİMSEL A.K.	***Başkan:*** *Vildan Özkocaman* ***Sekreter:*** *İbrahim Ethem Pınar* ***Sekreter:*** *Tuğcan Alp Kırkızlar* ***Sekreter:*** *Nilgün Eroğlu* ***Sekreter:*** *Tekin Aksu*
HEMATOPATOLOJİ BİLİMSEL A.K.	***Başkan:*** *Sermin Özkal* ***Sekreter:*** *Fulya Öz Puyan*
HEMOFİLİ BİLİMSEL A.K.	***Başkan:*** *Ayşegül Ünüvar* ***Sekreter:*** *Fatma Burcu Belen Apak* ***Sekreter:*** *Aydan Akdeniz* ***Sekreter:*** *Serap Karaman* ***Sekreter:*** *Melike Sezgin Evim* ***Sekreter:*** *Hasan Mücahit Özbaş*

TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ BİLİMSEL ALT KOMİTELERİ

Bilimsel Alt Komiteler	Başkan ve Sekreterler
HEMOSTAZ-TROMBOZ BİLİMSEL A.K.	***Başkan:*** *Elif Gülsüm Ümit* ***Sekreter:*** *Canan Albayrak* ***Sekreter:*** *Hasan Fatih Çakmaklı* ***Sekreter:*** *Atakan Tekinalp* ***Sekreter:*** *Mehmet Baysal*
HÜCRE VE GEN TEDAVİLERİ BİLİMSEL A.K.	***Başkan:*** *Meltem Kurt Yüksel* ***Sekreter:*** *Tuğrul Elverdi* ***Sekreter:*** *Şahika Zeynep Akı* ***Sekreter:*** *Nur Soyer* ***Sekreter:*** *Mahmut Yeral*
İMMÜNOHEMATOLOJİ BİLİMSEL A.K.	***Başkan:*** *Mehmet Sönmez* ***Sekreter:*** *Koray Yalçın* ***Sekreter:*** *Özlen Balta* ***Sekreter:*** *Alpay Yeşilaltay* ***Sekreter:*** *Hüseyin Saffet Beköz*
KEMİK İLİĞİ YETERSİZLİĞİ BİLİMSEL A.K.	***Başkan:*** *Anıl Tombak* ***Sekreter:*** *Ekrem Ünal* ***Sekreter:*** *Mahmut Bakır Koyuncu*
KRONİK MYELOSİTER LÖSEMİ VE KRONİK MYELOPROLİFERATİF NEOPLAZİLER BİLİMSEL A.K.	***Başkan:*** *Ahmet Emre Eşkazan* ***Sekreter:*** *Gürsel Güneş* ***Sekreter:*** *Nergiz Erkut* ***Sekreter:*** *Zeynep Tuğba Güven* ***Sekreter:*** *Şefika Akyol*
LABORATUVAR STANDARTLARI BİLİMSEL A.K	***Başkan:*** *İlknur Kozanoğlu* ***Sekreter:*** *Klara Dalva* ***Sekreter:*** *Gülderen Yanıkkaya Demirel*
MULTİPL MYELOM BİLİMSEL A.K.	***Başkan:*** *Meral Beksaç* ***Sekreter:*** *Ayşe Salihoğlu* ***Sekreter:*** *Güldane Cengiz Seval*
LENFOMA BİLİMSEL A.K.	***Başkan:*** *Elif Birtaş Ateşoğlu* ***Sekreter:*** *Özgür Mehtap* ***Sekreter:*** *Tayfur Toptaş* ***Sekreter:*** *Erman Öztürk* ***Sekreter:*** *Deniz Gören* ***Sekreter:*** *Ozan Salim*
MOLEKÜLER HEMATOLOJİ VE SİTOGENETİK BİLİMSEL A.K.	***Başkan:*** *Beyhan Durak Aras* ***Sekreter:*** *Özden Hatırnaz Ng* ***Sekreter:*** *Yücel Erbilgin*
NADİR HEMATOLOJİK HASTALIKLAR BİLİMSEL A.K.	***Başkan:*** *Şule Mine Bakanay Öztürk* ***Sekreter:*** *Turan Bayhan* ***Sekreter:*** *Tekin Güney* ***Sekreter:*** *Aysun Şentürk Yıkılmaz* ***Sekreter:*** *Gülkan Özkan*
TRANSFÜZYON TIBBI-KAN BANKACILIĞI VEHEMAFEREZ BİLİMSEL A.K.	***Başkan:*** *Neslihan Andıç* ***Sekreter:*** *Asu Fergün Yılmaz* ***Sekreter:*** *İbrahim Eker* ***Sekreter:*** *Özlem Tüfekçi* ***Sekreter:*** *Sinan Demircioğlu*

ÖNSÖZ

Değerli Kongre Katılımcıları,

Derneğimizin kuruluşunun 57. yılında 50.sini düzenlediğimiz Ulusal Hematoloji Kongresi'ne hepiniz hoş geldiniz. Yarım asrı aşkın süredir kanbilim alanında ülkemizde eğitim ve bilim standardını yükseltmek, üyelerimizin en güncel bilgi ve deneyimlere ulaşması için çaba gösteren Türk Hematoloji Derneği'nin 50. kongresine büyük bir heyecanla hazırlandık.

Kongremiz kapsamında bu sene 9'u sözlü sunu, 10'i tartışmalı poster oturumu olmak üzere toplam 47 bilimsel oturum, 12 uydu sempozyumu bulunmaktadır. Kongremize gönderilen 400'ü aşkın bildiriden hakemlerin değerlendirmesi sonrası 6'sı Başkanın Seçtikleri Oturumunda 52'si Sözlü Sunu Oturumlarında, 59 tanesi ise Tartışmalı Poster Oturumlarında sunulacaktır. Ayrıca, e-poster olarak kabul edilen çalışmaları kongre boyunca ekranlar üzerinde inceleyebilirsiniz.

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

Keyifli bir kongre geçirmeniz dileğiyle...

Prof. Dr. Muhlis Cem Ar

Türk Hematoloji Derneği Başkanı-Kongre Başkanı

KURS PROGRAMI

29 Ekim 2024, Salı

Erich Frank-Orhan Ulutin Hemostaz Laboratuvar Kursu		
SAAT	**KURS SALONU - 1**	
12:45-13:00	**AÇILIŞ:** Muhlis Cem Ar *(THD Yönetim Kurulu Başkanı)* Elif Gülsüm Ümit *(THD Hemostaz-Tromboz BAK Başkanı)*	
13:00-13:50	Protrombin Zamanı ve Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı	Zafer Başlar *(İstanbul Üniversitesi - Cerrahpaşa, İstanbul)*
13:50-14:40	Trombosit Agregasyonu	Ahmet Muzaffer Demir *(Trakya Üniversitesi, Edirne)*
14:40-14:50	**KAHVE ARASI**	
14:50-15:40	Tersiyer Hemostaz-Fibrinoliz	Reyhan Küçükkaya *(İstanbul)*
15:40-16:30	Konsultasyon Hematoloji-si-Hemostaz Laboratuvar Vakaları	Ufuk Demirci *(Celal Bayar Üniversitesi, Manisa)*, Fatoş Dilan Köseoğlu *(Bakırçay Üniversitesi Çiğli Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir)*
16:30-17:00	**KAHVE ARASI**	
17:00-18:00	1. Grup – Trombosit Agregasyon Yorumlama 2. Grup – Sekonder Hemostaz Testleri Yorumlama	
18:00-19:00	2. Grup – Trombosit Agregasyon Yorumlama 1. Grup – Sekonder Hemostaz Testleri Yorumlama	

Olgularla Uygulamalı Akan Hücre Ölçer Kursu-2		
SAAT	**KURS SALONU - 2**	
13:15-13:30	**AÇILIŞ:** Muhlis Cem Ar *(THD Yönetim Kurulu Başkanı)* İlknur Kozanoğlu *(THD Laboratuvar Standartları BAK Başkanı)*	
13:30-15:00	**TEORİK**	
	Akan Hücre Ölçer Temel Kavramlar ve Selim Hematolojik Hastalıkların Tanısında Kullanımı	Gülderen Yanıkkaya Demirel *(Yeditepe Üniversitesi, İstanbul)*
	Akut Lösemilerin Tanısında Akan Hücre Ölçer	Klara Dalva *(Ankara Üniversitesi, Ankara)*
	Kronik Lenfoproliferatif Hastalıkların Tanısında Akan Hücre Ölçer	İlknur Kozanoğlu *(Acıbadem Labmed Tibbi Laboratuvarları, İstanbul)*
15:00-15:30	**KAHVE ARASI**	
15:30-17:00	**PRATİK VE OLGU TARTIŞMALARI**	
	Selim Hematoloji Masası	Masa Sorumlusu: Gülderen Yanıkkaya Demirel *(Yeditepe Üniversitesi, İstanbul)*
	Akut Lösemiler Masası	Masa Sorumlusu: Klara Dalva *(Ankara Üniversitesi, Ankara)*
	Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar Masası	Masa Sorumlusu: İlknur Kozanoğlu *(Acıbadem Labmed Tibbi Laboratuvarları, İstanbul)*

BİLİMSEL PROGRAM

30 Ekim 2024, Çarşamba

SAAT	A SALONU	B SALONU
08:30-10:00	**HODGKİN LENFOMA OTURUMU** **Oturum Başkanları:** Osman İlhan *(Lokman Hekim Akay Hastanesi, Ankara)*, Mehmet Sönmez *(Karadeniz Teknik Üniversitesi, Trabzon)* - **Yeni Tanı HL Tedavide Değişen Yaklaşımlar ve Gelecek:** * **1. Basamak Tedavide Monoklonal Antikor Kullanırım:** Nurhilal Büyükkurt *(Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Adana)* * **Hayır, Klasik Tedavi ile Devam Ederim:** Pınar Tığlıoğlu *(İstanbul Medeniyet Üniversitesi, İstanbul)* - **PD-1/PD-L1 İnhibitörü Sonrası Nüks/Dirençli Hastalıkta Tedavi Seçenekleri:** Erman Öztürk *(İstanbul Medeniyet Üniversitesi, İstanbul)*	**PROF. DR. FATMA GÜMRÜK OTURUMU: TALASEMİLER** **Oturum Başkanları:** Fatma Gümrük *(Hacettepe Üniversitesi, Ankara)*, Şule Ünal Cangül *(Hacettepe Üniversitesi, Ankara)* - **Ülkemizde ve Dünyada Talaseminin Tarihçesi:** Duran Canatan *(Antalya Bilim Üniversitesi, Antalya)* - **Evlilik Öncesi Taramada Son Durum:** Elif Güler Kazancı *(Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Bursa)* - **Göçmenler ve Talasemi:** Ayça Koca Yozgat *(Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Ankara)*
10:00-10:30	**KAHVE ARASI**	**KAHVE ARASI**
10:30-11:30	**MDS PANELİ** **Oturum Başkanları:** Mustafa Çetiner *(Acıbadem Maslak Hastanesi, İstanbul)*, Anıl Tombak *(Mersin Üniversitesi, Mersin)* **Panelistler:** Ahmet Şeyhanlı *(Gazi Üniversitesi, Ankara)*, Ali Doğan *(Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Van)* - **Düşük Riskli MDS'de Sorular ve Cevaplar:** - **Yüksek Riskli MDS'de Sorular ve Cevaplar:**	**TROMBOZ OTURUMU** **Oturum Başkanları:** Namık Yaşar Özbek *(Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Ankara)*, Murat Söker *(Dicle Üniversitesi, Diyarbakır)* - **Ciddi Trombofilide Tromboprofilaksi:** Sibel Tekgündüz *(Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, İstanbul)* - **Tromboz ve Koagülopatide Lökositler:** Fatma Burcu Belen Apak *(Başkent Üniversitesi, Ankara)* - **Plateletlerin Koagülasyon Dışı Fonksiyonları:** Serap Karaman *(İstanbul Üniversitesi, İstanbul)*
11:30-11:45	**KAHVE ARASI**	**KAHVE ARASI**
11:45-12:45	**HODGKİN DIŞI LENFOMA OTURUMU - I** **Oturum Başkanları:** Oral Nevruz *(Liv Hospital, Ankara)*, Mehmet Orhan Ayyıldız *(Dicle Üniversitesi, Diyarbakır)* - **R/R DBBHL Tedavisinde Yeni Yaklaşımlar:** Mehmet Ali Uçar *(Çukurova Üniversitesi, Adana)* - **R/R Periferik T Hücreli Lenfomada Tedavi Seçenekleri:** Elifcan Aladağ Karakulak *(Hacettepe Üniversitesi, Ankara)*	**LÖSEMİDE KOMPLİKASYONLAR OTURUMU** **Oturum Başkanları:** Zeynep Karakaş *(İstanbul Üniversitesi, İstanbul)*, Neşe Yaralı *(Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Ankara)* - **Katater İlişkili Komplikasyonlar:** Nilgün Eroğlu *(Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Ankara)* - **Invazif Fungal Enfeksiyonlarda Profilaksi ve Tedavi:** Yasemin Işık Balcı *(Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Aydın)* - **Tedavi İlişkili Gastrointestinal Komplikasyonlar ve Tedavisi:** Neslihan Çalışkan *(İstanbul Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi, İstanbul)*
12:45-13:45	**ÖĞLE YEMEĞİ**	**ÖĞLE YEMEĞİ**
12:45-13:15	**TARTIŞILACAK POSTERLER OTURUMLARI - 1** **Sunu ayrıntıları*	
13:45-14:30	SANDOZ **SANDOZ UYDU SEMPOZYUMU** **Nötropeni Tedavisinde Yeni Güç: Ziextenzo** **Konuşmacılar:** Hakan Göker *(Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi)*, Deniz Gören *(Memorial Şişli Hastanesi, İstanbul)*	
14:30-15:00	**KAHVE ARASI**	**KAHVE ARASI**
15:00-15:45	GSK **GSK UYDU SEMPOZYUMU** **Hematoloji Hastalarında Bağışıklama - Zona ve İnovatif, Rekombinant Zona Aşısı** **Konuşmacılar:** Güner Hayri Özsan *(Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir)*, İrem Akdemir *(Ankara Üniversitesi, Ankara)*	
15:45-16:00	**KAHVE ARASI**	**KAHVE ARASI**

BİLİMSEL PROGRAM

30 Ekim 2024, Çarşamba

SAAT	A SALONU	B SALONU
16:00-17:00	**MYELOM OTURUMU - I** **Oturum Başkanları:** Yıldız Aydın *(Medica Tıp Merkezi, İstanbul)*, Ömür Gökmen Sevindik *(Florence Nightingale Hastanesi, İstanbul)* - **Fonksiyonel Yüksek Risk: Tanım ve Yaklaşım:** Hakkı Onur Kırkızlar *(Trakya Üniversitesi, Edirne)* - **New Treatment Modalities in R/R MM (Bispecifics and CAR-T Cell Therapy):** Saad Usmani *(Memorial Sloan Kettering Cancer Center, USA)*	**KANAMA DİYATEZİ OTURUMU** **Oturum Başkanları:** Ayşegül Ünüvar *(İstanbul Üniversitesi, İstanbul)*, Canan Albayrak *(Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Samsun)* - **Hemofili Alanında Devam Eden Klinik Araştırmalar:** Kaan Kavaklı *(Ege Üniversitesi, İzmir)* - **Kronik Karaciğer Hastalarında Kanamanın Önlenmesi ve Tedavisi:** Hatice İlgen Şaşmaz *(Acıbadem Hastanesi, Adana)* - **İmmun Trombositopenide TPO Agonistlerinin Kullanımı ve Yeni Tedaviler:** Zeynep Canan Özdemir *(Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Eskişehir)*
17:00-17:15	**KAHVE ARASI**	**KAHVE ARASI**
17:15-18:00	NOBEL **NOBEL UYDU SEMPOZYUMU** **Zeno: Deferasiroks ile Artmış Demir Yükü Yönetimi** **Oturum Başkanı:** Ali Bülent Antmen *(Acıbadem Hastanesi, Adana)* **Konuşmacılar:** Alphan Küpesiz *(Akdeniz Üniversitesi, Antalya)*, Nilgün Sayınalp *(Hacettepe Üniversitesi, Ankara)*	
18:00-18:15	**KAHVE ARASI**	**KAHVE ARASI**
18:15-19:15	**SÖZLÜ SUNU OTURUMLARI – 1** *Sunu ayrıntıları	

BİLİMSEL PROGRAM

31 Ekim 2024, Perşembe

SAAT	A SALONU	B SALONU
07:15-08:15	**SÖZLÜ SUNU OTURUMLARI - 2** ** Sunu ayrıntıları*	
08:15-08:30	**KAHVE ARASI**	**KAHVE ARASI**
08:30-10:00	**HODGKİN DIŞI LENFOMA OTURUMU - II** **Oturum Başkanları:** Abdullah Münci Yağcı *(Gazi Üniversitesi, Ankara)*, Sermin Özkal *(Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir)* - **MF Tanısında Zorluklar, Ayırıcı Tanıdaki Hastalıklar:** Cuyan Demirkesen *(Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi, İstanbul)* - **MF Tedavisi:** Elif Birtaş Ateşoğlu *(Yeditepe Üniversitesi, İstanbul)* - **Cildi Tutan B Hücreli Lenfomalar ve Tedavisi:** Mustafa Murat Özbalak *(İstanbul Üniversitesi, İstanbul)*	**MİNİMAL KALINTI HASTALIK OTURUMU** **Oturum Başkanları:** Hale Ören *(Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir)*, Adalet Meral Güneş *(Bursa Uludağ Üniversitesi, Bursa)* - **Akım Sitometri ile MRD'de Akreditasyon mu Standardizasyon mu?:** Ali Fettah *(Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Ankara)* - **NGS MRD Neredeyiz?:** Ahmet Cevdet Ceylan *(Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Ankara)* - **T Hücreli Lösemide MRD:** Şebnem Yılmaz *(Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir)*
10:00-10:30	**KAHVE ARASI**	**KAHVE ARASI**
10:30-11:15	MENARINI group Stemline A Menarini Group Company **MENARINI STEMLINE UYDU SEMPOZYUMU** **NEXPOVIO: Relaps Refrakter Multipl Myelom Tedavisinde Yeni Hedef XPO1** **Oturum Başkanı:** Meral Beksaç *(Liv Hospital, Ankara)* - **Evolving Treatment Algorithm in Multiple Myeloma:** Maria Victoria Mateos *(University Hospital of Salamanca, Spain)* - **Clinical Approach on XPO1 as a Target in Relapsed Refractory Multiple Myeloma Patients:** Evangelos Terpos *(National & Kapodistrian University of Athens, Greece)*	sanofi **SANOFİ UYDU SEMPOZYUMU** **Vakalarla Gaucher Hastalığı: Tanı Yolculuğu ve İmigluseraz Tedavi Deneyimi** **Moderatör:** Şule Mine Bakanay Öztürk *(Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Ankara)* **Konuşmacılar:** Fatoş Dilan Köseoğlu *(Bakırçay Üniversitesi Çiğli Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir)*, Nur Arslan *(Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir)*
11:15-11:45	**KAHVE ARASI**	**KAHVE ARASI**
11:45-12:30	Bristol Myers Squibb İLKİM İLAÇ **BMS UYDU SEMPOZYUMU** **Multiple Miyelom Tedavisinde İMİD'lerin Yeri** **Oturum Başkanı:** Sinem Civriz Bozdağ *(Koç Üniversitesi, İstanbul)* **Konuşmacı:** Mehmet Hilmi Doğu *(İstinye Üniversitesi Tıp Fakültesi Liv Hospital, İstanbul)*	
12:30-13:30	**ÖĞLE YEMEĞİ**	**ÖĞLE YEMEĞİ**
12:30-13:00	**TARTIŞILACAK POSTERLER OTURUMLARI – II** ** Sunu ayrıntıları*	
13:30-14:30	**KMPN OTURUMU** **Oturum Başkanları:** Taner Demirer *(Ankara Üniversitesi, Ankara)*, Fahir Özkalemkaş *(Bursa Uludağ Üniversitesi, Bursa)* - **Klonal Eozinofilik Neoplaziler:** Eren Arslan Davulcu *(SBÜ Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul)* - **Primer Miyelofibroz Tedavisinde Yenilikler ve Hasta Seçimi:** Vildan Gürsoy *(Bursa Uludağ Üniversitesi, Bursa)*	**YOĞUN BAKIM VE HEMATOLOJİ OTURUMU** **Oturum Başkanları:** Osman Bülent Zülfikar *(İstanbul Üniversitesi, İstanbul)*, Tülin Tiraje Celkan *(İstinye Üniversitesi, İstanbul)* - **ECMO ve Hematolog:** Can Balkan *(Ege Üniversitesi, İzmir)* - **Hiperlökositoz:** Zühre Kaya *(Gazi Üniversitesi, Ankara)* - **Yoğun Bakımda ROTEM, TEG Kullanımı:** Alphan Küpesiz *(Akdeniz Üniversitesi, Antalya)*
14:30-14:45	**KAHVE ARASI**	**KAHVE ARASI**

BİLİMSEL PROGRAM

31 Ekim 2024, Perşembe

SAAT	A SALONU	B SALONU
14:45-15:30	AstraZeneca **ASTRA ZENECA UYDU SEMPOZYUMU** **KLL Tedavisinde Yeni Nesil BTKi: CALQUENCE** **Oturum Başkanı:** Önder Arslan *(Ankara Üniversitesi, Ankara)* **Konuşmacı:** Davide Rossi *(Institute of Oncology Research IOR in Bellinzona, Switzerland)*	
15:30-16:00	**KAHVE ARASI**	**KAHVE ARASI**
16:00-17:30	**TROMBOZ OTURUMU** **Oturum Başkanları:** Reyhan Küçükkaya *(İstanbul)*, Fahri Şahin *(Ege Üniversitesi, İzmir)* - **Fizyopatoloji Temelinde Arteryel ve Venöz Tromboz Tedavisi:** Tekin Güney *(Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Ankara)* - **Kanser ile İlşkili Tromboza Yaklaşım:** Sevil Sadri *(Bursa Şehir Hastanesi, Bursa)* - **Splanknik Alanda Tromboz Tanı, Tedavi ve Takibi:** Atakan Tekinalp *(Necmettin Erbakan Üniversitesi, Konya)*	**YENİ BİR MODEL MÜMKÜN MÜ?** **Oturum Başkanları:** Mehmet Ertem *(Ankara Üniversitesi, Ankara)*, Hilmi Apak *(İstanbul Üniversitesi - Cerrahpaşa, İstanbul)*, Nilgün Sayınalp *(Hacettepe Üniversitesi, Ankara)* - **Geçiş Klinikleri:** Meryem Albayrak *(Kırıkkale Üniversitesi, Kırıkkale)* - **Çocukluk Çağı Kanserleri Uzun Dönem Takip Klinikleri:** Melike Sezgin Evim *(Bursa Uludağ Üniversitesi, Bursa)* - **Multidisipliner Takip Klinikleri:** Mehmet Fatih Orhan *(Sakarya Üniversitesi, Sakarya)*
17:30-17:45	**KAHVE ARASI**	**KAHVE ARASI**
17:45-18:45	**BAŞKANIN SEÇTİKLERİ OTURUMU** **Oturum Başkanı:** Muhlis Cem Ar *(İstanbul Üniversitesi - Cerrahpaşa, İstanbul)* - **Yeni Tanı Konmuş Multipl Miyelomlu Nakle Uygun Olmayan Hastalar İçin VRD'ye Karşı Isatuximab, Bortezomib, Lenalidomid ve Deksametazon (ISA-VRD) FAZ 3 Çalışma Sonuçları (IMROZ):** Meral Beksaç *(Liv Hospital, Ankara)* - **ABVD'deb AVD'ye De-Eskale Edilen Hodgkin Lenfomalı Hastaların Retrospektif Türkiye Verisi: THD Lenfoma Ustalık Sınıfı Çalışması:** Emel İşleyen Kaya *(Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Ankara)* - **Türkiye'de Herediter Hemorajik Telenjiektazi Hastalarının Tanı ve Tedavi Sonuçları: Çok Merkezli Kayıt Çalışması:** Mehmet Can Uğur *(SBÜ Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir)* - **Ülkemizde İzlenen Konjenital Diseritropoietik Anemi Tanılı Hastaların Çok Merkezli Değerlendirilmesi: THD Eritrosit Hastalıkları ve Hemoglobin Bilimsel Alt Komitesi, Ulusal Kayıt Çalışması:** Tuğba Belgemen Özer *(Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi, İstanbul)* - **Covid Salgını Çocukluk Çağı Akut Lösemi Dağılımını Nasıl Etkiledi?:** Melike Sezgin Evim *(Bursa Uludağ Üniversitesi, Bursa)* - **SOX7 Transkripsiyon Faktörünün Multipl Miyelomdaki Rolünün Moleküler, Epigenomik ve Transkriptomik Yöntemlerle Araştırılması:** Arda Ceylan *(Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir)*	

BİLİMSEL PROGRAM

1 Kasım 2024, Cuma

SAAT	A SALONU	B SALONU
08:00-08:45	ALEXION **ALEXİON UYDU SEMPOZYUMU** **PNH'nın Bilinmeyenleri ve Eculizumab ile Yönetimi** **Moderatör:** Ayşe Tülin Tuğlular *(Marmara Üniversitesi, İstanbul)* **Konuşmacı:** Mustafa Nuri Yenerel *(İstanbul Üniversitesi, İstanbul)*	
08:45-09:00	**KAHVE ARASI**	**KAHVE ARASI**
09:00-10:00	**TURKISH SOCIETY OF HEMATOLOGY - EUROPEAN HEMATOLOGY ASSOCIATION JOINT SESSION** **Oturum Başkanı:** Muhlis Cem Ar *(İstanbul Üniversitesi - Cerrahpaşa, İstanbul)* - **Challenges and Options in Managing Lower Risk MDS:** Antonio Almeida *(Hospital La Luz, Portugal)* - **Genetics Guiding Therapy in Acute Myeloid Leukaemia:** Konstanze Döhner *(University Hospital Ulm, Germany)*	
10:00-10:15	**KAHVE ARASI**	**KAHVE ARASI**
10:15-11:00	FARMANOVA NOVARTIS **FARMANOVA-NOVARTİS UYDU SEMPOZYUMU** **KML'de Karşılanmamış İhtiyaçlar: İlerleyen Tedavi Basamaklarında AZEVAY ile Daha Güçlü Hedefler ve Sonuçlar** **Oturum Başkanı:** İbrahim Celalettin Haznedaroğlu *(Hacettepe Üniversitesi, Ankara)* **Konuşmacılar:** Güray Saydam *(Ege Üniversitesi, İzmir)*, Ahmet Emre Eşkazan *(İstanbul Üniversitesi - Cerrahpaşa, İstanbul)*	
11:00-11:15	**KAHVE ARASI**	**KAHVE ARASI**
11:15-12:15	**TRANSPLANTASYON OTURUMU** **Oturum Başkanları:** Meltem Kurt Yüksel *(Ankara Üniversitesi, Ankara)*, Leylagül Kaynar *(Medipol Üniversitesi, İstanbul)* - **Gansiklovir Dirençli CMV Enfeksiyonlarına Yaklaşım:** Vildan Özkocaman *(Bursa Uludağ Üniversitesi, Bursa)* - **Kronik GVHH'de Zor Organ: Akciğer:** İpek Yönal Hindilerden *(İstanbul Üniversitesi, İstanbul)*	**NADİR HASTALIKLAR OTURUMU (11:15-12:45)** **Oturum Başkanları:** Sema Karakuş *(Başkent Üniversitesi, Ankara)*, Güven Çetin, *(Bezmiâlem Vakıf Üniversitesi, İstanbul)* - **Blastik Plazmasitoid Dendritik Hücreli Neoplazm:** Tayfur Toptaş *(Marmara Üniversitesi, İstanbul)* - **Mastositoz: Merve Pamukçuoğlu** *(Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Ankara)* - **IgG4 İlişkili Hastalıklar: Ne Zaman Düşünelim, Nasıl Tanı Koyalım, Nasıl Tedavi Edelim?:** Demircan Özbalcı *(Süleyman Demirel Üniversitesi, Isparta)*
12:15-13:30	**ÖĞLE YEMEĞİ**	**ÖĞLE YEMEĞİ**
13:30-14:15	Pfizer **PFİZER UYDU SEMPOZYUMU** **KML Tedavisinde Bosulif ile Deneyimin Gücü Elinizde!** **Moderatör:** Rıdvan Ali *(Doruk Nilüfer Hastanesi, Bursa)* **Konuşmacılar:** Mehmet Sönmez *(Karadeniz Teknik Üniversitesi, Trabzon)*, Hakkı Onur Kırkızlar *(Trakya Üniversitesi, Edirne)*	
14:15-14:45	**KAHVE ARASI**	**KAHVE ARASI**

BİLİMSEL PROGRAM

1 Kasım 2024, Cuma

SAAT	A SALONU	B SALONU
14:45-15:30	sanofi **SANOFİ UYDU SEMPOZYUMU** **Sarclisa ile Relaps Refrakter Multipl Miyelom Tedavi Stratejileri Değişiyor** **Oturum Başkanı:** Sevgi Kalayoğlu Beşışık *(İstanbul Üniversitesi, İstanbul)* **Konuşmacı:** Jesús San Miguel Izquierdo *(Cancer Center Clínica Universidad de Navarra)*	
15:30-16:00	**KAHVE ARASI**	**KAHVE ARASI**
16:00-17:30	**LENFOPROLİFERATİF HASTALIKLAR OTURUMU** **Oturum Başkanları:** Mehmet Yılmaz *(Gaziantep Sanko Üniversitesi, Gaziantep)*, Fatih Demirkan **(***Memorial Antalya Hastanesi, Antalya)* - **Waldernström: Kimi Tedavi Edelim?:** Güldane Cengiz Seval *(Ankara Üniversitesi, Ankara)* - **MCL Tedavisinde Yenilikler:** Mehmet Bakırtaş *(Tekirdağ Şehir Hastanesi, Tekirdağ)* - **POD 24 Olan FL Tedavi Seçenekleri:** Ozan Salim *(Akdeniz Üniversitesi, Antalya)*	**OTOİMMUN HEMATOLOJİK HASTALIKLARDA GÜNCELLEME OTURUMU** **Oturum Başkanları:** Gülsüm Özet *(Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Ankara)*, Hasan Kaya *(Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi, Hatay)* - **İmmun Trombositopenide Yeni Tedaviler:** Gökhan Pektaş *(Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Muğla)* - **Soğuk Agglütinin Hastalığı:** Esra Terzi Demirsoy *(Kocaeli Üniversitesi, Kocaeli)* - **Heparine Bağlı Trombositopeni:** Handan Haydaroğlu Şahin *(Gaziantep Üniversitesi, Gaziantep)*
17:30-17:45	**KAHVE ARASI**	**KAHVE ARASI**
17:45-19:15		**MYELOM OTURUMU - II** **Oturum Başkanları:** Ali Ünal *(Erciyes Üniversitesi, Kayseri)*, Zafer Gülbaş *(Anadolu Sağlık Merkezi, Kocaeli)* - **Yaşlı Hastada Tedavide Kırılganlık Değerlendirilmesine Gerek Var mıdır?:** * **Evet:** Mesut Tığlıoğlu *(Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi, İstanbul)* * **Hayır:** Müfide Okay Özgeyik *(Eskişehir Şehir Hastanesi, Eskişehir)* - **Miyelom Tedavi Süresi Ne Kadar Olmalı, Tedavi Ne Zaman Sonlandırılabilir?:** Ahmet Kürşad Güneş *(Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Ankara)*

BİLİMSEL PROGRAM

2 Kasım 2024, Cumartesi

SAAT	A SALONU	B SALONU
09:00-10:00	**HEMATOPATOLOJİ OTURUMU** **Oturum Başkanları:** Işınsu Kuzu *(Ankara Üniversitesi, Ankara)*, Mutlu Arat *(Memorial Şişli Hastanesi, İstanbul)* - **MDS/MPN Tanısı? Patolog Gözü:** Seher Yüksel *(Ankara Üniversitesi, Ankara)* - **MDS/MPN Tedavisi? Klinisyen Gözü:** Zübeyde Nur Özkurt *(Gazi Üniversitesi, Ankara)*	**TRANSFÜZYON OTURUMU** **Oturum Başkanları:** Yeşim Aydınok *(Ege Üniversitesi, İzmir)*, Eyüp Naci Tiftik *(Mersin Üniversitesi, Mersin)* - **Hematolog Bakış Açısıyla Acil Transfüzyon Pratiklerinde Hasta Kan Yönetimi:** Gül İlhan *(Antalya Şehir Hastanesi, Antalya)* - **Transfüzyon Reaksiyonları Ayırıcı Tanı ve Yönetim:** İbrahim Eker *(Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Afyonkarahisar)*
10:00-10:15	**KAHVE ARASI**	**KAHVE ARASI**
10:15-11:15		**HEM-TUYEK-İyi Uygulamalar Paneli** **"BİZ BAŞARDIK, SIRA SİZDE"** **Oturum Başkanları:** Ahmet Muzaffer Demir *(Trakya Üniversitesi, Edirne)*, Meliha Nalçacı *(İstanbul Üniversitesi, İstanbul)* - **Hematoloji Eğitim Programı Akreditasyon Öyküsü - 1:** Melda Cömert *(Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara)* - **Hematoloji Eğitim Programı Akreditasyon Öyküsü - 2:** Funda Ceran *(Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Ankara)* - **Hematoloji Ulusal Yeterlik Sınavına Aday Bakış Açısı:** Fatih Yaman *(Tokat Devlet Hastanesi, Tokat)*
11:15-11:30	**KAHVE ARASI**	**KAHVE ARASI**
11:30-12:15	abbvie **ABBVİE UYDU SEMPOZYUMU** **Venclyxto Klinik Deneyimleri ile Kronik Lenfositik Lösemide Tamamlanan Tedavi** **Panelistler:** Ahmet Burhan Ferhanoğlu *(Koç Üniversitesi, İstanbul)*, Ahmet Muzaffer Demir *(Trakya Üniversitesi, Edirne)*, Meltem Aylı *(Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara)*	
12:15-13:30	**ÖĞLE YEMEĞİ**	**ÖĞLE YEMEĞİ**
13:30-15:00	**ALL OTURUMU** **Oturum Başkanları:** Muhit Özcan *(Ankara Üniversitesi, Ankara)*, Meltem Aylı *(Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara)* - **Relaps Refrakter T ALL'de Tedavi:** Ümit Yavuz Malkan *(Hacettepe Üniversitesi, Ankara)* - **Ph Pozitif ALL'de Nakilsiz Yaşam Mümkün mü?:** Muzaffer Keklik *(Erciyes Üniversitesi, Kayseri)* - **ALL'de Otolog Kök Hücre Nakli Kime, Ne Zaman?:** Orhan Kemal Yücel *(Akdeniz Üniversitesi, Antalya)*	
15:00-15:30	**KAHVE ARASI**	**KAHVE ARASI**

BİLİMSEL PROGRAM

2 Kasım 2024, Cumartesi

SAAT	A SALONU	B SALONU
15:30-18:00		**Genç Hematologlar Hematolojinin Geleceğini Tartışıyor** **Oturum Başkanları:** Muhlis Cem Ar *(İstanbul Üniversitesi - Cerrahpaşa, İstanbul)*, Koray Yalçın *(Medicalpark Göztepe Hastanesi, İstanbul)* - **EHA Perspektifinden Hematolojinin Geleceği:** Antonio Almeida *(Hospital La Luz, Portugal)*, Konstanze Döhner *(University Hospital Ulm, Germany)* **EHA Projelerinde Hematolojinin Geleceği Nasıl Şekilleniyor?** **Moderatör:** Arda Bayar *(Marmara Üniversitesi, İstanbul)* - **Cantera:** Cem Selim *(Selçuk Üniversitesi, Konya)* - **Masterclass, EHA Tutorial:** Melis Dila Özer Çerme *(İstanbul Üniversitesi - Cerrahpaşa, İstanbul)* - **EHA Pediatric SWG:** Şefika Akyol *(SBÜ Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Antalya)* - **Masterclass, Board Exam:** Ece Vural *(Liv Hospital, Ankara)* - **Masterclass, Pediatri:** Nurgül Karakaya *(Kahramanmaraş Necip Fazıl Şehir Hastanesi, Kahramanmaraş)* - **Lighting the Flame:** Dilan Muştu *(İstanbul Üniversitesi - Cerrahpaşa, İstanbul)* - **Bir Klinik Çalışma Projesinin CRTH Süreci** Umut Yılmaz *(Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul)*
18:00-18:20	**KAHVE ARASI**	**KAHVE ARASI**
18:20-19:00	**HEMATOLOJİDE AKILCI İLAÇ OTURUMU** **Oturum Başkanı:** Emin Kaya *(İnönü Üniversitesi, Malatya)*, Neslihan Andıç *(Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Eskişehir)* **Konuşmacı:** Orhan Kemal Yücel *(Akdeniz Üniversitesi, Antalya)*	
19:00-19:30	**KAPANIŞ OTURUMU** Muhlis Cem Ar *(İstanbul Üniversitesi - Cerrahpaşa, İstanbul)* Şule Ünal Cangül *(Hacettepe Üniversitesi, Ankara)* Özgür Mehtap *(Kocaeli Üniversitesi, Kocaeli)* Selami Koçak Toprak *(Ankara Üniversitesi, Ankara)* Fatih Demirkan *(Memorial Antalya Hastanesi, Antalya)* Emin Kaya *(İnönü Üniversitesi, Malatya)* Ali İrfan Emre Tekgündüz *(Memorial Bahçelievler Hastanesi, İstanbul)*	

SÖZLÜ SUNUM PROGRAMI

SÖZLÜ SUNU OTURUMLARI – I 30 EKİM 2024, ÇARŞAMBA 18:15-19:15	
LÖSEMİ OTURUMU - I **Oturum Başkanları:** Mahmut Töbü (Ege Üniversitesi, İzmir), Ercüment Ovalı (Acıbadem Labcell, İstanbul) **SÖZLÜ SUNU A SALONU**	
Başlık	**Konuşmacı**
ERİŞKİN AKUT LÖSEMİLERİNDE İMMUNHİSTOKİMYASAL PD-L1 VE PD-L2 EKSPRESYONLARININ KLİNİKOPATOLOJİK VE PROGNOSTİK ANALİZİ	İpek Gürel (*Necmettin Erbakan Üniversitesi, Konya)*
65 YAŞ ÜSTÜ AKUT MİYELOİD LÖSEMİ HASTALARINDA UYGULANAN TEDAVİ ALGORİTMALARININ PROGNOZ VE SAĞ KALIM ÜZERİNE ETKİSİ: TEK MERKEZ DENEYİMİ	Dila Elifsu *Yüksekli (Marmara Üniversitesi, İstanbul)*
YENİ TANI AKUT MİYELOİD LÖSEMİ HASTALARINDA PD-1 VE PD-L1 İFADESİNİN TEDAVİ SONUÇLARINA ETKİSİ	Uğur Çalış *(Şanlıurfa Harran Devlet Hastanesi, Şanlıurfa)*
BÜYÜK GRANÜLER LENFOSİTİK LÖSEMİ TANILI HASTALARIN KLİNİK VE GENETİK ÖZELLİKLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ	Çağrı Küçükkayıkcı *(Ankara Üniversitesi, Ankara)*
AKUT MYELOİD LÖSEMİ TANILI HASTALARDA WT1 POLİMORFİZMİ HASTALIK PROGNOZU VE MİNİMAL KALINTI HASTALIK İZLEMİNDE ETKİLİ BİR BELİRTEÇ MİDİR?	Lale Aydın Kaynar *(Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Ankara)*
RELAPS REFRAKTER AKUT LÖSEMİ KURTARMA TEDAVİSİNDE FLAMSA PROTOKOLÜ FLAG-IDA'YA BİR ALTERNATİF OLABİLİR Mİ?	Emine Merve Savaş *(Gazi Üniversitesi, Ankara)*
MİYELODİSPLASTİK SENDROMDA VENETOKLAKS TEDAVİSİ GERÇEK YAŞAM VERİSİ: TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ LÖSEMİ ÇALIŞMA GRUBU	Ferda Can *(Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Ankara)*
MULTIPL MYELOM OTURUMU **Oturum Başkanları:** Levent Ündar (Akdeniz Üniversitesi, Antalya), Vahap Okan (Gaziantep Üniversitesi, Gaziantep) **SÖZLÜ SUNU B SALONU**	
Başlık	**Konuşmacı**
NÜKS/DİRENÇLİ MULTİPL MYELOM'DA ELRANATAMAB TÜRKİYE DENEYİMİ: İLK SONUÇLAR	Meral Beksaç *(Liv Hospital, Ankara)*
OTOLOG KÖK HÜCRE NAKİL ADAYI OLAN MULTİPL MYELOM TANILI HASTALARIN İNDÜKSİYON TEDAVİLERİNDE BORTEZOMİB TEMELLİ İKİ PROTOKOLÜN (VCD VE VRD) TEDAVİ YANITLARI VE SAĞKALIM ÜZERİNE ETKİLERİ	Adnan Nuri Güzel *(İstanbul Üniversitesi - Cerrahpaşa, İstanbul)*
İLK SIRA TEDAVİYE KISMİ VE/VEYA DAHA KÖTÜ YANIT VEREN MULTİPL MYELOM TANILI HASTALARIN GERİYE DÖNÜK OLARAK İNCELENMESİ	Fazilet Öztürk *(İstanbul Üniversitesi - Cerrahpaşa, İstanbul)*
MULTİPLE MYELOM HASTALARINDA SİTOKİN PROFİLİ VE OTOLOG KÖK HÜCRE NAKLİ SONUÇLARINA ETKİLERİ : SERUM AKTİVİN A SAĞ KALIM İLE İLİŞKİLİDİR	Elçin Erdoğan Yücel *(İzmir Şehir Hastanesi, İzmir)*
MULTİPL MYELOM HASTALARINDA PRETRANSPLANT CONUT SKORUNUN POSTTRANSPLANT ERKEN DÖNEM KOMPLİKASYONLAR VE ENGRAFTMAN KİNETİĞİ ÜZERİNE ETKİSİ	Sıdıka Gülkan Özkan *(Medicalpark Göztepe Hastanesi, İstanbul)*
HİPOGAMAGLOBULİNEMİNİN EŞLİK ETTİĞİ MULTİPL MYELOM HASTALARINDA TEK BAŞINA ANTİBİYOTİK PROFLAKSİSİNİN ETKİNİLİĞİNE DAİR TEK MERKEZ DENEYİMİ	Ünal Ataş *(Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi, Antalya)*
RELAPS/REFRAKTER MM'DA BELANTAMAB MAFODOTİN, POMALİDOMİD, DEKSAMETAZON (BPD) İLE POMALİDOMİD, BORTEZOMİB, DEKSAMETAZONUN (PVD) KARŞILAŞTIRILDIĞI RANDOMİZE FAZ 3 DREAMM-8 ÇALIŞMASININ SONUÇLARI	Meral Beksaç *(Liv Hospital, Ankara)*

SÖZLÜ SUNUM PROGRAMI

SÖZLÜ SUNU OTURUMLARI – I
30 EKİM 2024, ÇARŞAMBA
18:15-19:15

DENEYSEL HEMATOLOJİ OTURUMU
Oturum Başkanları: Müge Sayitoğlu (İstanbul Üniversitesi, İstanbul), Başak Koç Şenol (İstanbul Üniversitesi, İstanbul)
SÖZLÜ SUNU C SALONU

Başlık	Konuşmacı
HODGKİN LENFOMALI HASTALARDA TEDAVİ SONRASINDA GÖZLENEN ISRARCI ERİTROSİTOZUN PATOGENEZİNDE ROL ALAN MOLEKÜLER MEKANİZMALAR	Derya Koyun, *(Ankara Üniversitesi, Ankara)*
TİROZİN KİNAZ TEDAVİSİNE DERİN MOLEKÜLER YANITLI KRONİK FAZ KRONİK MİYELOİD LÖSEMİ HASTALARINDA OTOFAJİNİN ETKİSİ	Zehra Narlı Özdemir *(İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir)*
YÜZEY CD20 İFADESİ VE ÇÖZÜNEBİLİR CD20 SEVİYELERİNİN KRONİK LENFOSİTİK LÖSEMİDE CANLI İÇİ HÜCRE KIRILGANLIĞI ÜZERİNDEKİ ETKİ	Özlem Candan *(Marmara Üniversitesi, İstanbul)*
YENİ TANILI ERİŞKİN AKUT MİYELOİD LÖSEMİLİ HASTALARDA HÜCRE PROLİFERASYONU, HÜCRE FARKLILAŞMASI VE APOPİTOZİS ÜZERİNE ETKİLİ UZUN KODLAMAYAN RNA'LARIN ARAŞTIRILMASI	Ebru Göncü *(Trakya Üniversitesi, Edirne)*
YENİ TANI VE RELAPS AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİ HASTALARININ KEMİK İLİĞİ MEZENKİMAL KÖK HÜCRELERİNİN MİTOKONDRİYAL BİYOGENEZ ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ	Gamze Gürsoy *(Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Ankara)*
DONÖR T HÜCRE YORGUNLUĞUNUN HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ ÜZERİNE ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI	Koray Yalçın *(Medicalpark Göztepe Hastanesi, İstanbul)*

LENFOMA OTURUMU - I
Oturum Başkanları: Hayriye Mine Miskioğlu (Celal Bayar Üniversitesi, Manisa), Ümit Barbaros Üre (Koç Üniversitesi, İstanbul)
SÖZLÜ SUNU D SALONU

Başlık	Konuşmacı
PLAZMABLASTİK LENFOMA PROGNOSTİK FAKTÖRLER VE KLİNİK SONUÇLAR: ÇOK MERKEZLİ TÜRKİYE VERİLERİ	Serhat Çelik *(Erciyes Üniversitesi, Kayseri)*
PRİMER GASTRİK LENFOMA: ÇOK MERKEZLİ ÇALIŞMA	Hülya Yılmaz Tekinhatun *(Ankara Üniversitesi, Ankara)*
B HÜCRELİ NON-HODGKİN LENFOMALI HASTALARDA İBRUTİNİB TEDAVİSİNİN ETKİLİLİĞİ VE GÜVENİLİRLİĞİ: GERÇEK HAYAT VERİLERİNİN RETROSPEKTİF ANALİZİ	Esin Oğuz Kozan *(Mersin Üniversitesi, Mersin)*
MİKOSİZ FUNGOİDES VE SEZARY SENDROMLU HASTALARDA BRENTUXİMAB VEDOTİN TEDAVİSİNİN UZUN DÖNEM SONUÇLARI	Gülçin Miyase Sönmez *(Ankara Üniversitesi, Ankara)*
NÜKS DİRENÇLİ T HÜCRELİ LENFOMALARDA PRALATREKSAT KULLANIMI: TEK MERKEZ DENEYİMİ	Gülçin Miyase Sönmez *(Ankara Üniversitesi, Ankara)*

HEMOSTAZ OTURUMU
Oturum Başkanları: Emine Zengin (Kocaeli Üniversitesi, Kocaeli), Salih Aksu (Hacettepe Üniversitesi, Ankara)
SÖZLÜ SUNU E SALONU

Başlık	Konuşmacı
İMMUN TROMBOSİTOPENİ HASTALARINDA ARTERİYEL TROMBOZ SIKLIĞI VE RİSK FAKTÖRLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ	Ufuk Demirci *(Trakya Üniversitesi, Edirne)*
KRONİK MİYELOPROLİFERATİF NEOPLAZİ VE HEMOFİLİ HASTALARINDA NÖTROFİL EKSTRASELÜLER TUZAK (NET) OLUŞUMUNUN İNCELENMESİ	Sercan Olcar *(İstanbul Üniversitesi - Cerrahpaşa, İstanbul)*
ÇOCUK ANTİFOSFOLİPİD SENDROMU VAKALARIMIZ; DOKUZ VAKA	Canan Albayrak *(Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Samsun)*
ÇOCUK ACİL TRAVMA HASTALARININ AKUT TRAVMATİK KOAGÜLOPATİ AÇISINDAN DEĞERLENDİRİLMESİ	Gözdenur Eriş *(Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir)*
AKKİZ VE KONJENİTAL FİBRİNOJEN HASTALIKLARI TANISINDA CLAUSS BAZLI FİBRİNOJEN ÖLÇÜMÜ İLE PT-DERİVE FİBRİNOJEN ÖLÇÜM YÖNTEMLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI: TEK MERKEZ DENEYİMİ	Zühre Kaya *(Gazi Üniversitesi, Ankara)*
ÇOCUKLUK ÇAĞINDA ARTERİYEL TROMBOZ: TEK MERKEZ DENEYİMİ	Mustafa Cemaloğlu *(Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Ankara)*

SÖZLÜ SUNUM PROGRAMI

SÖZLÜ SUNU OTURUMLARI – II 31 EKİM 2024, PERŞEMBE 07:15-08:15	
LENFOMA OTURUMU – II **Oturum Başkanları:** Pervin Topçuoğlu (Ankara Üniversitesi, Ankara), Şeniz Öngören (Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, İstanbul) **SÖZLÜ SUNU A SALONU**	
Başlık	**Konuşmacı**
GÜNCEL AJANLAR İLE TEDAVİ EDİLEN İLERİ YAŞ KRONİK LENFOSİTİK LÖSEMİ HASTALARINDA YAN ETKİ YÖNETİMİ VE TEDAVİ YANITLARININ PROGRESYONSUZ SAĞ KALIMLARININ RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ	Kardelen Tayfur *(Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir)*
DİFFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMA HASTALARINDA RADYOMİKS ANALİZİ İLE TEDAVİ SONU YANITLARI ÖNGÖRÜLEBİLİR Mİ?	Hazal Avcı *(Kocaeli Üniversitesi, Kocaeli)*
MANTLE HÜCRELİ LENFOMA TANILI HASTALARDA İBRUTİNİB KULLANIMI: TEK MERKEZ DENEYİMİ	Gülcan Kökcü *(Ankara Üniversitesi, Ankara)*
YENİ TANI HODGKİN LENFOMA HASTALARINDA MONOSİT ALT TİPLERİNİN DAĞILIMI VE ERKEN TEDAVİ YANITINA ETKİSİ	Tahacan Aydın *(İstanbul Üniversitesi - Cerrahpaşa, İstanbul)*
PERİFERİK T HÜCRELİ LENFOMA TANILI HASTALARIN ANALİZİ: TEK MERKEZ DENEYİMİ	Merve Yüksel *(Ankara Üniversitesi, Ankara)*
KMPN OTURUMU **Oturum Başkanları:** Yahya Büyükaşık (Hacettepe Üniversitesi, Ankara), Gürsel Güneş (SBÜ Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara) **SÖZLÜ SUNU B SALONU**	
Başlık	**Konuşmacı**
KRONİK FAZ KRONİK MİYELOİD LÖSEMİ HASTALARINDA ASCİMİNİB KULLANIMININ GERÇEK YAŞAM VERİSİ: ULUSAL ERKEN ERİŞİM PROGRAMININ ERKEN DÖNEM SONUÇLARI	Deniz Özmen *(İstanbul Üniversitesi - Cerrahpaşa, İstanbul)*
POLİSTEMİA VERA'DA YENİ BİR PROGNOSTİK RİSK MODELİ OLARAK TRİPLE A SKORLAMASI	Eda Nuhoğlu Kantarcı *(İstanbul Üniversitesi - Cerrahpaşa, İstanbul)*
KRONİK MİYELOİD LÖSEMİ HASTALARINDA BOSUTİNİB KULLANIMININ GERÇEK YAŞAM VERİLERİ: ULUSAL ÇOK MERKEZLİ ÇALIŞMA	Serkan Güven *(Çanakkale Mehmet Akif Ersoy Devlet Hastanesi, Çanakkale)*
PHİLADELPHİA NEGATİF KRONİK MYELOPROLİFERATİF NEOPLAZİLERDE KAROTİS İNTİMA MEDİA KALINLIĞI VE ATEROSKLEROZ RİSK SKORLARININ 10. YIL SONLANIM NOKTALARINI ÖNGÖRDÜRME GÜCÜNÜN DEĞERLENDİRİLMESİ	Elif Gülsüm Ümit *(Trakya Üniversitesi, Edirne)*
GÜNCEL KLAVUZLAR EŞLİĞİNDE KLİNİKTE MASTOSİTOZ: TEK MERKEZ DENEYİMİ	Merve Aydoğan *(Ankara Üniversitesi, Ankara)*
HİPEREOZİNOFİLİK SENDROM ALT TİPLERİNDE TANI VE TEDAVİ: RETROSPEKTİF TEK MERKEZLİ ÇALIŞMA	Melis Bektaş *(Ankara Üniversitesi, Ankara)*
ANEMİLER OTURUMU **Oturum Başkanları:** Mehmet Akif Yeşilipek *(Medicalpark Antalya Hastanesi, Antalya)*, Erol Erduran *(Karadeniz Teknik Üniversitesi, Trabzon)* **SÖZLÜ SUNU C SALONU**	
Başlık	**Konuşmacı**
TALASEMİ VE ORAK HÜCRELİ ANEMİNİN TARAMASINDA YENİ YÖNTEM: MİKROÇİP ELEKTROFOREZİ (GAZELLE®)	Duran Canatan *(Antalya Bilim Üniversitesi, Antalya)*
KONJENİTAL DİSERİTROPOİETİK ANEMİ HASTALARININ UZUN DÖNEM İZLEMİ VE DEMİR BİRİKİMİ SONUÇLARI: TEK MERKEZ DENEYİMİ	Musa Gürel Kukul *(Ankara Üniversitesi, Ankara)*
ACİL SERVİSE BAŞVURAN ÇOCUK VE ERİŞKİN ORAK HÜCRELİ HASTALARDA AĞRILI KRİZ YÖNETİMİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ	Feryal Karahan *(Mersin Üniversitesi, Mersin)*
BETA TALASEMİ MAJOR OLGULARINDA LUSPATERCEPT KULLANIMININ GERÇEK YAŞAM VERİLERİNİN KARMA BİR ÇALIŞMA YÖNTEMİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ	Bilge Kaan Anutgan *(Ege Üniversitesi, İzmir)*
HEMOGLOBİNOPATİLERDE MİTOKONDRİYAL HASAR İLİŞKİLİ MOLEKÜLER PATERNLERİN TESPİTİ VE NAD+ İLE MİTOKONDRİAL KOFAKTÖRLERİN İN-VİTRO TERAPÖTİK ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ	Zeynep Karakaş *(İstanbul Üniversitesi, İstanbul)*

SÖZLÜ SUNUM PROGRAMI

SÖZLÜ SUNU OTURUMLARI – II 31 EKİM 2024, PERŞEMBE 07:15-08:15	
LÖSEMİ OTURUMU – II **Oturum Başkanları:** Sema Anak (Medipol Üniversitesi, İstanbul), Seçkin Çağırgan (Medical Point İzmir Hastanesi, İzmir) **SÖZLÜ SUNU D SALONU**	
Başlık	**Konuşmacı**
ÇOCUKLUK ÇAĞI AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİ TEDAVİSİNDE İLAÇ İLİŞKİLİ DİYABET : KİMLER, NE ZAMAN DAHA RİSKLİ?	Fatma Gül Ersan *(Hacettepe Üniversitesi, Ankara)*
HEDEFE YÖNELİK TEDAVİLER ÇAĞINDA AKUT B- ALL' DE ALLOJENEİK KÖK HÜCRE NAKLİNE KÖPRÜ OLARAK BLİNATUMOMAB VE İNOTUZUMAB	Ekin Kırcalı *(Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara)*
RELAPS/REFRAKTER PEDİATRİK AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİ (ALL) HASTALARINDA, KÖPRÜ AMAÇLI, BLİNATUMOMAB VE FLA-IDA/MİTOXANTRONE KURTARMA TEDAVİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI	Suleimen Zhumatayev *(Medicalpark Göztepe Hastanesi, İstanbul)*
AML'DE HMA VENETOKLAKS KOMBİNASYONUNDA ANTİFUNGAL PROFİLAKSİ VE VENETOKLAKS KULLANIMI- THD HEMATOLOJİDE ENFEKSİYONLAR VE DESTEK TEDAVİLER ALT KOMİTESİ ANKET ÇALIŞMASI	Tuğcan Alp Kırkızlar *(Trakya Üniversitesi, Edirne)*
SEPSİSTE MORTALİTENİN DEĞERLENDİRİLMESİNDE FARKLI SKORLAMA SİSTEMLERİNİN PROGNOSTİK DOĞRULUĞU	Gülçin Çelebi *(Ege Üniversitesi, İzmir)*

TARTIŞILACAK POSTER PROGRAMI

TARTIŞILACAK POSTERLER OTURUMU – I 30 EKİM 2024, ÇARŞAMBA 12:45-13:15	
LENFOMA - I **Oturum Başkanları:** Figen Atalay (Yeditepe Üniversitesi, İstanbul), Cafer Adıgüzel (Medicana Ataşehir Hastanesi, İstanbul) **EKRAN 1**	
Başlık	**Konuşmacı**
BİRİNCİ BASAMAK TEDAVİ İLE REMİSYONA GİREN LENFOMA HASTALARINDAKİ FERTİLİTE ORANLARI	Ayşe Salihoğlu *(İstanbul Üniversitesi - Cerrahpaşa, İstanbul)*
ERİŞKİN LENFOBLASTİK LENFOMA HASTALARININ KLİNİKOPATOLOJİK ÖZELLİKLERİ	Cem Selim *(Selçuk Üniversitesi, Konya)*
DİFFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMA HASTALARINDA SANTRAL SİNİR SİSTEMİ TUTULUMU İÇİN RİSK MODELİ: TEMPORAL VALİDASYON ÇALIŞMASI	Rashad Ismayilov *(Hacettepe Üniversitesi, Ankara)*
META-ANALİZ SÜREÇLERİNDE YAPAY ZEKA DESTEKLİ YAKLAŞIMIN ETKİNLİĞİ: LENFOMA TEDAVİSİNDE BİSPESİFİK ANTİKORLARIN ENFEKSİYON ORANLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ	Muhammed Yusuf Aktekin *(Ankara Üniversitesi, Ankara)*
KRONİK LENFOSİTİK LÖSEMİDE DOĞAL ÖLDÜRÜCÜ (NK) HÜCRELERİN ROLÜ VE CXCR5 EKSPRESYONLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ	Melis İrem Kuyaş (İstanbul Üniversitesi, İstanbul)
DİFFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMA HASTALARINDA FOLİKÜLER SİTOTOKSİK T HÜCRE FONKSİYONLARI	Fatih Akboğa *(İstanbul Üniversitesi Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, İstanbul)*
LENFOMA - II **Oturum Başkanları:** Simten Dağdaş (Ankara Şehir Hastanesi, Ankara), Beyhan Durak Aras (Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Eskişehir) **EKRAN 2**	
Başlık	**Konuşmacı**
DİFFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMA TANILI HASTALARIN HÜCRE KÖKENİNE GÖRE (HANS ALGORİTMASINA GÖRE) RADİOMİCS YÖNTEMİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ VE PROGNOSTİK ÖNEMİNİN ARAŞTIRILMASI	Merve Özçelik *(Kocaeli Üniversitesi, Kocaeli)*
MANTLE HÜCRELİ LENFOMA HASTALARINDA HEMOGLOBİN, ALBÜMİN, LENFOSİT, TROMBOSİT (HALP) SKORU İLE PROGNOZ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ	Damla Çağla Patır *(Ege Üniversitesi, İzmir)*
REFRAKTER ERDHEIM-CHASTER HASTASINDA TRAMETİNİB, ANAKİNRA, PEGİLE-İNTERFERON ALFA-2A VE METOTREKSAT DENEYİMİ	Ömer Şeker *(Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir)*
NADİR BİR HASTALIK, PANSİTOPENİ İLE BAŞVURAN ERDHEİM CHASTER HASTALIĞI	Gülcan Erbaş *(İstanbul Üniversitesi, İstanbul)*
KAPSAMLI GENOMİK PROFİLLEME SONRASI ELDE EDİLEN VERİLERİNDE KLONAL HEMATOPOEZ SIKLIĞI	Ayşegül Öztürk Kaymak *(Özel NPG Genetik Hastalıklar Değerlendirme Merkezi, İstanbul)*
LENFOMA - III **Oturum Başkanı:** Müzeyyen Aslaner Ak (Bülent Ecevit Üniversitesi, Zonguldak) **EKRAN 3**	
Başlık	**Konuşmacı**
HODGKİN DIŞI LENFOMA HASTALARINDA HEMOGLOBİN, ALBUMİN, LENFOSİT VE TROMBOSİT (HALP) SKORUNUN PROGNOSTİK ÖNEMİ	Fadimana Acar *(Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir)*
RELAPS REFRAKTER HODGKİN LENFOMADA GDP KURTARMA TEDAVİSİNE BRENTUKSİMAB VEDOTİN EKLENMESİNİN SONUÇLAR ÜZERİNE ETKİSİ	Selin Merih Urlu *(Medicana International Ankara Hastanesi, Ankara)*
HODGKİN LENFOMA OLGULARINDA KEMİK İLİĞİ AKIŞ SİTOMETRİ ANALİZİ TANIDA VE TAKİPTE NE KADAR YARARLI OLABİLİR?	Buğse Güleç *(İstanbul Üniversitesi - Cerrahpaşa, İstanbul)*
HODGKİN LENFOMAYA KALITSAL YATKINLIK OLUŞTURAN YENİ BİR GEN: PREGNAN X RESEPTÖRÜ (PXR)	Tuğçe Sudutan *(İstanbul Üniversitesi, İstanbul)*
ERKEN EVRE KLASİK HODGKİN LENFOMA TANILI HASTALARIN GERİYE DÖNÜK İNCELENMESİ	Ayşe Salihoğlu *(İstanbul Üniversitesi - Cerrahpaşa, İstanbul)*

TARTIŞILACAK POSTER PROGRAMI

TARTIŞILACAK POSTERLER OTURUMU – I 30 EKİM 2024, ÇARŞAMBA 12:45-13:15	
TRANSFÜZYON **Oturum Başkanı:** İbrahim Eker (Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Afyonkarahisar) **EKRAN 4**	
Başlık	**Konuşmacı**
AFEREZ TEKNOLOJİLERİNİN KAN BİLEŞENİ TOPLAMADAKİ USTALIĞI: HANGİ CİHAZ DAHA VERİMLİ?	Taner Tan *(Koç Üniversitesi, İstanbul)*
ERİTROSİT SÜSPANSİYONU TRANSFÜZYONLARININ HASTA KAN YÖNETİMİ BAKIŞ AÇISI İLE DEĞERLENDİRİLMESİ	Ayşe Turhan *(Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Eskişehir)*
TAZE DONMUŞ PLAZMA REPLASMANLARININ HASTA KAN YÖNETİMİNE UYGUNLUĞUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ	Büşra Ateş Yazıcı *(Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Eskişehir)*
TIPTA UZMANLIK ÖĞRENCİLERİNDE TRANSFÜZYON TIBBI FARKINDALIĞI	Merih Reis Aras *(Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Ankara)*
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ KAN MERKEZİ 5 YILLIK HEMOVİJİLANS VERİLERİ	Tuğcan Alp Kırkızlar *(Trakya Üniversitesi, Edirne)*
STEROİD REFRAKTER GRAFT VERSUS HOST HASTALIĞINDA FOTOFEREZ KULLANIMI VE YANITLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ, TEK MERKEZ DENEYİMİ	Melis Bektaş *(Ankara Üniversitesi, Ankara)*
KMPN **Oturum Başkanı:** Alpay Yeşilaltay (Başkent Üniversitesi İstanbul Hastanesi, İstanbul) **EKRAN 5**	
Başlık	**Konuşmacı**
KRONİK MİYELOİD LÖSEMİ HASTALARINDA KONTRASEPSİYON YÖNTEMLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ: TÜRKİYE'DEN ÇOK MERKEZLİ BİR ÇALIŞMA	Rafiye Çiftçiler *(Selçuk Üniversitesi, Konya)*
KML HASTALARINDA TEDAVİ UYUMUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ	Esra Terzi Demirsoy *(Kocaeli Üniversitesi, Kocaeli)*
MYELOPROLİFERATİF HASTALIKLARDA HLAB27 İNSİDANSI VE KLİNİĞE ETKİSİ: PİLOT ÇALIŞMA	İrem Aşık Bal *(Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Aydın)*
HİDROKİSÜRE DİRENÇLİ/İNTOLERAN POLİSİTEMİA VERA HASTALARINDA RUKSOLİTİNİB KULLANIMI; TEK MERKEZ DENEYİMİ	Seçil Salim *(Marmara Üniversitesi, İstanbul)*
KRONİK MİYELOİD LÖSEMİ TANILI HASTALARDA HUZURSUZ BACAK SENDROMUNUN SIKLIĞI, KLİNİK ÖNEMİ VE YAŞAM KALİTESİ İLE HASTALIK SEYRİNE OLAN ETKİLERİ	Turgut Gürer (*İstanbul Üniversitesi - Cerrahpaşa, İstanbul)*
AZERBAYCANDAKI GENÇ PRİMER MYELOFİBROZİSLİ HASTALARIN GERÇEK YAŞAM VERİLERİ	Elmir Guluyev *(Azerbaycan Milli Savunma Bakanlığı Baş Klinik Hastanesi, Azerbaycan)*
İLK TRİMESTERİNDE DASATİNİBE MARUZ KALAN KRONİK MYELOİD LÖSEMİ TANILI GEBE HASTA	Veysel Berk Güner *(Adana Şehir Hastanesi, Adana)*

TARTIŞILACAK POSTER PROGRAMI

TARTIŞILACAK POSTERLER OTURUMU – II 31 EKİM 2024, PERŞEMBE 12:30-13:00	
MULTIPL MYELOM **Oturum Başkanları:** Itır Şirinoğlu Demiriz (Beykent Üniversitesi, İstanbul), Ayla Gökmen (Medicana Hastanesi, Bursa) **EKRAN 1**	
Başlık	**Konuşmacı**
MULTİPL MİYELOMDA YANIT DERİNLİĞİNİN ÖLÇÜMÜNDE SERUM SPEKTROMETRİK (MALDI-TOF) VE KEMİK İLİĞİ AKIM SİTOMETRİK KALINTI HASTALIĞIN (FLOW-MKH) KARŞILAŞTIRMALI ANALİZ SONUÇLARI	Ece Vural *(Liv Hospital, Ankara)*
AL AMİLOİDOZDA KARACİĞER TUTULUMUNUN SESSİZ İZLERİ: FİBROSCAN YOL GÖSTERİR Mİ?	Metban Mastanzade *(İstanbul Üniversitesi, İstanbul)*
MULTİPL MYELOM TANISI ALAN HASTALARDA TANI ÖNCESİ VEYA TANI SONRASI İLK 6 AY İÇERİSİNDE GELİŞEN SOLİD TÜMÖRLERİN HASTALIK ÜZERİNE ETKİSİ VE YÖNETİMİ-ÇOK MERKEZLİ ÇALIŞMA	Yaşa Gül Mutlu *(Gaziantep Şehir Hastanesi, Gaziantep)*
PLAZMA DEĞİŞİMİNİN AKUT BÖBREK YETMEZLİĞİ İLE BİRLİKTE YENİ TANI ALMIŞ MULTİPL MİYELOM HASTALARINDAKİ ETKİSİ: DİYALİZ BAĞIMLILIĞI VE TEDAVİ YANITI ÜZERİNE BİR RETROSPEKTİF ANALİZ	İbrahim Ethem Pınar *(Bursa Uludağ Üniversitesi, Bursa)*
BÖBREK HASARI OLAN MULTİPL MİYELOM HASTALARINDA OTOLOG KÖK HÜCRE NAKLİ: RETROSPEKTİF BİR ANALİZ	Arda Bayar *(Marmara Üniversitesi, İstanbul)*
PLAZMA HÜCRELİ LÖSEMİ: TEK MERKEZ KLİNİK DENEYİMİ	Gülçin Miyase Sönmez *(Ankara Üniversitesi, Ankara)*
KEMİK İLİĞİ TRANSPLANTASYONU VE HÜCRESEL TEDAVİLER **Oturum Başkanı:** Mustafa Çetin (Medstar Antalya Hastanesi, Antalya) **EKRAN 2**	
Başlık	**Konuşmacı**
OTOLOG KÖK HÜCRE NAKLİ SONRASI GRAFT VERSUS HOST HASTALIĞI GELİŞEN HASTALARIN DEĞERLENDİRİLMESİ, ÇOK MERKEZLİ ÇALIŞMA	Süreyya Yiğit Kaya *(Medipol Üniversitesi, İstanbul)*
YURT İÇİ VE YURT DIŞI AKRABA DIŞI DONÖRLERLE YAPILAN ALLOJENEİK KÖK HÜCRE NAKLİ SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRILMASI	Şeyma Yıldız *(Kocaeli Şehir Hastanesi, Kocaeli)*
GRAFT-VERSUS-HOST HASTALIĞINDA RUKSOLİTİNİB TEDAVİSİ: TEK MERKEZ DENEYİMİ	Duygu Nurdan Avcı *(Başkent Üniversitesi Adana Dr. Turgut Noyan Uygulama ve Araştırma Hastanesi, Adana)*
OTOLOG KEMİK İLİĞİ TRANSPLANTASYONU YAPILAN HASTALARDA SİTOKİNLERİN ENGRAFMANA ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ	Ajda Ersoy Güneş *(Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir)*
PEDİATRİK KÖK HÜCRE NAKLİ HASTALARINDA VİTAMİN B12 VE FOLİK ASİT DEĞERLERİNİN NAKİL ÖNCESİ VE SONRASI DÖNEMDE DEĞİŞİMİ	Begüm Şirin Koç *(SBÜ Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul)*
EASIX SKORUNUN ALLOJENİK KÖK HÜCRE NAKLİ SONRASI VASKÜLER OLAYLARA YÖNELİK PREDİKTİF GÜCÜNÜN ANALİZİ	Taner Tan *(Koç Üniversitesi, İstanbul)*
LÖSEMİLER **Oturum Başkanları:** Gül Nihal Özdemir (İstinye Üniversitesi, İstanbul), Birgül Öneç (Düzce Üniversitesi, Düzce) **EKRAN 3**	
Başlık	**Konuşmacı**
İZOTRETİNOİN: AKUT PROMYELOSİTİK LÖSEMİ TEDAVİSİNDE ALL-TRANS RETİNOİK ASİD YERİNE UMUT VERİCİ BİR ALTERNATİF	Murat Yıldırım *(Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara)*
ÇOCUK ALL HASTALARINDA KEMOTERAPİ SONRASI AŞI İLE ÖNLENEBİLİR HASTALIK SEROLOJİSİNDEKİ DEĞİŞİKLİKLER: TEK MERKEZLİ RETROSPEKTİF KESİTSEL ANALİZ	Özlem Tüfekçi *(Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir)*
MYELODİSPLASTİK SENDROM TANISINDA AKIM SİTOMETRİK CD36 VARYANS KATSAYISI ANALİZİNİN VALİDASYONU VE MODELLENMESİ	Emre Akar *(Namık Kemal Üniversitesi, Tekirdağ)*

TARTIŞILACAK POSTER PROGRAMI

TARTIŞILACAK POSTERLER OTURUMU – II 31 EKİM 2024, PERŞEMBE 12:30-13:00	
MİYELODİSPLASTİK SENDROM VE AKUT MİYELOİD LÖSEMİ TANILI HASTALARDA YAŞ GRUPLARINA GÖRE İZLENEN GENETİK DEĞİŞİKLİKLER	Deniz Gören *(Memorial Şişli Hastanesi, İstanbul)*
AKUT LÖSEMİ TANILI 8-18 YAŞ ARASI ÇOCUKLARIN TEDAVİ BİTİMİNDEN 2 YIL SONRAKİ BİLİŞSEL İŞLEVLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ	Hale Ören *(Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir)*
HEMOSTAZ **Oturum Başkanları:** Fehmi Hindilerden (İstanbul Üniversitesi, İstanbul), Tuğba Belgemen Özer (Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi, İstanbul) **EKRAN 4**	
Başlık	**Konuşmacı**
COVID-19'DA FİBRİNOLİTİK DENGENİN BOZULMASI VE PEKTORAL KAS KAYBI İLE İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ	Taner Tan *(Koç Üniversitesi, İstanbul)*
PAROKSİSMAL NOKTURNAL HEMOGLOBİNÜRİ TANILI HASTALARIN DEĞERLENDİRMESİ, TEK MERKEZLİ ÇALIŞMA	Melis Bektaş *(Ankara Üniversitesi, Ankara)*
YENİ TANI VE NÜKS DİFFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMALI HASTALARDA TROMBOZ RİSKİNİN ROTASYONEL TROMBOELASTOGRAM İLE BELİRLENMESİ	Mustafa Cem Bülbül *(Koç Üniversitesi, İstanbul)*
PAROKSİSMAL NOKTURNAL HEMOGLOBİNÜRİ TANILI OLGULARIMIZDA ECULİZUMAB DENEYİMİ	Şeyma Yavuz *(Bursa Uludağ Üniversitesi, Bursa)*
AĞIR HEMOFİLİ A HASTALARININ YAPAY ZEKA TABANLI TEST İLE PSİKİYATRİK BOZUKLUK AÇISINDAN DEĞERLENDİRİLMESİ VE BU SONUÇLARIN KLİNİK ÜZERİNE ETKİSİNİN İNCELENMESİ	Nigar Rustamli *(İstanbul Üniversitesi - Cerrahpaşa, İstanbul)*
MUĞLA'DA EVLİLİK ÖNCESİ TARAMA SONUÇLARI VE YENİ BİR VARYANT: HEMOGLOBİN MUĞLA [HBB:C.234C>A]	Duran Canatan *(Antalya Bilim Üniversitesi, Antalya)*
HEMOFAGOSİTİK LENFOHİSTİOSİTOZ OLGU SERİSİ: TEK MERKEZ DENEYİMİ	Ömer Şeker *(Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir)*
DİĞER **Oturum Başkanları:** Mesut Ayer (Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, İstanbul), Sıdıka Gülkan Özkan (Medicalpark Göztepe Hastanesi, İstanbul) **EKRAN 5**	
Başlık	**Konuşmacı**
HEMATOLOJİK MALİGNİTELİ HASTALARDA KAN DOLAŞIM YOLU ENFEKSİYONLARININ GERİYE DÖNÜK DEĞERLENDİRİLMESİ	Ulaş Akyüz *(Bursa Uludağ Üniversitesi, Bursa)*
ECULİZUMAB'IN PAROKSİSMAL NOKTURNAL HEMOGLOBİNÜRİ TEDAVİSİNDEKİ ETKİNLİĞİ VE GÜVENİLİRLİĞİ: TEK MERKEZ DENEYİMİ	Fatma Temiz *(Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul)*
TÜRKİYE'DEKİ ECULİZUMAB TEDAVİSİ ALAN PAROKSİSMAL NOKTÜRNAL HEMOGLOBİNÜRİ TANILI HASTALARIN YAŞAM KALİTESİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ	Zehra Narlı Özdemir *(İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir)*
FANCONİ ANEMİLİ ÇOCUK VE ERGEN HASTALARDA CİLT BULGULARI	Emine Türkkan *(Prof. Dr. Cemil Taşçıoğlu Şehir Hastanesi, İstanbul)*
GASTROİNTESTİNAL STROMAL TÜMÖRÜN MEDİKAL TEDAVİSİNDE ASCİMİNİB TİROZİN KİNAZ İNHİBİTÖRLERİNE BİR ALTERNATİF OLABİLİR Mİ? OLGU SUNUMU	Burcu Altındağ Avcı *(Namık Kemal Üniversitesi, Tekirdağ)*
HEMATOLOJİK HASTALIKLARIN GELİŞİMİNDE COVID-19 PCR POZİTİFLİĞİ VE AŞILAMANIN ETKİSİ	Ahmet Alparslan Ceran *(Ankara Üniversitesi, Ankara)*

50. ULUSAL HEMATOLOJİ KONGRESİ

BİLDİRİ ÖZETLERİ KONULARI

BAŞKANIN SEÇTİKLERİ

Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları ... 100
Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi ... 100
Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları ... 101
Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları ... 103
Pediatrik Akut Lösemiler ... 104
Deneysel Hematoloji / Gen Tedavisi / Rejeneratif Tıp / Hücresel Tedaviler ... 105

SÖZEL BİLDİRİLER

Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi ... 107
Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar ... 112
Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi ... 112
Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi ... 115
Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları ... 121
Hematopoez/ Sitotokinler / Büyüme Faktörleri, Reseptörleri / İlaç Farmakolojisi / Apopitoz ... 123
Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler ... 125
Erişkin Akut Lösemiler ... 126
Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar ... 128
Pediatrik Akut Lösemiler ... 130
Erişkin Akut Lösemiler ... 130
Pediatrik Akut Lösemiler ... 134
İnfeksiyon ve Destek Tedaviler ... 134
Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları ... 136
Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi ... 136
Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları ... 137
Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi ... 138
Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi ... 139
Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar ... 140
Hematolojik Malignitelerde Sitogenetik ve Moleküler Biyoloji / İmmunofenotipleme ... 141
Hematolojik Malignitelerde Sitogenetik ve Moleküler Biyoloji / İmmunofenotipleme ... 143
Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları ... 144
Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi ... 146
Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi ... 147
Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi ... 147
Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları ... 148
Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi ... 149
Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları ... 150
Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi ... 152
Deneysel Hematoloji / Gen Tedavisi / Rejeneratif Tıp / Hücresel Tedaviler ... 153
Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları ... 154
Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları ... 156

TARTIŞMALI POSTER BİLDİRİLER

Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi ... 160
Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar ... 163
Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi ... 164
Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi ... 166
Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi ... 168
Hematolojik Malignitelerde Sitogenetik ve Moleküler Biyoloji / İmmunofenotipleme ... 171
Deneysel Hematoloji / Gen Tedavisi / Rejeneratif Tıp / Hücresel Tedaviler ... 172
Hematolojik Malignitelerde Sitogenetik ve Moleküler Biyoloji / İmmunofenotipleme ... 173
Hematolojik Malignitelerde Sitogenetik ve Moleküler Biyoloji / İmmunofenotipleme ... 174
Transfüzyon Tıbbı / Aferez / Hücre İşlenmesi ... 174
Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi ... 178
Yaşam Kalitesi / Etik / Hukuk / Sosyal İçerikler ... 182
Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi ... 182
Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları ... 184
Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler ... 187
Hematopoez/ Sitotokinler / Büyüme Faktörleri, Reseptörleri / İlaç Farmakolojisi / Apopitoz ... 190
Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler ... 191
Deneysel Hematoloji / Gen Tedavisi / Rejeneratif Tıp / Hücresel Tedaviler ... 192
Pediatrik Akut Lösemiler ... 193
Hematolojik Malignitelerde Sitogenetik ve Moleküler Biyoloji / İmmunofenotipleme ... 194
Hematolojik Malignitelerde Sitogenetik ve Moleküler Biyoloji / İmmunofenotipleme ... 194
Kemik İliği Yetersizliği ve Myelodisplastik Sendromlar ... 195
Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi ... 197
Kemik İliği Yetersizliği ve Myelodisplastik Sendromlar ... 197
Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları ... 198
Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları ... 200
Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi ... 201
İnfeksiyon ve Destek Tedaviler ... 201
Kemik İliği Yetersizliği ve Myelodisplastik Sendromlar ... 203
Yaşam Kalitesi / Etik / Hukuk / Sosyal İçerikler ... 203
Pediatrik Akut Lösemiler ... 204
Kemik İliği Yetersizliği ve Myelodisplastik Sendromlar ... 204
Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi ... 205
Erişkin Akut Lösemiler ... 205
Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları ... 207
Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler ... 209

POSTER BİLDİRİLER

Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar ... 211
Erişkin Akut Lösemiler ... 211
Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi ... 211
Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler ... 212
Kemik İliği Yetersizliği ve Myelodisplastik Sendromlar ... 213
Hematolojik Malignitelerde Sitogenetik ve Moleküler Biyoloji / İmmunofenotipleme ... 213
Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi ... 214
Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler ... 215
Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi ... 216
Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar ... 217
Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi ... 217
Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları ... 218
Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi ... 219
Pediatrik Akut Lösemiler ... 220
Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi ... 220
Hematolojik Malignitelerde Sitogenetik ve Moleküler Biyoloji / İmmunofenotipleme ... 222
Erişkin Akut Lösemiler ... 223
Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi ... 223
Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları ... 226
Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi ... 226
Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi ... 227
Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları ... 228
Hematolojik Malignitelerde Sitogenetik ve Moleküler Biyoloji / İmmunofenotipleme ... 228
Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları ... 229
Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi ... 229
Erişkin Akut Lösemiler ... 230
Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi ... 231
Hematolojik Malignitelerde Sitogenetik ve Moleküler Biyoloji / İmmunofenotipleme ... 231
Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi ... 232
Erişkin Akut Lösemiler ... 233
Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi ... 234
Erişkin Akut Lösemiler ... 235
Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar ... 235
Erişkin Akut Lösemiler ... 236
Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi ... 237
Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları ... 238
Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi ... 238
Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları ... 239
Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi ... 240
Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları ... 241
Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları ... 241
Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi ... 242
Erişkin Akut Lösemiler ... 243
Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları ... 243
Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi ... 244
Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları ... 245
İnfeksiyon ve Destek Tedaviler ... 247
Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi ... 247
Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları ... 248
Erişkin Akut Lösemiler ... 249
Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi ... 249

POSTER BİLDİRİLER

Pediatrik Akut Lösemiler ... 250
Erişkin Akut Lösemiler ... 250
Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları ... 251
Pediatrik Akut Lösemiler ... 251
Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi ... 252
Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi ... 253
Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları ... 254
Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları ... 255
Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi ... 256
Transfüzyon Tıbbı / Aferez / Hücre İşlenmesi ... 257
Erişkin Akut Lösemiler ... 258
Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi ... 258
Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar ... 259
Erişkin Akut Lösemiler ... 260
Hematopoez/ Sitotokinler / Büyüme Faktörleri, Reseptörleri / İlaç Farmakolojisi / Apopitoz ... 262
Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları ... 262
Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi ... 263
Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar ... 264
Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi ... 265
Hematopoez/ Sitotokinler / Büyüme Faktörleri, Reseptörleri / İlaç Farmakolojisi / Apopitoz ... 265
Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları ... 266
Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler ... 267
Kemik İliği Yetersizliği ve Myelodisplastik Sendromlar ... 267
Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları ... 268
Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi ... 269
Erişkin Akut Lösemiler ... 270
Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi ... 271
Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi ... 271
Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar ... 272
Kemik İliği Yetersizliği ve Myelodisplastik Sendromlar ... 273
Erişkin Akut Lösemiler ... 273
Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler ... 274
Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi ... 275
Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar ... 276
Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi ... 276
Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler ... 277
Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi ... 278
Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi ... 278
Hematolojik Malignitelerde Sitogenetik ve Moleküler Biyoloji / İmmunofenotipleme ... 280
Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları ... 280
Erişkin Akut Lösemiler ... 281
Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar ... 283
Erişkin Akut Lösemiler ... 283
Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları ... 284
Hematopoez/ Sitotokinler / Büyüme Faktörleri, Reseptörleri / İlaç Farmakolojisi / Apopitoz ... 285
Erişkin Akut Lösemiler ... 286
Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları ... 287
Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi ... 287
Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları ... 288
Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi ... 288

POSTER BİLDİRİLER

Hematolojik Malignitelerde Sitogenetik ve Moleküler Biyoloji / İmmunofenotipleme 289
Erişkin Akut Lösemiler 289
Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi 290
Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları 291
Hematopoez/ Sitotokinler / Büyüme Faktörleri, Reseptörleri / İlaç Farmakolojisi / Apopitoz 291
Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi 292
Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları 293
Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi 293
Erişkin Akut Lösemiler 294
Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları 294
Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi 295
Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar 295
Erişkin Akut Lösemiler 295
Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları 296
Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi 297
Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları 298
Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları 298
Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar 299
İnfeksiyon ve Destek Tedaviler 299
Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları 300
Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi 300
Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları 301
Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler 301
Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları 302
Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler 302
İnfeksiyon ve Destek Tedaviler 303
Erişkin Akut Lösemiler 304
İnfeksiyon ve Destek Tedaviler 304
Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları 305
Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler 307
Erişkin Akut Lösemiler 308
Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi 309
Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler 309
Erişkin Akut Lösemiler 310
Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi 311
Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları 312
Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler 313
İnfeksiyon ve Destek Tedaviler 314
Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi 314
Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi 315

50. ULUSAL HEMATOLOJİ KONGRESİ

BİLDİRİ LİSTESİ

BAŞKANIN SEÇTİKLERİ

■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

BS-01 **Referans Numarası: 108**

YENİ TANI KONMUŞ MULTİPL MİYELOMLU NAKLE UYGUN OLMAYAN HASTALAR İÇİN VRD'YE KARŞI ISATUXİMAB, BORTEZOMİB, LENALİDOMİD VE DEKSAMETAZON (ISA-VRD) FAZ 3 ÇALIŞMA SONUÇLARI (IMROZ)

Meral Beksac[1, 2], Thierry Facon[3], Meletios A Dimopoulos[4], Xavier P Leleu[5], Ludek Pour[6], Roman Hajek[7], Zhuogang Liu[8], Jiri Minarik[9], Philippe Moreau[10], Joanna Romejko-jarosinska[11], Ivan Spicka[12], Vladimir I Vorobyev[13], Michele Cavo[13], Hartmut Goldschmidt[15], Thomas G Martin[16], Salomon Manier[17], Marie-France Brégeault[18], Sandrine Macé[18], Christelle Berthou[18], Robert Z Orlowski[19]

[1]Ankara Üniversitesi, Hematoloji Bölümü, Ankara, Türkiye; [2]İstinye Üniversitesi Ankara Liv Hospital, Ankara, Türkiye; [3]Lille Üniversitesi, Chu Lille, Lille, Fransa; [4]Atina Ulusal Ve Kapodistrian Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Klinik Terapötikler Bölümü, Atina, Yunanistan; [5]Hematoloji Ve Hücresel Tedaviler Bölümü, Chu Ve Cic Inserm 1402, Poitiers Cedex; [6]Brno Üniversite Hastanesi, Brno, Çek Cumhuriyeti; [7]Hemato-onkoloji Bölümü, Ostrava Üniversite Hastanesi Ve Ostrava Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ostrava, Çek Cumhuriyeti; [8]Shengjing Hastanesi, Çin Tıp Üniversitesi, Shenyang, Çin; [9]Olomouc Palacky Üniversitesi Ve Olomouc Üniversite Hastanesi,, Olomouc, Çek Cumhuriyeti; [10]Hôtel-dieu Üniversite Hastanesi, Nantes, Fransa; [11]Marie Sklowdoska-curie Ulusal Onkoloji Araştırma Enstitüsü, Warszawa, Polonya; [12]Charles Üniversitesi Ve Prag Genel Hastanesi, Prag, Çek Cumhuriyeti; [13]Sp Botkin Moskova Şehir Klinik Hastanesi, Moskova, Rusya Federasyonu; [14]Irccs Bologna Üniversitesi Hastanesi, Hematoloji Enstitüsü 'seràgnoli', Bologna Üniversitesi, Bologna, İtalya; [15]Heidelberg Üniversite Hastanesi, Heidelberg, Almanya; [16]Kaliforniya Üniversitesi, San Francisco, San Francisco, Ca; [17]Lille Üniversite Hastanesi Merkezi, Lille, Fransa; [18]Sanofi Ar-ge, Vitry-sur-seine, Fransa; [19]Teksas Üniversitesi Md Anderson Kanser Merkezi, Houston, Tx

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

BS-02 **Referans Numarası: 375**

ABVD'DEN AVD'YE DE-ESKALE EDİLEN HODGKİN LENFOMALI HASTALARIN RETROSPEKTİF TÜRKİYE VERİSİ: THD LENFOMA USTALIK SINIFI ÇALIŞMASI"

Emel İşleyen Kaya[1], Esra Terzi Demirsoy[12], Zafer Serenli Yeğen[2], Nihan Alkış[3], Cem Selim[5], Fatma Arıkan[6], Meral Uluköylü Mengüç[6], A. Hilal Eroğlu Küçükdiler[5], Ayfer Gedük[12], Fatma Keklik Karadağ[7], Aysun Şentürk Yıkılmaz[8], Ekin Kırcalı[9], Selin Merih Urlu[9], Hale Bülbül[7], Merve Ecem Erdoğan Yön[1], İrfan Yavaşoğlu[5], Muhit Özcan[9], Tayfur Toptaş[6], Simten Dağdaş[1], Deniz Gören[10], Gülsüm Özet[1], Elif Birtaş Ateşoğlu[11], Özgür Mehtap[12]

[1]Ankara Bilkent Şehir Hastanesi; [2]Özel Doruk Nilüfer Hastanesi; [3]Bursa Şehir Hastanesi; [4]Şanlıurfa Mehmet Akif İnan Eğitim Araştırma Hastanesi; [5]Aydın Adnan Menderes Üniversitesi; [6]Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi; [7]İzmir Tepecik Eğitim Ve Araştırma Hastanesi; [8]Denizli Devlet Hastanesi; [9]Medicana International Ankara Hastanesi; [10]İstanbul Florence Nightingale Hastanesi; [11]Yeditepe Üniversitesi Hastanesi; [12]Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi

■ Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları

BS-04 **Referans Numarası: 136**

TÜRKİYE'DE HEREDİTER HEMORAJİK TELENJİEKTAZİ HASTALARININ TANI VE TEDAVİ SONUÇLARI: ÇOK MERKEZLİ KAYIT ÇALIŞMASI

Mehmet Can Uğur[1], Ufuk Demirci[2], Ahmet Muzaffer Demir[2], Emine Durak[3], Deniz Özmen[4], Alkım Yolcu[5], Kemal Aygün[6], Abdülkerim Yıldız[7], Mehmet Baysal[8], Ayşe Hilal Eroğlu Küçükdiler[9], Muhlis Cem Ar[4], Füsun Gediz[10], Rafiye Çiftçiler[11], İstemi Serin[12], Gülsüm Akgün Çağlıyan[13], Yahya Büyükaşık[5], Şerife Solmaz[6], İrfan Yavaşoğlu[9], Fatma Aykaş[14], Serhat Çelik[15], Ünal Ataş[16], Mustafa Duran[17], Gül Yavuz[18], Cansu Atmaca Mutlu[19], Özge Soyer Kösemehmetoğlu[20], Volkan Karakuş[14], Leylagül Kaynar[15], Meltem Kurt Yüksel[18], Tekin Güney[20], Şule Mine Bakanay Öztürk[21]

[1]Tepecik Eğitim Ve Araştırma Hastanesi; [2]Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi; [3]Abant İzzet Baysal Üniversitesi, İzzet Baysal Eğitim Ve Araştırma Hastanesi; [4]İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi; [5]Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi; [6]İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Atatürk Eğitim Ve Araştırma Hastanesi; [7]Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi; [8]Bursa Ali İhsan Sönmez Onkoloji Hastanesi; [9]Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi; [10]İzmir Ekonomi Üniversitesi Medicalpoint Hastanesi; [11]Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi; [12]İstanbul Eğitim Ve Araştırma Hastanesi; [13]Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi; [14]Antalya Eğitim Ve Araştırma Hastanesi; [15]Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi; [16]Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi Tıp Fakültesi; [17]Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi; [18]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi; [19]İzmir Demokrasi Üniversitesi, Buca Seyfi Demirsoy Eğitim Ve Araştırma Hastanesi; [20]Ankara Bilkent Şehir Hastanesi; [21]Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi

■ Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları

BS-05 **Referans Numarası: 183**

ÜLKEMİZDE İZLENEN KONJENİTAL DİSERİTROPOİETİK ANEMİ TANILI HASTALARIN ÇOK MERKEZLİ DEĞERLENDİRİLMESİ: THD ERİTROSİT HASTALIKLARI VE HEMOGLOBİN BİLİMSEL ALT KOMİTESİ, ULUSAL KAYIT ÇALIŞMASI

Tuğba Belgemen Özer[1], Can Acıpayam[2], Hasan Fatih Çakmaklı[3], Hale Ören[4], Gülşah Oktay Tanyıldız[5], Nihal Karadaş[6], Canan Albayrak[7], Burcu Kılınç[8], Şule Ünal[9], Fatih Azık[10], Ersin Töret[11], Vedat Uygun[12], Yeşim Oymak[13], Barış Malbora[14], Defne Ay İnan[15], Utku Aygüneş[16], Esra Terzi Demirsoy[17], Feryal Karahan[18], Rafiye Çiftçiler[19], Esen Gül Özdemir[2], Zeynep Karakaş[5], Yeşim Aydınok[6], Süheyla Ocak[8], Bülent Antmen[16], Selma Ünal[18], Esra Işık[20], Sultan Aydın[21]

[1]Göztepe Prof Dr Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi, Çocuk Hematoloji-onkoloji Kliniği, İstanbul; [2]Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Çocuk Hematoloji-onkoloji Bilim Dalı, Kahramanmaraş; [3]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji-onkoloji Bilim Dalı, Ankara; [4]Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji-onkoloji Bilim Dalı, İzmir; [5]İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji-onkoloji Bilim Dalı, İstanbul; [6]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji-onkoloji Bilim Dalı, İzmir; [7]Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji-onkoloji Bilim Dalı, Samsun; [8]İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji-onkoloji Bilim Dalı, İstanbul; [9]Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji-onkoloji Bilim Dalı, Ankara; [10]Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji-onkoloji Bilim Dalı, Muğla; [11]Eskişehir Şehir Hastanesi, Çocuk Hematoloji-onkoloji Kliniği, Eskişehir; [12]Medical Park Antalya Hastanesi, Çocuk Hematoloji-onkoloji, Antalya; [13]Behçet Uz Çocuk Sağlığı Hastalıkları Ve Çocuk Cerrahisi Hastanesi, Çocuk Hematoloji-onkoloji Kliniği, İzmir; [14]Yeniyüzyıl Üniversitesi Gaziosmanpaşa Hastanesi, Çocuk Hematolojisi-onkolojisi Ve Kemik İliği Nakil Ünitesi, İstanbul; [15]Adana Şehir Hastanesi, Çocuk Hematoloji-onkoloji Kliniği, Adana; [16]Acıbadem Adana Hastanesi, Çocuk Hematoloji-onkoloji, Adana; [17]Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Kocaeli; [18]Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji-onkoloji Bilim Dalı, Mersin; [19]Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Konya; [20]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Genetik Hastalıkları Bilim Dalı, İzmir; [21]Antalya Eğitim Araştırma Hastanesi, Çocuk Hematoloji-onkoloji Kliniği, Antalya

■ Pediatrik Akut Lösemiler

BS-06 **Referans Numarası: 468**

COVİD SALGINI ÇOCUKLUK ÇAĞI AKUT LÖSEMİ DAĞILIMINI NASIL ETKİLEDİ?

Melike Sezgin Evim[1], Neşe Yaralı[2], Namık Yaşar Özbek[2], Burçin Kurtipek[2], Canan Albayrak[3], Ünsal Özgen[3], Davut Albayrak[3], Funda Tayfun Küpesiz[4], Alphan Küpesiz[4], Elif Güler[4], Deniz Yılmaz Karapınar[5], Nihal Karadaş[5], Ayşe Gadashova[5], Adalet Meral Güneş[1], Yeter Düzenl Kar[1], Hülya Üzel[6], Murat Söker[6], Barış Yılmaz[7], Ali Koç[7], Hale Ören[8], Şebnem Yıkmaz[8], Özlem Tüfekçi Gürocak[8], Ayşenur Bahadır[9], Erol Erduran[9], Zühre Kaya[10], Ülker Koöak[10], Serap Kırkız[10], Ali Fettah[11], Fatma Tuba Yıldırım[11], Volkan Köse[11]

[1]Uludağ Üniversitesi Çocuk Hematoloji B.d.; [2]Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Çocuk Hematoloji B.d.; [3]Samsun Ondokuz Mayıs Üniversitesi Çocuk Hematoloji B.d.; [4]Akdeniz Üniversitesi Çocuk Hematoloji B.d.; [5]Ege Üniversitesi Çocuk Hematoloji B.d.; [6]Dicle Üniversitesi Çocuk Hematoloji B.d.; [7]Sb Marmara Universitesi Pendik Eah Çocuk Hematoloji B.d.; [8]Dokuz Eylül Üniversitesi Çocuk Hematoloji B.d.; [9]Karadeniz Teknik Üniversitesi Çocuk Hematoloji B.d.; [10]Gazi Üniversitesi Çocuk Hematoloji B.d.; [11]Ankara Etlik Şehir Hastanesi Çocuk Hematoloji B.d.

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

BS-07 **Referans Numarası: 266**

SOX7 TRANSKRİPSİYON FAKTÖRÜNÜN MULTİPL MİYELOMDAKİ ROLÜNÜN MOLEKÜLER, EPİGENOMİK VE TRANSKRİPTOMİK YÖNTEMLERLE ARAŞTIRILMASI

Arda Ceylan[1], Xiaozhou Hu[2], Tevfik Hatipoğlu[1], Kadriye Bahriye Payzın[3], Güner Hayri Özsan[4], Itır Şirinoğlu Demiriz[5], Ömer Şeker[6], Merve Kakçı[6], Osman Can Öztürk[6], Bircan Yılmaz[7], Athanasia Pavlopoulou[1], Can Küçük[7]

[1]İzmir Uluslararası Biyotıp Ve Genom Enstitüsü, Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir, Türkiye; İzmir Biyotıp Ve Genom Merkezi, İzmir, Türkiye; [2]Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Tıp Fakültesi, Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir, Türkiye; [3]İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, Tıp Fakültesi, İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, İzmir, Türkiye; [4]Hematoloji Bilim Dalı, Klinik Onkoloji Anabilim Dalı, Onkoloji Enstitüsü, Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir, Türkiye; [5]Hematoloji Anabilim Dalı, Şişli Kolan International Hastanesi, İstanbul, Türkiye; [6]Hematoloji Bilim Dalı, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, Tıp Fakültesi, Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir, Türkiye; [7]Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Tıp Fakültesi, Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir, Türkiye

SÖZLÜ BİLDİRİLER

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

SS-01 **Referans Numarası: 350**

PLAZMABLASTİK LENFOMA PROGNOSTİK FAKTÖRLER VE KLİNİK SONUÇLAR: ÇOK MERKEZLİ TÜRKİYE VERİLERİ

Serhat Çelik[1], Betül Kübra Tüzün[2], Ekin Kırcalı[3], Güray Saydam[2], Tuğrul Elverdi[4], Deniz Gören[5], Muhit Özcan[3], Işıl Erdoğan Özünal[6], Muzaffer Keklik[7], Sevgi Kalayoğlu Beşışık[8], Muhlis Cem Ar[4], Işınsu Kuzu[9], Tayfun Elibol[6], Rafiye Çiftçiler[10], Seher Yüksel[9], Hacer Berna Afacan Öztürk[11], Aysun Şentürk Yıkılmaz[12], Elif Sakcı[8], Ümit Yavuz Malkan[13], İbrahim Ethem Pınar[14], Şeyma Yıldız[15], Vildan Özkocaman[14], Mesut Ayer[16], Ünal Ataş[17], Deram Büyüktaş[18], Mürüvet Seda Aydın[19], Can Özlü[20], Filiz Yavaşoğlu[21], Sinan Demircioğlu[22], Cem Selim[10], Hatice Terzi[23], Özgür Mehtap[24], Zübeyde Nur Özkurt[15], Mehmet Turgut[25], Ali Ünal[7], Olga Meltem Akay[26]

[1]Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Yenimahalle Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Ankara; [2]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, İzmir; [3]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara; [4]İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul; [5]Demiroğlu Bilim Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İstanbul Florence Nightingale Hastanesi, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul; [6]İstanbul Medeniyet Üniversitesi,, Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi, Hematoloji Kliniği, İstanbul; [7]Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Kayseri; [8]İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul; [9]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Ana Bilim Dalı, Ankara; [10]Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Konya; [11]Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Ankara; [12]Denizli Devlet Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Denizli; [13]Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara; [14]Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Bursa; [15]Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara; [16]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Çam Ve Sakura Şehir Hastanesi, Hematoloji Kliniği, İstanbul; [17]Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Antalya; [18]V.k.v. Amerikan Hastanesi, Hematoloji Kliniği, İstanbul; [19]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Ankara; [20]Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Evliya Çelebi Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Kütahya; [21]Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Eskişehir; [22]Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Konya; [23]Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Sivas; [24]Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Kocaeli; [25]On Dokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Samsun; [126]koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, İst

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

SS-02 **Referans Numarası: 474**

PRİMER GASTRİK LENFOMA: ÇOK MERKEZLİ ÇALIŞMA

Hülya Yilmaz Tekinhatun[1], Selami Koçak Toprak[2], Muhit Özcan[2], Işıl Erdoğan Özünal[3], Tayfun Elibol[3], Fatma Keklik Karadağ[4], Güray Saydam[4], Buse Güleç[5], Deniz Özmen İbiş[5], Özlem Beyler[1], Cengiz Demir[1], Aysun Gönderen[6], Dilek Keskin[7], Erman Öztürk[3], Tayfur Toptaş[8], Deniz Gören[9], Ozan Salim[10], Özgür Mehtap[11], Elif Birtaş Ateşoğlu[12]

[1]Diyarbakır Gazi Yaşargil Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji; [2]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara; [3]İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul; [4]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, İzmir; [5]İstanbul Üniversitesi-cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul; [6]T.c. Sağlık Bakanlığı Kütahya Şehir Hastanesi , Hematoloji, Kütahya; [7]Kanuni Sultan Süleyman Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji, İstanbul; [8]T.c. Sağlık Bakanlığı Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul; [9]İstanbul Demiroğlu Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul; [10]Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Antalya; [11]Kocaeli Üniversitesi Araştırma Ve Uygulama Hastanesi, Hematoloji Bilim Dalı, Kocaeli; [12]Yeditepe Üniversitesi Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

SS-03 **Referans Numarası: 54**

B HÜCRELİ NON-HODGKİN LENFOMALI HASTALARDA İBRUTİNİB TEDAVİSİNİN ETKİLİLİĞİ VE GÜVENİLİRLİĞİ: GERÇEK HAYAT VERİLERİNİN RETROSPEKTİF ANALİZİ

Esin Oğuz Kozan[1], Zeynep Tuğba Güven[2], Erdal Kurtoğlu[3], İrfan Yavaşoğlu[4], Mehmet Ali Özcan[5], Olga Meltem Akay[6], Güray Saydam[7], Burak Deveci[8], Özgür Mehtap[9], Emel Gürkan[10], Vildan Özkocaman[11], Funda Pepedil Tanrıkulu[12], İsmet Aydoğdu[13], Elif Gülsüm Ümit[14], Nilgün Sayınalp[15], Müfide Okay[15], Ahmet Kürşat Güneş[16], Eren Arslan Davulcu[7], Eyüp Naci Tiftik[1], Anıl Tombak[1]

[1]Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı; [2]Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı; [3]Antalya Eğitim Araştırma Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı; [4]Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı; [5]Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı; [6]Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı; [7]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı; [8]Medstar Antalya Hastanesi Hematoloji Bölümü; [9]Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı; [10]Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı; [11]Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı; [12]Başkent Üniversitesi Adana Araştırma Ve Uygulama Merkezi Hematoloji Bilim Dalı; [13]Manisa Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı; [14]Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı; [15]Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı; [16]Şanlıurfa Mehmet Akif İnan Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Bölümü

Bruton tirozin kinaz (BTK), B hücresi reseptörü (BCR) sinyal yolunda önemli bir sinyal düğümünü temsil eden, reseptör olmayan bir tirozin kinazdır ve B hücresi gelişimi, aktivasyonu ve çoğalmasında önemli rol oynar. [1] BTK sinyallemesi, mantel hücreli lenfoma, Waldenström Makroglobulinemi, foliküler lenfoma ve diffüz büyük B hücreli lenfoma gibi çeşitli B hücreli lenfomalarda rol oynar ve birinci sınıf kovalent BTK inhibitörü olan ibrutinib gibi dönüştürücü tedavilerin geliştirilmesine yol açar.[2] BTK inhibisyonunun tek başına bir tedavi olarak etkinliği güçlüdür, ancak direnç gelişebilir ve bu da klinik yanıtları iyileştiren kombinasyon tedavilerinin geliştirilmesini teşvik eder.[1] On altı merkezde yapılan retrospektif, çok merkezli bu çalışmamızda en az bir doz İbrutinib kullanmış 59 B hücreli non-hodgkin lenfoma tanılı hastanın demografik verileri, bazal karakteristikleri, laboratuvar bulguları, tedavi yanıtları, genel sağkalım(OS), progresyonsuz sağkalım(PFS) ve yanetki analiz verileri paylaşılmaktadır.

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

SS-04 **Referans Numarası: 430**

MİKOSİZ FUNGOİDES VE SEZARY SENDROMLU HASTALARDA BRENTUXİMAB VEDOTİN TEDAVİSİNİN UZUN DÖNEM SONUÇLARI

Gülçin Miyase Sönmez[1], İlay Özsan[2], Begüm Düz[2], Hatice Erdi Şanlı[2], Güldane Cengiz Seval[1], Klara Dalva[1], Meltem Kurt Yüksel[1], Pervin Topçuoğlu[1], Önder Arslan[1], Muhit Özcan[1], Taner Demirer[1], Selami Koçak Toprak[1]

[1]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı; [2]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri Ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı

■ Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar

SS-05 **Referans Numarası: 268**

GÜNCEL AJANLAR İLE TEDAVİ EDİLEN İLERİ YAŞ KRONİK LENFOSİTİK LÖSEMİ HASTALARINDA YAN ETKİ YÖNETİMİ VE TEDAVİ YANITLARININ PROGRESYONSUZ SAĞ KALIMLARININ RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ

Kardelen Tayfur[1], Bülent Ündar[1, 2], Hayri Güner Özsan[1, 2], Fatih Demirkan[1, 2], Hülya Ellidokuz[3], Merve Kakçı[1, 2], Ömer Şeker[1, 2], İnci Alacacıoğlu[1, 2]

[1]Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilimdalı; [2]Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilimdalı; [3]Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

SS-06 **Referans Numarası: 125**

DİFFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMA HASTALARINDA RADYOMİKS ANALİZİ İLE TEDAVİ SONU YANITLARI ÖNGÖRÜLEBİLİR Mİ?

Hazal Avcı[1], Merve Özçelik[1], Haşim Atakan Erol[2], Sevde Yazıcı Şahin[2], Özgür Çakır[3], Burak İnner[4], Esra Terzi Demirsoy[2], Ayfer Gedük[2], Pınar Tarkun[2], Abdullah Hacıhanefioğlu[2], Özgür Mehtap[2]

[1]Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı; [2]Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Anabilim Dalı; [3]Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı; [4]Kocaeli Üniversitesi Mühendislik Fakültesi Bilgisayar Mühendisliği Bölümü

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

SS-07 **Referans Numarası: 454**

MANTLE HÜCRELİ LENFOMA TANILI HASTALARDA İBRUTİNİB KULLANIMI: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Gülcan Kökcü[1], Güldane Cengiz Seval[1], Meltem Kurt Yüksel[1], Selami Koçak Toprak[1], Önder Arslan[1], Muhit Özcan[1], Taner Demirer[1], Pervin Topçuoğlu[1]

[1]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Erişkin Hematoloji Bilim Dalı

SÖZLÜ BİLDİRİLER

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

SS-08 **Referans Numarası: 111**

YENİ TANI HODGKİN LENFOMA HASTALARINDA MONOSİT ALT TİPLERİNİN DAĞILIMI VE ERKEN TEDAVİ YANITINA ETKİSİ

Tahacan Aydın[1], Tuğrul Elverdi[2], Kerem Sağlam[3], Simge Erdem[4], Sertaç Asa[3], Melike Çavuşoğlu[2], Sevgi Beşışık[4], Muhlis Cem Ar[2]

[1]İstanbul Üniversitesi-cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı; [2]İstanbul Üniversitesi-cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı; [3]İstanbul Üniversitesi-cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı; [4]İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı

■ Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

SS-09 **Referans Numarası: 279**

KRONİK FAZ KRONİK MİYELOİD LÖSEMİ HASTALARINDA ASCİMİNİB KULLANIMININ GERÇEK YAŞAM VERİSİ: ULUSAL ERKEN ERİŞİM PROGRAMININ ERKEN DÖNEM SONUÇLARI

Deniz Özmen[1], Derya Deniz Kürekçi[2], Vildan Özkocaman[3], Burcu Altındağ Avcı[4], Denis Sabriye Bozer[5], Mutlu Kasar[6], Osman Şahin[6], Gülten Korkmaz Akat[7], Ferda Can[7], Mehmet Sezgin Pepeler[7], Nergiz Erkut[8], Onur Kırkızlar[9], Kübra Yel Uygun[10], Tuba Bulduk[11], Murat Yıldırım[11], Muzeyyen Aslaner Ak[12], Şermin Altındal[13], Fatma Arıkan[14], Mehmet Sinan Dal[15], Burak Deveci[16], Nil Güler[17], Ahmet Kürşad Güneş[18], Emel Gürkan[19], Demircan Özbalcı[20], Osman Can Öztürk[21], Burcu Ülküden[22], Hüseyin Yılmaz[23], Meltem Kurt Yüksel[24], Meltem Aylı[11], Ahmet Muzaffer Demir[9], Düzgün Özatlı[2], Fahir Özkalemkaş[3], Güray Saydam[5], Mehmet Sönmez[8], Burhan Turgut[4], Mehmet Turgut[2], Ali Ünal[25], Ahmet Emre Eşkazan[1]

[1]İstanbul Üniversitesi-cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı; [2]Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı; [3]Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı; [4]Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı; [5]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı; [6]Adana Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı; [7]Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Hematoloji Kliniği; [8]Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı; [9]Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı; [10]Konya Şehir Hastanesi, Hematoloji Kliniği; [11]Gülhane Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği; [12]Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı; [13]İstanbul Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği; [14]Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı; [15]Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği; [16]Medstar Antalya Hastanesi, Hematoloji Kliniği; [17]Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı; [18]Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Hematoloji Kliniği; [19]Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı; [20]Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı; [21]Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı; [22]Ordu Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği; [23]Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı; [24]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı; [25]Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı

■ Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

SS-10 **Referans Numarası: 319**

POLİSTEMİA VERA'DA YENİ BİR PROGNOSTİK RİSK MODELİ OLARAK TRİPLE A SKORLAMASI

Eda Nuhoğlu Kantarcı[1], Bahadır Selman Yolcu[2], Deniz Özmen İbiş[1], Tuğrul Elverdi[1], Ayşe Salihoğlu[1], Muhlis Cem Ar[1], Zafer Başlar[1], Ahmet Emre Eşkazan[1]

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

■ Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

SS-11 **Referans Numarası: 359**

KRONİK MİYELOİD LÖSEMİ HASTALARINDA BOSUTİNİB KULLANIMININ GERÇEK YAŞAM VERİLERİ: ULUSAL ÇOK MERKEZLİ ÇALIŞMA

Serkan Güven[1], Deniz Özmen[2], Yunus Çatma[3], Tuba Güllü Koca[4], Onur Kırkızlar[5], Ömer Şeker[6], Sercan Ünal[7], Seçil Salim[8], Betül Kübra Tüzün[9], Aslı Yüksel Öztürkmen[10], Nergiz Erkut[11], Esra Kiriktir[12], Nesibe Taşer Kanat[13], Püsem Patır[14], Abdülkadir Karışmaz[15], Seval Akpınar[16], Emel Gürkan[17], Nurcan Özçelik Kürkçü[18], Öznur Aydın[19], Gülsüm Çağlıyan[20], Ayfer Gedük[21], Süleyman Arslan[22], Zehra Narlı Özdemir[23], Rafiye Çiftçiler[24], Ayşe Uysal[25], Merve Aydoğan[26], Yıldız İpek[27], Merve Ecem Erdoğan Yön[28], Zeynep Tuğba Karabulut[29], Emel Bostan[30], Sinan Mersin[31], Tarık Onur Tiryaki[32], Vildan Gürsoy[33], İrfan Yavaşoğlu[34], Güchan Alanoğlu[35], Ali Doğan[36], Mehmet Baysal[37], Eren Arslan Davulcu[10], Ayşe Kaya[38], İbrahim Ethem Pınar[39], Abdülkerim Yıldız[40], Gülşah Akyol[13], İnci Alacacıoğlu[6], Mutlu Arat[18], Mesut Ayer[30], Meltem Aylı[12], İlhami Berber[22], Ahmet Muzaffer Demir[5], İbrahim Haznedaroğlu[7], Fehmi Hindilerden[10], Erdal Kurtoğlu[14], Meliha Nalçacı[3], Fahir Özkalemkaş[4], Vildan Özkocaman[4], Güray Saydam[9], Mehmet Sönmez[11], Selami Koçak Toprak[26], Tülin Tuğlular[8], Burhan Turgut[16], Mehmet Turgut[19], Ahmet Emre Eskazan[2]

[1]Çanakkale Mehmet Akif Ersoy Devlet Hastanesi; [2]İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi; [3]İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi; [4]Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi; [5]Edirne Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi; [6]İzmir Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi; [7]Ankara Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi; [8]İstanbul Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi; [9]İzmir Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi; [10]İstanbul Bakırköy Sadi Konuk Eğitim Ve Araştırma Hastanesi; [11]Trabzon Karadeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi; [12]Ankara Gülhane Eğitim Ve Araştırma Hastanesi; [13]Kayseri Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi; [14]Antalya Eğitim Ve Araştırma Hastanesi; [15]İstanbul Eğitim Ve Araştırma Hastanesi; [16]Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi; [17]Adana Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi; [18]İstanbul Florence Nightingale Hastanesi; [19]Samsun Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi; [20]Denizli Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi; [21]Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi; [22]Malatya İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi; [23]İzmir Şehir Hastanesi; [24]Konya Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi; [25]Elazığ Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi; [126]ankara Üniversitesi Tıp Fakü; [127]istanbul Kartal Eğitim Ve Araştırma Hast; [128]ankara Bilkent Şehir Hast; [129]adana Şehir Hast; [130]istanbul Başakşehir Çam Ve Sakura Şehir Hast; [131]muğla Sıtkı Kocaman Üniversitesi Tıp Fakü; [132]istabul Şişli Hamidiye Etfal Eğitim Ve Araştırma Hast; [133]bursa Şehir Hast; [134]aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakü; [135]ısparta Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakü; [136]van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakü; [137]bursa Ali Sönmez Onkoloji Hast; [138]van Eğitim Ve Araştırma Hast; [139]ısparta Şehir Hast; [140]çorum Hitit Üniversitesi Tıp Fakü

■ Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

SS-12 **Referans Numarası: 203**

PHİLADELPHİA NEGATİF KRONİK MYELOPROLİFERATİF NEOPLAZİLERDE KAROTİS İNTİMA MEDİA KALINLIĞI VE ATEROSKLEROZ RİSK SKORLARININ 10. YIL SONLANIM NOKTALARINI ÖNGÖRDÜRME GÜCÜNÜN DEĞERLENDİRİLMESİ

Elif G Ümit[1], Mehmet Baysal[1], Ahmet Muzaffer Demir[1]

[1]Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bd

■ Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

SS-13 **Referans Numarası: 143**

GÜNCEL KLAVUZLAR EŞLİĞİNDE KLİNİKTE MASTOSİTOZ: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Merve Aydoğan[1], Güldane Cengiz Seval[1], Meltem Kurt Yüksel[1], Pervin Topçuoğlu[1], Önder Arslan[1], Muhit Özcan[1], Taner Demirer[1], Selami Koçak Toprak[1]

[1]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı

■ Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

SS-14 **Referans Numarası: 370**

HİPEREOZİNOFİLİK SENDROM ALT TİPLERİNDE TANI VE TEDAVİ: RETROSPEKTİF TEK MERKEZLİ ÇALIŞMA

Melis Bektaş[1], Aslı Çiftçi[2], Selami Koçak Toprak[1], Meltem Kurt Yüksel[1], Pervin Topçuoğlu[1], Muhit Özcan[1], Önder Arslan[1], Taner Demirer[1], Güldane Cengiz Seval[1]

[1]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı; [2]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Bilim Dalı

SÖZLÜ BİLDİRİLER

■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

SS-15 **Referans Numarası: 46**

OTOLOG KÖK HÜCRE NAKİL ADAYI OLAN MULTİPL MYELOM TANILI HASTALARIN İNDÜKSİYON TEDAVİLERİNDE BORTEZOMİB TEMELLİ İKİ PROTOKOLÜN (VCD VE VRD) TEDAVİ YANITLARI VE SAĞKALIM ÜZERİNE ETKİLERİ

Adnan Nuri Güzel[1], Buğse Güleç Zengin[2], Melis Dila Özer Çerme[2], Eda Nuhoğlu Kantarcı[2], Tuba Özkan Tekin[2], Damla Ortaboz[2], Deniz Özmen İbiş[2], Tuğrul Elverdi[2], Ahmet Emre Eşkazan[2], Muhlis Cem Ar[2], Zafer Başlar[2], Ayşe Salihoğlu[2]

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

■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

SS-16 **Referans Numarası: 289**

İLK SIRA TEDAVİYE KISMİ VE/VEYA DAHA KÖTÜ YANIT VEREN MULTİPL MYELOM TANILI HASTALARIN GERİYE DÖNÜK OLARAK İNCELENMESİ

Fazilet Öztürk[1], Buğse Güleç Zengin[2], Melis Dila Özer Çerme[2], Eda Nuhoğlu Kantarcı[2], Damla Ortaboz[2], Tuba Özkan Tekin[2], Deniz Özmen İbiş[2], Tuğrul Elverdi[2], Ahmet Emre Eşkazan[2], Muhlis Cem Ar[2], Ayşe Salihoğlu[2]

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

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

SS-17 **Referans Numarası: 271**

MULTİPLE MYELOM HASTALARINDA SİTOKİN PROFİLİ VE OTOLOG KÖK HÜCRE NAKLİ SONUÇLARINA ETKİLERİ : SERUM AKTİVİN A SAĞ KALIM İLE İLİŞKİLİDİR

Elçin Erdoğan Yücel[1], Güner Hayri Özsan[2], Osman Can Öztürk[2], Alper Togay[3], Faize Yüksel[4], Nisel Yılmaz[3], Aybüke Olgun[1], Zehra Narlı Özdemir[1], İnci Alacacıoğlu[2]

[1]İzmir Şehir Hastanesi, Hematoloji Bd; [2]Dokuz Eylül Üniversitesi, Hematoloji Bd; [3]İzmir Şehir Hastanesi, Klinik Mikrobiyoloji Abd; [4]Dokuz Eylül Üniversitesi, İç Hastalıkları Abd

■ Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

SS-19 **Referans Numarası: 363**

MULTİPL MYELOM HASTALARINDA PRETRANSPLANT CONUT SKORUNUN POSTTRANSPLANT ERKEN DÖNEM KOMPLİKASYONLAR VE ENGRAFTMAN KİNETİĞİ ÜZERİNE ETKİSİ

Sıdıka Gülkan Özkan[1, 7], Suna Avcı[2], Ali Kimiae[3], Seyedehtina Safaei[3], Yüksel Altuntaş[4], Sinem Serin[7], Zeynep Aslı Durak[3], Adeeb Abbara[3], Burak Alp[1], Yüksel Aslı Öztürkmen[5], Serdar Yıldız[6], Tarık Ercan[1], Tuğba Ağyol[7], Hasan Atilla Özkan[8, 9]

[1]Bahçeşehir Üniversitesi Medicalpark Göztepe Hastanesi, Erişkin Hematoloji Kliniği; [2]İü Cerrahpaşa Tıp Fakültesi , İç Hastalıkları Geriatri Abd; [3]Bahçeşehir Üniversitesi Tıp Fakültesi; [4]Seyrantepe Hamidiye Etfal Eğitim Ve Araştırma Hastanesi , Endokrinoloji Ve Metabolizma; [5]Sivas Numune Hastanes, Hematoloji Kliniği; [6]Seyrantepe Hamidiye Etfal Eğitim Ve Araştırma Hastanesi , İç Hastalıkları Kliniği; [7]Bahçeşehir Üniversitesi Medicalpark Göztepe Hastanesi, Erişkin Kemik İliği Nakil Ünitesi; [8]Vm Pendik Medicalpark Hastanesi, Erişkin Kemik İliği Nakil Ünitesi; [9]Vm Pendik Medicalpark Hastanesi, Erişkin Hematoloji Kliniği

■ Erişkin Akut Lösemiler

SS-20 **Referans Numarası: 2**

ERİŞKİN AKUT LÖSEMİLERİNDE İMMUNHİSTOKİMYASAL PD-L1 VE PD-L2 EKSPRESYONLARININ KLİNİKOPATOLOJİK VE PROGNOSTİK ANALİZİ

İpek Gürel[1], Fahriye Kılınç[1], Atakan Tekinalp[2]

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

■ Erişkin Akut Lösemiler

SS-21 **Referans Numarası: 92**

65 YAŞ ÜSTÜ AKUT MİYELOİD LÖSEMİ HASTALARINDA UYGULANAN TEDAVİ ALGORİTMALARININ PROGNOZ VE SAĞ KALIM ÜZERİNE ETKİSİ: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Dila Elifsu Yüksekli[1], Seçil Salim[2], Derya Demirtaş[2], Meral Mengüç[2], Fatma Arıkan[2], Tayfur Toptaş[2], Tülin Tuğlular[2], Işık Kaygusuz[2], Fergün Yılmaz[2]

[1]Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı; [2]Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı

■ Erişkin Akut Lösemiler

SS-22 **Referans Numarası: 67**

YENİ TANI AKUT MİYELOİD LÖSEMİ HASTALARINDA PD-1 VE PD-L1 İFADESİNİN TEDAVİ SONUÇLARINA ETKİSİ

Uğur Çalış[1], Şenay İpek[2], Nihal Okul[2], Merve Aydoğan[2], Klara Dalva[2], Selami Koçak Toprak[2]

[1]Şanlıurfa Harran Devlet Hastanesi; [2]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı

■ Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar

SS-23 **Referans Numarası: 109**

BÜYÜK GRANÜLER LENFOSİTİK LÖSEMİ TANILI HASTALARIN KLİNİK VE GENETİK ÖZELLİKLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Çağrı Küçükkayıkcı[1], Nüket Yürür Kutlay[2], Meltem Kurt Yüksel[3]

[1]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı; [2]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Ana Bilim Dalı; [3]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı

■ Pediatrik Akut Lösemiler

SS-24 **Referans Numarası: 175**

ÇOCUKLUK ÇAĞI AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİ TEDAVİSİNDE İLAÇ İLİŞKİLİ DİYABET : KİMLER, NE ZAMAN DAHA RİSKLİ?

Fatma Gül Ersan[1], Hülya Yılmaz[1], Çağrı Coşkun[3], Doğuş Vurallı Karaoğlan[2], Barış Kuşkonmaz[3], Zeynep Alev Özön[2], Şule Ünal[3], Selin Aytaç[3], Elmas Nazlı Gönç[2]

[1]Hacettepe Üniversitesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı; [2]Hacettepe Üniversitesi Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı; [3]Hacettepe Üniversitesi Çocuk Hematolojisi Bilim Dalı

■ Erişkin Akut Lösemiler

SS-25 **Referans Numarası: 377**

AKUT MYELOİD LÖSEMİ TANILI HASTALARDA WT1 POLİMORFİZMİ HASTALIK PROGNOZU VE MİNİMAL KALINTI HASTALIK İZLEMİNDE ETKİLİ BİR BELİRTEÇ MİDİR?

Lale Aydın Kaynar[1], Emine Merve Savaş[1], Selin Küçükyurt Kaya[1], Haktan Bağış Erdem[2], Ufuk Gördük[1], Hacer Berna Afacan Öztürk[1], Jale Yıldız[1], Murat Albayrak[1], Şahika Zeynep Akı[1], Ahmet Kürşad Güneş[1]

[1]Etlik Şehir Hastanesi, Hematoloji Kliniği; [2]Etlik Şehir Hastanesi , Tıbbi Genetik Kliniği

■ Erişkin Akut Lösemiler

SS-26 **Referans Numarası: 494**

RELAPS REFRAKTER AKUT LÖSEMİ KURTARMA TEDAVİSİNDE FLAMSA PROTOKOLÜ FLAG-IDA'YA BİR ALTERNATİF OLABİLİR Mİ?

Emine Merve Savaş[1], Hale Hilal Bozkurt[2], Nevin Işıl Kemer[2], Şeyma Yıldız[3], Münevver İrem Kök Yılmaz[4], Zeynep Arzu Yeğin[4], Abdullah Münci Yağcı[4], Zübeyde Nur Özkurt [4]

[1]Etlik Şehir Hastanesi Erişkin Hematoloji Kliniği; [2]Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı; [3]Kocaeli Şehir Hastanesi Erişkin Hematoloji Kliniği; [4]Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı

SÖZLÜ BİLDİRİLER

■ Erişkin Akut Lösemiler

SS-27 **Referans Numarası: 224**

MİYELODİSPLASTİK SENDROMDA VENETOKLAKS TEDAVİSİ GERÇEK YAŞAM VERİSİ: TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ LÖSEMİ ÇALIŞMA GRUBU

Ferda Can[1], Fatma Aykaş[2], Sevil Sadri[3], Deniz Özmen[4], Rafiye Çiftçiler[5], İpek Yıldız[6], Fatma Keklik Karadağ[7], Hale Bülbül[7], Ayşe Hilal Eroğlu Küçükdiler[8], Ayşe Uysal[9], Serkan Ünal[10], Atakan Tekinalp[11], Selin Merih Urlu[12], Zeynep Tuğba Karabulut Güven[13], Nesibe Taşer Kanat[14], Ali Ünal[14], Serhat Çelik[15], Volkan Karakuş[2]

[1]Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Hematoloji Bölümü; [2]Antalya Eğitim Araştırma Hastanesi Hematoloji Bölümü; [3]Bursa Şehir Hastanesi; [4]İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Hematoloji Bölümü; [5]Selçuk Üniversitesi Hematoloji Bölümü; [6]Kartal Doktor Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi; [7]İzmir Şehir Hastanesi; [8]Aydın Devlet Hastanesi; [9]Fırat Üniversitesi Hematoloji Bölümü; [10]Kastamonu Eğitim Araştırma Hastanesi; [11]Necmettin Erbakan Üniversitesi Hematoloji Bölümü; [12]Ankara Medicana Hastanesi Hematoloji Bölümü; [13]Adana Şehir Hastanesi; [14]Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bölümü; [15]Ankara Yenimahalle Eğitim Araştırma Hastanesi

■ Erişkin Akut Lösemiler

SS-28 **Referans Numarası: 461**

HEDEFE YÖNELİK TEDAVİLER ÇAĞINDA AKUT B- ALL' DE ALLOJENEİK KÖK HÜCRE NAKLİNE KÖPRÜ OLARAK BLİNATUMOMAB VE İNOTUZUMAB

Ekin Kırcalı[1], Selin Merih Urlu[1], Uğur Şahin[1], Ayla Gökmen[3], Önder Arslan[2], Muhit Özcan[2]

[1]Medicana International Ankara Hastanesi; [2]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi; [3]Medicana International Bursa Hastanesi

■ Pediatrik Akut Lösemiler

SS-29 **Referans Numarası: 478**

RELAPS/REFRAKTER PEDİATRİK AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİ (ALL) HASTALARINDA, KÖPRÜ AMAÇLI, BLİNATUMOMAB VE FLA-IDA/ MİTOXANTRONE KURTARMA TEDAVİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Suleimen Zhumatayev[1], Koray Yalçın[1], Suna Çelen[1], Sandugash Zhexengul[1], Derya Susam[3], Selin Ildır[3], Vedat Uygun[2, 4], Gülsün Karasu[1, 2], Volkan Hazar[5], Akif Yeşilipek[1, 2]

[1]Bau Medical Park Göztepe Hastanesi, Pediatrik Hematoloji Ve Onkoloji Bölümü, İstanbul; [2]Medical Park Antalya Hastanesi, Pediatrik Hematoloji Ve Onkoloji Bölümü, İstanbul; [3]Bahçeşehir Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İstanbul; [4]İstiniye Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Antalya; [5]Medstar Yıldız Hastanesi, Pediatrik Hematoloji Ve Onkoloji Bölümü, Antalya

■ İnfeksiyon ve Destek Tedaviler

SS-30 **Referans Numarası: 352**

AML'DE HMA VENETOKLAKS KOMBİNASYONUNDA ANTİFUNGAL PROFİLAKSİ VE VENETOKLAKS KULLANIMI- THD HEMATOLOJİDE ENFEKSİYONLAR VE DESTEK TEDAVİLER ALT KOMİTESİ ANKET ÇALIŞMASI

Tuğcan Alp Kırkızlar[1], Vildan Özkocaman[2]

[1]Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı; [2]Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı

■ Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları

SS-31 **Referans Numarası: 418**

SEPSİSTE MORTALİTENİN DEĞERLENDİRİLMESİNDE FARKLI SKORLAMA SİSTEMLERİNİN PROGNOSTİK DOĞRULUĞU

Gülçin Çelebi[1], Şükriye Miray Kılınçer Bozgül[2], Ajda Güneş[3], Devrim Bozkurt[2]

[1]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı; [2]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Yoğun Bakım Bilim Dalı; [3]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

SS-32 **Referans Numarası: 449**

PERİFERİK T HÜCRELİ LENFOMA TANILI HASTALARIN ANALİZİ: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Merve Yüksel[1], Cengiz Kaan Demir[2], Güldane Cengiz Seval[1], Meltem Kurt Yüksel[1], Pervin Topçuoğlu[1], Önder Arslan[1], Muhit Özcan[1], Taner Demirer[1], Selami Koçak Toprak[1]

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

■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

SS-33 **Referans Numarası: 396**

HİPOGAMAGLOBULİNEMİNİN EŞLİK ETTİĞİ MULTİPL MYELOM HASTALARINDA TEK BAŞINA ANTİBİYOTİK PROFLAKSİSİNİN ETKİNİLİĞİNE DAİR TEK MERKEZ DENEYİMİ

Ünal Ataş[1], Sait Emir Şahin[2], Erdal Kurtoğlu[2], Volkan Karakuş[2]

[1]Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi, İç Hastalıkları, Hematoloji Departmanı, Antalya/türkiye; [2]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Antalya Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Departmanı, Antalya/türkiye

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

SS-34 **Referans Numarası: 443**

HODGKİN LENFOMALI HASTALARDA TEDAVİ SONRASINDA GÖZLENEN ISRARCI ERİTROSİTOZUN PATOGENEZİNDE ROL ALAN MOLEKÜLER MEKANİZMALAR

Derya Koyun[1], Seher Yüksel[3], Sinem Civriz Bozdağ[2], Timur Tuncalı[4], Işınsu Kuzu[3], Muhit Özcan[1]

[1]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye; [2]Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye; [3]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye; [4]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

■ Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

SS-35 **Referans Numarası: 376**

TİROZİN KİNAZ TEDAVİSİNE DERİN MOLEKÜLER YANITLI KRONİK FAZ KRONİK MİYELOİD LÖSEMİ HASTALARINDA OTOFAJİNİN ETKİSİ

Zehra Narlı Özdemir[1], Fatma Keklik Karadağ[1], Leila Sabour Takanlou[2], Maryam Sabour Takanlou[2], Zehra Akşit[3], Veysel Ürün[1], Çığır Biray Avcı[2], Güray Saydam[3], Osman İlhan[4]

[1]İzmir Şehir Hastanesi Hematoloji Kliniği; [2]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı; [3]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı; [4]Lokman Hekim Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı

■ Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar

SS-36 **Referans Numarası: 169**

YÜZEY CD20 İFADESİ VE ÇÖZÜNEBİLİR CD20 SEVİYELERİNİN KRONİK LENFOSİTİK LÖSEMİDE CANLI İÇİ HÜCRE KIRILGANLIĞI ÜZERİNDEKİ ETKİSİ

Özlem Candan[1], İmren Tatlı[1], Abdullah Bakışlı[1], Barış Kula[1], Edanur Korkut[1], Mehmet Emin Yıldırım[1], Muhammet Ali Gürbüz[1], Asu Fergün Yılmaz[1], Işık Atagündüz[1], Ayşe Tülin Tuğlular[1], Tayfur Toptaş[1]

[1]Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi

■ Hematolojik Malignitelerde Sitogenetik ve Moleküler Biyoloji / İmmunofenotipleme

SS-37 **Referans Numarası: 154**

YENİ TANILI ERİŞKİN AKUT MİYELOİD LÖSEMİLİ HASTALARDA HÜCRE PROLİFERASYONU, HÜCRE FARKLILAŞMASI VE APOPİTOZİS ÜZERİNE ETKİLİ UZUN KODLAMAYAN RNA'LARIN ARAŞTIRILMASI

Ebru Göncü[4], Hakkı Onur Kırkızlar[2], Hakan Gürkan[1], Tuğcan Alp Kırkızlar[2], Elif Gülsüm Ümit[2], Ahmet Muzaffer Demir[2], Jülide Tozkır[3]

[1]Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı; [2]Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı; [3]Trakya Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu; [4]Trakya Üniversitesi Sağlık Araştırma Ve Uygulama Merkezi

■ Hematolojik Malignitelerde Sitogenetik ve Moleküler Biyoloji / İmmunofenotipleme

SS-38 **Referans Numarası: 349**

YENİ TANI VE RELAPS AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİ HASTALARININ KEMİK İLİĞİ MEZENKİMAL KÖK HÜCRELERİNİN MİTOKONDRİYAL BİYOGENEZ ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ

Gamze Gürsoy[1], Asuman Sunguroğlu[2], Tuba Özdemir Sancı[3], Yasin Köksal[4], Doğa Tezal Altındağ[2, 5], Hüsniye Neşe Yaralı[6], Dilek Kaçar[6], İkbal Ok Bozkaya[6], Özlem Arman Bilir[5], Şerife Mehtap Kanbur[1], Meltem Özgüner[3], Namık Yaşar Özbek[6]

[1]Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları; [2]Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı; [3]Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Tıp Fakültesi , Histoloji Ve Embriyoloji Anabilim Dalı; [4]Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Kök Hücre Laboratuvarı; [5]Ankara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü; [6]Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları, Çocuk Hematoloji Ve Onkoloji

SÖZLÜ BİLDİRİLER

■ Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları

SS-39 **Referans Numarası: 368**

HEMOGLOBİNOPATİLERDE MİTOKONDRİYAL HASAR İLİŞKİLİ MOLEKÜLER PATERNLERİN TESPİTİ VE NAD+ İLE MİTOKONDRİAL KOFAKTÖRLERİN İN-VİTRO TERAPÖTİK ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Zeynep Karakaş[1], Asuman Gedikbaşı[2], Suzin Tatonyan[3], Anıl Ş Doğan[4], Bengi Bekmez[4], Serap Karaman[1], Gülşah Tanyıldız[1], Gülcan Erbaş[1], Yasin Yılmaz[1], Deniz Tuğcu[1], Meryem Karaca[5], Gül Özhan[6], Özge S Zengin[6], Şebnem Tekin Neijmann[7], Ayşegül Ünüvar[1], Gülden F Gökçay[5]

[1]İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Ad, Hematoloji/onkoloji Bd; [2]İstanbul Üniversitesi, Çocuk Sağlığı Enstitüsü, Pediatrik Temel Bilimler Anabilim Dalı; [3]İstanbul Üniversitesi, Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, İmmünoloji Anabilim Dalı; [4]Boğaziçi Üniversitesi, Moleküler Biyoloji Ve Genetik Bölümü, Yaşam Bilimleri Ve Teknolojileri Merkezi; [5]İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Beslenme Ve Metabolizma Bilim Dalı; [6]İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı; [7]İstanbul Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Disiplinlerarası Nadir Hastalıklar Anabilim Dalı

■ Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları

SS-40 **Referans Numarası: 184**

BETA TALASEMİ MAJOR OLGULARINDA LUSPATERCEPT KULLANIMININ GERÇEK YAŞAM VERİLERİNİN KARMA BİR ÇALIŞMA YÖNTEMİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

Bilge Kaan Anutgan[1], Özlem Sürel Karabilgin[2], Özge Kantar[3], Tuğba Kavruk[3], Yeşim Aydınok[3]

[1]Ege Üniversitesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Ad; [2]Ege Üniversitesi Tıp Eğitimi Ad; [3]Ege Üniversitesi Çocuk Hematolojisi Ve Onkolojisi Bd

■ Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi

SS-41 **Referans Numarası: 113**

İMMUN TROMBOSİTOPENİ HASTALARINDA ARTERİYEL TROMBOZ SIKLIĞI VE RİSK FAKTÖRLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Ufuk Demirci[1], Elif G. Ümit[1], Burak Dumludağ[2], Melda Cömert[2], Rafiye Çiftçiler[3], Deniz Özmen[4], Muhlis Cem Ar[4], Serkan Güven[5], Özge Soyer[6], Tekin Güney[6], Zeynep Tuğba Güven[7], Abdülkerim Yıldız[8], Samet Yaman[8], Fatma Aykaş[9], Volkan Karakuş[9], Yıldız İpek[10], Güven Yılmaz[10], Sevil Sadri[11], Mehmet Baysal[12], Mehmet Can Uğur[13], İbrahim Ethem Pınar[14], Ahmet Muzaffer Demir[1]

[1]Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı; [2]Gülhane Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Bilim Dalı; [3]Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı; [4]Cerrahpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı; [5]Çanakkale Devlet Hastanesi, Hematoloji Bilim Dalı; [6]Bilkent Şehir Hastanesi, Hematoloji Bilim Dalı; [7]Adana Şehir Hastanesi, Hematoloji Bilim Dalı; [8]Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı; [9]Antalya Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Bilim Dalı; [10]Kartal Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Bilim Dalı; [11]Bursa Şehir Hastanesi, Hematoloji Bilim Dalı; [12]Ali Osman Sönmez Onkoloji Hastanesi, Hematoloji Bilim Dalı; [13]Çiğli Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Bilim Dalı; [14]Isparta Şehir Hastanesi, Hematoloji Bilim Dalı

■ Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

SS-42 **Referans Numarası: 112**

KRONİK MİYELOPROLİFERATİF NEOPLAZİ VE HEMOFİLİ HASTALARINDA NÖTROFİL EKSTRASELÜLER TUZAK (NET) OLUŞUMUNUN İNCELENMESİ

Sercan Olcar[1], Melis Dila Özer Çerme[2], Deniz Özmen İbiş[2], Tuğrul Elverdi[2], Ayşe Salihoğlu[2], Ahmet Emre Eşkazan[2], Zafer Başlar[2], Muhlis Cem Ar[2]

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

■ Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi

SS-43 **Referans Numarası: 209**

ÇOCUK ANTİFOSFOLİPİD SENDROMU VAKALARIMIZ; DOKUZ VAKA

Canan Albayrak[1], Davut Albayrak[2]

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

■ Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları

SS-44 **Referans Numarası: 216**

ÇOCUK ACİL TRAVMA HASTALARININ AKUT TRAVMATİK KOAGÜLOPATİ AÇISINDAN DEĞERLENDİRİLMESİ

Gözdenur Eriş[1], Emel Ulusoy[2], Anıl Er[2], Öznur Eser[2], Murat Duman[2], Özlem Tüfekçi Gürocak[3], Şebnem Yılmaz[3], Hale Ören[3]

[1]Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı; [2]Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Acil Bilim Dalı; [3]Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Bilim Dalı

■ Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları

SS-45 **Referans Numarası: 104**

AKKİZ VE KONJENİTAL FİBRİNOJEN HASTALIKLARI TANISINDA CLAUSS BAZLI FİBRİNOJEN ÖLÇÜMÜ İLE PT-DERİVE FİBRİNOJEN ÖLÇÜM YÖNTEMLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Zühre Kaya[1], Emine Hande Yücel[1], Gülsüm Kayhan[1]

[1]Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji

■ Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi

SS-46 **Referans Numarası: 230**

ÇOCUKLUK ÇAĞINDA ARTERİYEL TROMBOZ: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Zeliha Güzelküçük[1], Mustafa Cemaloğlu[1], Yunus Murat Akçabelen[1], Volkan Köse[1], Namık Yaşar Özbek[2]

[1]Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Çocuk Hematoloji Onkoloji; [2]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Çocuk Hematoloji Onkoloji

■ Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları

SS-47 **Referans Numarası: 42**

TALASEMİ VE ORAK HÜCRELİ ANEMİNİN TARAMASINDA YENİ YÖNTEM: MİKROÇİP ELEKTROFOREZİ (GAZELLE®)

Duran Canatan[1, 2], Emel Altunsoy[2], Yıunus Budak[2], Serpil Delibaş[3], Elif Gözde Gökkaya[1], Sultan Aydın[4], Defne Ay Tuncel[5], Priya Thota[6], Umut Gürkan[7]

[1]Antalya Bilim Üniversitesi -antalya; [2]Antalya Genetik Hastalıklar Değerlendirme Merkezi-antalya; [3]Akdeniz Kan Hastalıkları Vakfı Hemoglobinopati Tanı Merkezi -antalya; [4]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Antalya Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Talasemi Merkezi - Antalya; [5]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Adana Şehir Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Hematoloji Onkoloji Kliniği Adana; [6]Hemex Health, Portland, Or, Abd; [7]Case Western Reserve Üniversitesi, Cleveland, Oh, Abd

■ Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları

SS-48 **Referans Numarası: 382**

KONJENİTAL DİSERİTROPOİETİK ANEMİ HASTALARININ UZUN DÖNEM İZLEMİ VE DEMİR BİRİKİMİ SONUÇLARI: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Musa Gürel Kukul[1, 3], Bülent Barış Kuşkonmaz[2], Şule Ünal Cangül[2], Tuncay Hazırolan[4], Şevkiye Selin Aytaç Eyüboğlu[2], Tekin Aksu[2], Fatma Visal Okur[2], Fatma Duygu Uçkan Çetinkaya[2], Fatma Gümrük[2]

[1]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Abd; [2]Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Bd; [3]Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Abd; [4]Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Abd

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

SS-49 **Referans Numarası: 255**

NÜKS DİRENÇLİ T HÜCRELİ LENFOMALARDA PRALATREKSAT KULLANIMI: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Gülçin Miyase Sönmez[1], Güldane Cengiz Seval[1], Meltem Kurt Yüksel[1], Pervin Topçuoğlu[1], Önder Arslan[1], Muhit Özcan[1], Taner Demirer[1], Selami Koçak Toprak[1]

[1]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı

SÖZLÜ BİLDİRİLER

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

SS-50 **Referans Numarası: 492**

DONÖR T HÜCRE YORGUNLUĞUNUN HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ ÜZERİNE ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Koray Yalçın[1, 2], Tuğba Kaya[3], Can Boğa[3], Gülsün Karasu[4, 5], Hakan Özdoğu[3], Vedat Uygun[6], Akif Yeşilipek[4, 5], İlknur Kozanoğlu[7]

[1]Acıbadem Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Medikal Biyoteknoloji Bölümü, İstanbul; [2]Bahçeşehir Üniversitesi Medicalpark Göztepe Hastanesi Pediatrik Kemik İliği Nakil Ünitesi, İstanbul; [3]Başkent Üniversitesi Adana Dr Turgut Noyan Uygulama Ve Araştırma Merkezi, Hematoloji Bölümü, Adana; [4]Medicalpark Göztepe Hastanesi Pediatrik Kemik İliği Nakil Ünitesi, İstanbul; [5]Medicalpark Antalya Hastanesi Pediatrik Kemik İliği Nakil Ünitesi, Antalya; [6]İstinye Üniversitesi Medicalpark Antalya Hastanesi Pediatrik Kemik İliği Nakil Ünitesi, Antalya; [7]Acıbadem Labmed Klinik Laboratuvarları Hematoloji Bölümü, İstanbul

■ Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları

SS-51 **Referans Numarası: 298**

ACİL SERVİSE BAŞVURAN ÇOCUK VE ERİŞKİN ORAK HÜCRELİ HASTALARDA AĞRILI KRİZ YÖNETİMİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Feryal Karahan[2], Vahityafes Akyürek[1], Gülçin Bozlu[1], Ataman Köse[3], Şebnem Rumeli[4], Eyüp Naci Tiftik[5], Selma Ünal[2]

[1]Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Ad; [2]Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji Bd; [3]Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Acil Tıp Ad; [4]Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Algoloji Bd; [5]Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi,hematoloji Bd

■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

SS-52 **Referans Numarası: 499**

NÜKS/DİRENÇLİ MULTİPL MYELOM'DA ELRANATAMAB TÜRKİYE DENEYİMİ: İLK SONUÇLAR

Ayşe Salihoğlu[1], Güldane Cengiz Seval[2], Ant Uzay[3], Ömür Gökmen Sevindik[4], Meltem Kurt Yüksel[2], Gülcan Kökçü[2], Sevgi Kalayoğlu Beşışık[5], Güner Hayri Özsan[6], Esra Terzi Demirsoy[7], Gülten Korkmaz[8], Volkan Karakuş[9], Fahir Özkalemkaş[10], Fehmi Hindilerden[11], Olga Meltem Akay[12], Deniz Gören[13], Burhan Ferhanoğlu[14], Meral Beksaç[2]

[1]İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi; [2]Ankara Üniversitesi; [3]Acıbadem Üniversitesi, Atakent Hastanesi; [4]Medipol Üniversitesi; [5]İstanbul Tıp Fakültesi; [6]Dokuz Eylül Üniversitesi; [7]Kocaeli Üniversitesi; [8]Ankara Bilkent Şehir Hastanesi; [9]Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi, Hematoloji; [10]Uludağ Üniversitesi; [11]Bakırköy Sadi Konuk Eğitim Ve Araştırma Hastanesi; [12]Koç Üniversitesi; [13]Florence Nightingale Hastanesi; [14]Amerikan Hastanesi

■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

SS-53 **Referans Numarası: 506**

RELAPS/REFRAKTER MM'DA BELANTAMAB MAFODOTİN, POMALİDOMİD, DEKSAMETAZON (BPD) İLE POMALİDOMİD, BORTEZOMİB, DEKSAMETAZONUN (PVD) KARŞILAŞTIRILDIĞI RANDOMİZE FAZ 3 DREAMM-8 ÇALIŞMASININ SONUÇLARI

Susanne Trudel [1], Meral Beksac[2], Ludek Pour[3], Sosana Delimpasi[4], Hang Quach[5], Vladimir Vorobyev[6], Michele Cavo[7], Kazuhito Suzuki[8], Pawel Robak[9], Kristin Morris[10], Amy Phillips Jones[11], Xiaoou L. Zhou[12], Giulia Fulci[13], Neal Sule[14], Brandon E. Kremer[15], Joanna Opalinska[16], María Victoria Mateos Manteca[17], Meletios Athanasios Dimopoulos[18]

[1]Department Of Medical Oncology And Hematology, Princess Margaret Cancer Center, Toronto, Canada; [2]Department Of Hematology, Ankara Liv Hospital, Istinye University, Ankara, Turkey. ; [3]Department Of Internal Medicine, Hematology And Oncology, University Hospital Brno, Brno, Czech Republic; [4]General Hospital Evangelismos, Athens, Greece; [5]University Of Melbourne, St. Vincent's Hospital, Melbourne, Vic, Australia; [6]Leningrad Regional Clinical Hospital (russia, 94291, Saint-petersburg, Prospect Lunacharskogo, 45); [7]Irccs Azienda Ospedaliero-universitaria Di Bologna, University Of Bologna, Bologna, Italy ; [8]Division Of Clinical Oncology/ Hematology, Department Of Internal Medicine, The Jikei University School Of Medicine; [9]Medical University Of Lodz, Lodz, Poland; [10]Gsk, Usa ; [11]Gsk, Uk; [12]Gsk, Waltham, Ma, Usa; [13]Gsk, Waltham, Ma, Usa; [14]Gsk, Upper Providence, Pa, Usa; [15]Gsk, Upper Providence, Pa, Usa; [16]Gsk, Upper Providence, Pa, Usa; [17]Hematology Department, University Hospital Of Salamanca/ibsal/cancer Research Center-ıbmcc (usal-csıc), Salamanca, Spain; [18]Department Of Clinical Therapeutics, School Of Medicine, National And Kapodistrian University Of Athens, Athens, Greece

TARTIŞMALI POSTER BİLDİRİLER

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

TP-01 **Referans Numarası: 496**

BİRİNCİ BASAMAK TEDAVİ İLE REMİSYONA GİREN LENFOMA HASTALARINDAKİ FERTİLİTE ORANLARI

Erhan Çonay[1], Deniz Özmen[2], Tuğrul Elverdi[3], Ahmet Emre Eşkazan[4], Muhlis Cem Ar[5], Zafer Başlar[6], Ayşe Salihoğlu[7]

[1]İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İstanbul Üniversitesi- Cerrahpaşa, İstanbul, Türkiye; [2]Hematoloji Bilim Dalı, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, İstanbul, Türkiye
[3]Hematoloji Bilim Dalı, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, İstanbul, Türkiye; [4]Hematoloji Bilim Dalı, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, İstanbul, Türkiye
[5]Hematoloji Bilim Dalı, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, İstanbul, Türkiye; [6]Hematoloji Bilim Dalı, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, İstanbul, Türkiye
[7]Hematoloji Bilim Dalı, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, İstanbul, Türkiye

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

TP-02 **Referans Numarası: 258**

ERİŞKİN LENFOBLASTİK LENFOMA HASTALARININ KLİNİKOPATOLOJİK ÖZELLİKLERİ

Cem Selim[1], Kemal Fidan[2], Deniz Gören[3]

[1]Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi; [2]Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi; [3]İstanbul Florence Nightingale Hastanesi

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

TP-03 **Referans Numarası: 188**

DİFFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMA HASTALARINDA SANTRAL SİNİR SİSTEMİ TUTULUMU İÇİN RİSK MODELİ: TEMPORAL VALİDASYON ÇALIŞMASI

Rashad Ismayilov[1], Ayşegül Üner[2], İbrahim Barışta[3], Yahya Büyükaşık[4]

[1]Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı; [2]Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı; [3]Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı; [4]Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

TP-04 **Referans Numarası: 81**

META-ANALİZ SÜREÇLERİNDE YAPAY ZEKA DESTEKLİ YAKLAŞIMIN ETKİNLİĞİ: LENFOMA TEDAVİSİNDE BİSPESİFİK ANTİKORLARIN ENFEKSİYON ORANLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Muhammed Yusuf Aktekin[1], Büşra Saraç Aktekin[2], Muhit Özcan[3]

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

■ Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar

TP-05 **Referans Numarası: 260**

KRONİK LENFOSİTİK LÖSEMİDE DOĞAL ÖLDÜRÜCÜ (NK) HÜCRELERİN ROLÜ VE CXCR5 EKSPRESYONLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Melis İrem Kuyaş[1, 2], Fatih Akboğa[1, 2], Fehmi Hindilerden[3], İpek Yönal Hindilerden[4], Emine Gültürk[3], Elif Aksoy[3], Günnur Deniz[1, 2], Metin Yusuf Gelmez[1, 2]

[1]İstanbul Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, Türkiye; [2]İstanbul Üniversitesi, Aziz Sancar Deneysel Tıp Ve Araştırma Enstitüsü, İmmünoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye; [3]İstanbul Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Dr. Sadi Konuk Suam Hematoloji Bölümü, İstanbul, Türkiye; [4]İstanbul Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

TARTIŞMALI POSTER BİLDİRİLER

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

TP-06 **Referans Numarası: 124**

DİFFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMA TANILI HASTALARIN HÜCRE KÖKENİNE GÖRE (HANS ALGORİTMASINA GÖRE) RADİOMİCS YÖNTEMİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ VE PROGNOSTİK ÖNEMİNİN ARAŞTIRILMASI

Merve Özçelik[1], Hazal Avcı[1], Haşim Atakan Erol[2], Özgür Çakır[3], Burak İnner[4], Sevde Şahin Yazıcı[2], Esra Terzi Demirsoy[2], Ayfer Gedük[2], Pınar Tarkun[2], Abdullah Hacıhanefioğlu[2], Özgür Mehtap[2]

[1]Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı; [2]Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı; [3]Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı; [4]Kocaeli Üniversitesi Mühendislik Fakültesi Bilgisayar Mühendisliği Bölümü

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

TP-07 **Referans Numarası: 378**

MANTLE HÜCRELİ LENFOMA HASTALARINDA HEMOGLOBİN, ALBÜMİN, LENFOSİT, TROMBOSİT (HALP) SKORU İLE PROGNOZ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Damla Çağla Patır[1], Özlem Limoncu[2], Ajda Güneş[1], Derya Demir[3], Nazan Özsan[3], Nur Soyer[1], Filiz Vural[1], Fahri Şahin[1], Mine Hekimgil[3], Güray Saydam[1], Mahmut Töbü[1]

[1]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı; [2]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıklar Ad; [3]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Ad

■ Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

TP-09 **Referans Numarası: 101**

REFRAKTER ERDHEIM-CHASTER HASTASINDA TRAMETİNİB, ANAKİNRA, PEGİLE-İNTERFERON ALFA-2A VE METOTREKSAT DENEYİMİ

Ömer Şeker[1], Osman Can Öztürk[1], Merve Kakcı[1], İnci Alacacıoğlu[1], Bülent Ündar[1], Nazan Özsan[2], Güner Hayri Özsan[1]

[1]Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı; [2]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı

■ Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

TP-10 **Referans Numarası: 415**

NADİR BİR HASTALIK, PANSİTOPENİ İLE BAŞVURAN ERDHEİM CHASTER HASTALIĞI

Gülcan Erbaş[1], Şifa Şahin[2], Deniz Tuğcu[1], Hikmet Gülşah Tanyıldız[1], Serap Karaman[1], Zuhal Bayramoğlu[3], Serpil Salman[4], Ayşegül Ünüvar[1], Zeynep Karakaş[1]

[1]İ.ü. İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji-onkoloji Bilim Dalı; [2]Batman Eğitim Araştırma Hastanesi; [3]İ.ü. İstanbul Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı; [4]İ.ü. İstanbul Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

TP-11 **Referans Numarası: 252**

HODGKİN DIŞI LENFOMA HASTALARINDA HEMOGLOBİN, ALBUMİN, LENFOSİT VE TROMBOSİT (HALP) SKORUNUN PROGNOSTİK ÖNEMİ

Fadimana Acar Güler[1], Osman Can Öztürk[1], Merve Kakçı[1], Ömer Şeker[1], Şerife Solmaz[2], Fatih Demirkan[1], Güner Hayri Özhan[1], Mehmet Ali Özcan[1], Bülent Ündar[1], İnci Alacacıoğlu[1]

[1]Dokuz Eylül Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı, İzmir; [2]Atatürk Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı,izmir

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

TP-12 **Referans Numarası: 448**

ERKEN EVRE KLASİK HODGKİN LENFOMA TANILI HASTALARIN GERİYE DÖNÜK İNCELENMESİ

Narmin Huseyinzada[1], Deniz Özmen[2], Tuğrul Elverdi[2], Ahmet Emre Eşkazan[2], Muhlis Cem Ar[2], Zafer Başlar[2], Ayşe Salihoğlu[2]

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

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

TP-13 **Referans Numarası: 408**

RELAPS REFRAKTER HODGKİN LENFOMADA GDP KURTARMA TEDAVİSİNE BRENTUKSİMAB VEDOTİN EKLENMESİNİN SONUÇLAR ÜZERİNE ETKİSİ

Selin Merih Urlu[1], Uğur Şahin[1], Ayla Gökmen[2], Ekin Kırcalı[1], Mevlüde Kurdal Okçu[1], Ülkü Ozan[2], Işınsu Kuzu[3], Önder Arslan[3], Muhit Özcan[3]

[1]Medicana International Ankara Hastanesi; [2]Medicana Bursa Hastanesi; [3]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

■ Hematolojik Malignitelerde Sitogenetik ve Moleküler Biyoloji / İmmunofenotipleme

TP-14 **Referans Numarası: 261**

HODGKİN LENFOMA OLGULARINDA KEMİK İLİĞİ AKIŞ SİTOMETRİ ANALİZİ TANIDA VE TAKİPTE NE KADAR YARARLI OLABİLİR?

Buğse Güleç Zengin[1], Ceren Uç[2], Deniz Özmen İbiş[1], Fazıl Burak Dilek[1], Günel Musayeva[1], Melis Dila Özer Çerme[1], Fatma Eda Nuhoğlu Kantarcı[1], Damla Ortaboz[1], Tuba Özkan Tekin[1], Tuğrul Elverdi[1], Ayşe Salihoğlu[1], Ahmet Emre Eşkazan[1], Muhlis Cem Ar[1], Zafer Başlar[1]

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

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

TP-15 **Referans Numarası: 303**

HODGKİN LENFOMAYA KALITSAL YATKINLIK OLUŞTURAN YENİ BİR GEN: PREGNAN X RESEPTÖRÜ (PXR)

Tuğçe Sudutan[1, 2], Khusan Khodzhaev[1, 2], Yücel Erbilgin[2], Merve Sarıtaş[3], Gülçin Yeğen[4], Ceyhun Bozkurt[5], Müge Sayitoğlu[2], Rejin Kebudi[6]

[1]İstanbul Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, Türkiye; [2]İstanbul Üniversitesi, Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, Genetik Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye; [3]Abdullah Gül Üniversitesi, Yaşam Ve Doğa Bilimleri Fakültesi, Moleküler Biyoloji Ve Genetik Bölümü, Kayseri, Türkiye; [4]İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye; [5]İstinye Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji-onkoloji Bölümü; [6]İstanbul Üniversitesi, Onkoloji Enstitüsü, Pediatrik Hematoloji-onkoloji Bölümü, İstanbul, Türkiye

■ Hematolojik Malignitelerde Sitogenetik ve Moleküler Biyoloji / İmmunofenotipleme

TP-16 **Referans Numarası: 276**

DİFFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMA HASTALARINDA FOLİKÜLER SİTOTOKSİK T HÜCRE FONKSİYONLARI

Fatih Akboğa[1, 2], Melis İrem Kuyaş[1, 2], Fehmi Hindilerden[3], İpek Yönal Hindilerden[4], Emine Gültürk[3], Yücel Erbilgin[5], Müge Sayitoğlu[5], Meliha Nalçacı[4], Günnur Deniz[2], Metin Yusuf Gelmez[2]

[1]İstanbul Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, Türkiye; [2]İstanbul Üniversitesi, Aziz Sancar Deneysel Tıp Ve Araştırma Enstitüsü, İmmünoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye; [3]Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Dr. Sadi Konuk Suam Hematoloji Bölümü, İstanbul, Türkiye; [4]İstanbul Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye; [5]İstanbul Üniversitesi, Aziz Sancar Deneysel Tıp Ve Araştırma Enstitüsü, Genetik Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

■ Hematolojik Malignitelerde Sitogenetik ve Moleküler Biyoloji / İmmunofenotipleme

TP-17 **Referans Numarası: 196**

KAPSAMLI GENOMİK PROFİLLEME SONRASI ELDE EDİLEN VERİLERİNDE KLONAL HEMATOPOEZ SIKLIĞI

Ayşegül Öztürk Kaymak[1], Sarah Elif Edwars[1], Nazan Emşuri İmrek[1], Zehra Yaren Dönmez[1], Ekin Koni[1], Cengiz Yakıcıer[1]

[1]Özel Npg Genetik Hastalıklar Değerlendirme Merkezi

TARTIŞMALI POSTER BİLDİRİLER

■ Transfüzyon Tıbbı / Aferez / Hücre İşlenmesi

TP-18 **Referans Numarası: 422**

AFEREZ TEKNOLOJİLERİNİN KAN BİLEŞENİ TOPLAMADAKİ USTALIĞI: HANGİ CİHAZ DAHA VERİMLİ?

Taner Tan[1], Ahmet Umur Topçu[1], Nurten Sütçü Çiçek[1], Tuba Akan[1], Emre Osmanbaşoğlu[1], Sinem Civriz Bozdağ[1], Ümit Barbaros Üre[1], Olga Meltem Akay[1]

[1]Koç Üniversitesi Hastanesi

■ Transfüzyon Tıbbı / Aferez / Hücre İşlenmesi

TP-19 **Referans Numarası: 315**

ERİTROSİT SÜSPANSİYONU TRANSFÜZYONLARININ HASTA KAN YÖNETİMİ BAKIŞ AÇISI İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

Ayşe Turhan[1], Neslihan Andıç[2], Filiz Yavaşoğlu[2], Hava Üsküdar Teke[2], Eren Gündüz[2]

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

■ Transfüzyon Tıbbı / Aferez / Hücre İşlenmesi

TP-20 **Referans Numarası: 316**

TAZE DONMUŞ PLAZMA REPLASMANLARININ HASTA KAN YÖNETİMİNE UYGUNLUĞUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ

Büşra Ateş Yazıcı[1], Neslihan Andıç[2], Filiz Yavaşoğlu[2], Hava Üsküdar Teke[2], Eren Gündüz[2]

[1]Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilm Dalı; [2]Eskişehir Osmangazi Üniversite Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı

■ Transfüzyon Tıbbı / Aferez / Hücre İşlenmesi

TP-21 **Referans Numarası: 249**

TIPTA UZMANLIK ÖĞRENCİLERİNDE TRANSFÜZYON TIBBI FARKINDALIĞI

Merih Reis Aras[1], Hacer Berna Afacan Öztürk[1], İzzet Özgürlük[2], Esra İçin[3], Murat Albayrak[1], Fatma Yılmaz[1], Ufuk Gördük[1], Ahmet Kürşad Güneş[1]

[1]Ankara Etlik Şehir Hastanesi Hematoloji Kliniği; [2]Ankara Etlik Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları Ve Doğum Kliniği; [3]Ankara Etlik Şehir Hastanesi Hemovijilans Birimi

■ Transfüzyon Tıbbı / Aferez / Hücre İşlenmesi

TP-22 **Referans Numarası: 361**

TRAKYA ÜNİVERSİTESİ KAN MERKEZİ 5 YILLIK HEMOVİJİLANS VERİLERİ

Tuğcan Alp Kırkızlar[1]

[1]Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı

■ Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

TP-23 **Referans Numarası: 23**

KRONİK MİYELOİD LÖSEMİ HASTALARINDA KONTRASEPSİYON YÖNTEMLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ: TÜRKİYE'DEN ÇOK MERKEZLİ BİR ÇALIŞMA

Rafiye Çiftçiler[1], Cem Selim[2], Melda Cömert[3], Haydar Zengin[3], Yıldız İpek[4], Vildan Gürsoy[5], Esra Yıldızhan[6], Abdülkerim Yıldız[7], Samet Yaman[7], Tayfun Elibol[8], Serkan Güven[9], Eren Arslan Davulcu[10], Deniz Özmen[11], Atakan Tekinalp[12], Zehra Narlı Özdemir[13], Mehmet Baysal[14], Sinan Mersin[15], Zeynep Güven[16], İbrahim Ethem Pınar[17], Serhat Çelik[18], Ahmet Emre Eşkazan[11]

[1]Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı; [2]Mehmet Akif İnan Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Kliniği; [3]Gülhane Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Kliniği; [4]Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi Hematoloji Kliniği; [5]Bursa Şehir Hastanesi Hematoloji Kliniği; [6]Kayseri Şehir Hastanesi Hematoloji Kliniği; [7]Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı; [8]Prof Dr Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Hematoloji Kliniği; [9]Mehmet Akif Ersoy Devlet Hastanesi Hematoloji Kliniği; [10]Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bakırköy Dr Sadi Konuk Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Kliniği; [11]Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı; [12]Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı; [13]İzmir Şehir Hastanesi Hematoloji Kliniği; [14]Ali Osman Sönmez Onkoloji Hastanesi Hematoloji Kliniği; [15]Muğla Sıtkı Koçman Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Kliniği; [16]Adana Şehir Hastanesi Hematoloji Kliniği; [17]Isparta Şehir Hastanesi Hematoloji Kliniği; [18]Yeni Mahalle Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Kliniği

■ Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

TP-24 **Referans Numarası: 61**

KML HASTALARINDA TEDAVİ UYUMUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ

Ayfer Gedük[1], Esra Terzi Demirsoy[1], Özgür Mehtap[1], Pınar Tarkun[1]

[1]Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı

■ Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

TP-25 **Referans Numarası: 336**

MYELOPROLİFERATİF HASTALIKLARDA HLAB27 İNSİDANSI VE KLİNİĞE ETKİSİ: PİLOT ÇALIŞMA

İrem Aşık Bal[1], Ayşe Hilal Eroğlu Küçükdiler[2], Atakan Turgutkaya[2], Ali Zahit Bolaman[2], İrfan Yavaşoğlu[2]

[1]Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Hastanesi, İç Hastalıkları; [2]Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Hastanesi, Hematoloji

■ Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

TP-26 **Referans Numarası: 400**

HİDROKİSÜRE DİRENÇLİ/İNTOLERAN POLİSİTEMİA VERA HASTALARINDA RUKSOLİTİNİB KULLANIMI; TEK MERKEZ DENEYİMİ

Seçil Salim[1], Ayşe Tülin Tuğlular[1], Tayfur Toptaş[1], Asu Fergün Yılmaz[1], Meral Uluköylü Mengüç[1], Fatma Arıkan[1], Ahmet Mert Yanık[1], Özlem Candan[1], Arda Bayar[1], Fatma Temiz[1], Hatice Gizem Günhan[1], Işık Atagündüz[1]

[1]Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı

■ Yaşam Kalitesi / Etik / Hukuk / Sosyal İçerikler

TP-27 **Referans Numarası: 114**

KRONİK MİYELOİD LÖSEMİ TANILI HASTALARDA HUZURSUZ BACAK SENDROMUNUN SIKLIĞI, KLİNİK ÖNEMİ VE YAŞAM KALİTESİ İLE HASTALIK SEYRİNE OLAN ETKİLERİ

Turgut Gürer[1], Ulgar Boran Günay[2], Berkay Kılıç[2], Deniz Özmen[2], Tuğrul Elverdi[2], Ayşe Salihoğlu[2], Muhlis Cem Ar[2], Zafer Başlar[2], Ahmet Emre Eşkazan[2]

[1]S.b.ü Haseki Eğitim Ve Araştırma Hastanesi; [2]İ.ü.c. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi

■ Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

TP-28 **Referans Numarası: 17**

AZERBAYCANDAKI GENÇ PRİMER MYELOFİBROZİSLİ HASTALARIN GERÇEK YAŞAM VERİLERİ

Elmir Guluyev [1], Meded Abbasov[1], Azer Kerimov[2]

[1]Azerbaycan Milli Savunma Bakanlığı Baş Klinik Hastanesi; [2]Ulusal Hematoloji Ve Transfuzyon Merkezi

■ Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

TP-29 **Referans Numarası: 204**

İLK TRİMESTERİNDE DASATİNİBE MARUZ KALAN KRONİK MYELOİD LÖSEMİ TANILI GEBE HASTA

Veysel Berk Güner[1], Elif Suyanı[1]

[1]T.c. Sağlık Bakanlığı Adana Şehir Hastanesi

■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

TP-30 **Referans Numarası: 256**

MULTİPL MİYELOMDA YANIT DERİNLİĞİNİN ÖLÇÜMÜNDE SERUM SPEKTROMETRİK (MALDI-TOF) VE KEMİK İLİĞİ AKIM SİTOMETRİK KALINTI HASTALIĞIN (FLOW-MKH) KARŞILAŞTIRMALI ANALİZ SONUÇLARI

Ece Vural[1], Hamit Aytekin[2], Merve Aydoğan[3], Güldane Cengiz Seval[3], Ramazan Öcal[4], Oral Nevruz[2], Ahmet Tarık Baykal[5], Klara Dalva[3], Meral Beksaç[4]

[1]Sivas Numune Hastanesi, Hematoloji Bölümü; [2]Liv Hospital Ankara, Hematoloji Bilim Dalı; [3]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı; [4]İstinye Üniversitesi Tıp Fakültesi, Liv Hospital Ankara, Hematoloji Bilim Dalı; [5]Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı

TARTIŞMALI POSTER BİLDİRİLER

■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

TP-31 **Referans Numarası: 402**

AL AMİLOİDOZDA KARACİĞER TUTULUMUNUN SESSİZ İZLERİ: FİBROSCAN YOL GÖSTERİR Mİ?

Metban Mastanzade[1], Gizem Dağcı[2], Meryem Merve Ören Çelik[3], Simge Erdem[1], Bilger Çavuş[2], Elif Sakçı[1], Ulviyya Hasanzade[1], Kıvanç Koruk[1], Mustafa Murat Özbalak[1], İpek Yönal Hindilerden[1], Mustafa Nuri Yenerel[1], Sevgi Kalayoğlu Beşışık[1]

[1]İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı; [2]İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı; [3]İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı

■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

TP-32 **Referans Numarası: 466**

MULTİPL MYELOM TANISI ALAN HASTALARDA TANI ÖNCESİ VEYA TANI SONRASI İLK 6 AY İÇERİSİNDE GELİŞEN SOLİD TÜMÖRLERİN HASTALIK ÜZERİNE ETKİSİ VE YÖNETİMİ-ÇOK MERKEZLİ ÇALIŞMA

Yaşa Gül Mutlu[1], Şerife Emre Yüksel[2], Buse Güleç[3], İstemi Serin[4], Eren Arslan Davulcu[5], Gülçin Miyase Sönmez[7], Serkan Güven[6], Süreyya Yiğit Kaya[9], Senem Maral[9], Muzaffer Keklik[2], Ayşe Salihoğlu[3], Güldane Seval Cengiz[7], Ömür Gökmen Sevindik[8]

[1]Gaziantep Şehir Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı; [2]Erciyes Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı; [3]Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı; [4]Ağrı Eğitim Araştırma Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı; [5]Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı; [6]Çanakkale Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı; [7]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı; [8]Demiroğlu Bilim Üniversitesi Istanbul Florence Nightingale Hastanesi; [9]Istanbul Medipol Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı

■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

TP-33 **Referans Numarası: 247**

PLAZMA DEĞİŞİMİNİN AKUT BÖBREK YETMEZLİĞİ İLE BİRLİKTE YENİ TANI ALMIŞ MULTİPL MİYELOM HASTALARINDAKİ ETKİSİ: DİYALİZ BAĞIMLILIĞI VE TEDAVİ YANITI ÜZERİNE BİR RETROSPEKTİF ANALİZ

Volkan Karakuş[1], İbrahim Ethem Pınar[2], Ayşe Karaduru[1], Erdal Kurtoğlu[1]

[1]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Antalya Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı; [2]Isparta Şehir Hastanesi, Hematoloji Kliniği

■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

TP-34 **Referans Numarası: 68**

BÖBREK HASARI OLAN MULTİPL MİYELOM HASTALARINDA OTOLOG KÖK HÜCRE NAKLİ: RETROSPEKTİF BİR ANALİZ

Arda Bayar[1], Fatma Temiz[1], Asu Fergün Yılmaz[1], Tayfur Toptaş[1], Işık Atagündüz[1], Ayşe Tülin Tuğlular[1]

[1]Marmara Üniversitesi

■ Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

TP-35 **Referans Numarası: 472**

OTOLOG KÖK HÜCRE NAKLİ SONRASI GRAFT VERSUS HOST HASTALIĞI GELİŞEN HASTALARIN DEĞERLENDİRİLMESİ, ÇOK MERKEZLİ ÇALIŞMA

Süreyya Yiğit Kaya[1], Yaşa Gül Mutlu[1], Mihriban Yıldırım[2], İstemi Serin[3], Duygu Nurdan Avcı[4], Gülşah Akyol[2], Osman Şahin[4], Senem Maral[1], Leylagül Kaynar[1], Ömür Gökmen Sevindik[1]

[1]İstanbul Medipol Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı; [2]Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı; [3]Ağrı Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji; [4]Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı

■ Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

TP-36 **Referans Numarası: 403**

EASIX SKORUNUN ALLOJENİK KÖK HÜCRE NAKLİ SONRASI VASKÜLER OLAYLARA YÖNELİK PREDİKTİF GÜCÜNÜN ANALİZİ

Taner Tan[1], Ahmet Umur Topçu[1], Emre Osmanbaşoğlu[1], Ümit Barbaros Üre[1], Sinem Civriz Bozdağ[1], Olga Meltem Akay[1]

[1]Koç Üniversitesi Hastanesi

■ Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

TP-37 **Referans Numarası: 321**

YURT İÇİ VE YURT DIŞI AKRABA DIŞI DONÖRLERLE YAPILAN ALLOJENEİK KÖK HÜCRE NAKLİ SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRILMASI

Şeyma Yıldız[1], Emine Merve Savaş[2], Çiğdem İlhan[3], Zeynep Arzu Yeğin[3], Zübeyde Nur Özkurt[3]

[1]Kocaeli Şehir Hastanesi; [2]Etlik Şehir Hastanesi; [3]Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bd

■ Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

TP-38 **Referans Numarası: 406**

GRAFT-VERSUS-HOST HASTALIĞINDA RUKSOLİTİNİB TEDAVİSİ: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Duygu Nurdan Avcı[1], Mahmut Yeral[1]

[1]Başkent Üniversitesi Adana Uygulama Ve Araştırma Merkezi Hematoloji Kliniği

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

TP-39 **Referans Numarası: 296**

OTOLOG KEMİK İLİĞİ TRANSPLANTASYONU YAPILAN HASTALARDA SİTOKİNLERİN ENGRAFMANA ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Ece Yapar Moralı[1], Filiz Vural[2], Mehtap Eğrilmez Yüksel[1], Nur Soyer[2]

[1]Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Moleküler Tıp Anabilim Dalı, Narlıdere, İzmir; [2]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Abd, Hematoloji Bilim Dalı, Bornova, İzmir

■ Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

TP-40 **Referans Numarası: 440**

PEDİATRİK KÖK HÜCRE NAKLİ HASTALARINDA VİTAMİN B12 VE FOLİK ASİT DEĞERLERİNİN NAKİL ÖNCESİ VE SONRASI DÖNEMDE DEĞİŞİMİ

Gizem Zengin Ersoy[1], Begüm Şirin Koç[1], Suar Çakı Kılıç[1]

[1]Ümraniye Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Çocuk Hematoloji Onkoloji Ve Kök Hücre Nakli Ünitesi

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

TP-41 **Referans Numarası: 89**

İZOTRETİNOİN: AKUT PROMYELOSİTİK LÖSEMİ TEDAVİSİNDE ALL-TRANS RETİNOİK ASİD YERİNE UMUT VERİCİ BİR ALTERNATİF

Murat Yıldırım[1], Selim Sayın[1], Mualla Pınar Elçi[2], Meral Sarper[2], Tuğba Fatsa[2], Sema Ören[2], Cansel Köse Özkan[3], Melda Cömert[1], Meltem Aylı[1]

[1]Gülhane Eğitim Ve Araşturma Hastanesi Hematoloji Bd.; [2]Gülhane Enstitüsü Arge Merkez Başkanlığı; [3]Gülhane Eczacılık Fakültesi

■ Pediatrik Akut Lösemiler

TP-42 **Referans Numarası: 155**

ÇOCUK ALL HASTALARINDA KEMOTERAPİ SONRASI AŞI İLE ÖNLENEBİLİR HASTALIK SEROLOJİSİNDEKİ DEĞİŞİKLİKLER: TEK MERKEZLİ RETROSPEKTİF KESİTSEL ANALİZ

Osman Tolga İnce[1], Özlem Tüfekçi Gürocak[2], Gülberat Totur[3], Şebnem Yılmaz[2], Adem Aydın[1], Hale Ören[2]

[1]Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları A.d. Sosyal Pediatri B.d., İzmir; [2]Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları A.d. Çocuk Hematoloji B.d., İzmir; [3]Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Tepecik Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Pediatri Kliniği, İzmir

TARTIŞMALI POSTER BİLDİRİLER

■ Hematolojik Malignitelerde Sitogenetik ve Moleküler Biyoloji / İmmunofenotipleme

TP-43 **Referans Numarası: 431**

MYELODİSPLASTİK SENDROM TANISINDA AKIM SİTOMETRİK CD36 VARYANS KATSAYISI ANALİZİNİN VALİDASYONU VE MODELLENMESİ

Emre Akar[1], Şüheda Çakmak[1], Seval Akpınar[1], Burhan Turgut[1]

[1]Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi

■ Hematolojik Malignitelerde Sitogenetik ve Moleküler Biyoloji / İmmunofenotipleme

TP-44 **Referans Numarası: 186**

MİYELODİSPLASTİK SENDROM VE AKUT MİYELOİD LÖSEMİ TANILI HASTALARDA YAŞ GRUPLARINA GÖRE İZLENEN GENETİK DEĞİŞİKLİKLER

Deniz Gören[1, 5], Kanay Yararbaş[2], Seren Yirmibeş[3], Ceyda Milas[4, 5], Hilal Keskin Kararkoyun[4], Vildan Caner[4], Mutlu Arat[6]

[1]Demiroğlu Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bd, İstanbul; [2]Demiroğlu Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Bd, İstanbul; [3]Sapiens Genetik Hastalıklar Değerlendirme Merkezi, İstanbul; [4]Grup Florence Nightingale, Genetik Tanı Merkezi, İstanbul; [5]Bahçeşehir Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doku Mühendisliği Ve Rejeneratif Tıp Bölümü, İstanbul; [6]İstanbul Florence Nightingale Hastanesi, Kemik İliği Nakil Ünitesi, İstanbul

■ Kemik İliği Yetersizliği ve Myelodisplastik Sendromlar

TP-45 **Referans Numarası: 365**

PAROKSİSMAL NOKTURNAL HEMOGLOBİNÜRİ TANILI HASTALARIN DEĞERLENDİRMESİ, TEK MERKEZLİ ÇALIŞMA

Melis Bektaş[1], Aslı Çiftçi[1], Güldane Cengiz Seval[1], Meltem Kurt Yüksel[1], Pervin Topçuoğlu[1], Muhit Özcan[1], Önder Arslan[1], Taner Demirer[1], Selami Koçak Toprak[1]

[1]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı

■ Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi

TP-46 **Referans Numarası: 194**

YENİ TANI VE NÜKS DİFFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMALI HASTALARDA TROMBOZ RİSKİNİN ROTASYONEL TROMBOELASTOGRAM İLE BELİRLENMESİ

Mustafa Cem Bülbül[1], Neslihan Çilek[2], Mert Veznikli[3], Evren Uzer[4], Özlem Yalçın[2], Olga Meltem Akay[5]

[1]Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı; [2]Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı; [3]Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi Hesaplamalı Biyoloji Ve Biyoistatistik; [4]Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı; [5]Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoji Bilim Dalı

■ Kemik İliği Yetersizliği ve Myelodisplastik Sendromlar

TP-47 **Referans Numarası: 215**

PAROKSİSMAL NOKTURNAL HEMOGLOBİNÜRİ TANILI OLGULARIMIZDA ECULİZUMAB DENEYİMİ

Şeyma Yavuz[1], Ezel Elgün[1], Fazıl Çağrı Hunutlu[1], Tuba Güllü Koca [1], Sinem Çubukçu[1], Tuba Ersal[1], Vildan Özkocaman[1], Fahir Özkalemkaş[1]

[1]Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı; Hematoloji Bilim Dalı

■ Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları

TP-48 **Referans Numarası: 318**

AĞIR HEMOFİLİ A HASTALARININ YAPAY ZEKA TABANLI TEST İLE PSİKİYATRİK BOZUKLUK AÇISINDAN DEĞERLENDİRİLMESİ VE BU SONUÇLARIN KLİNİK ÜZERİNE ETKİSİNİN İNCELENMESİ

Nıgar Rustamlı[1], Gülnaz Çığ Kılıç[3], Deniz Özmen İbiş[2], Guldana Zulfalıyeva[2], Tuğrul Elverdi[2], Ayşe Salihoğlu[2], Ahmet Emre Eşkazan[2], Zafer Başarlar[2], Mehmet İbiş[4], Muhlis Cem Ar[2]

[1]İstanbul Üniveristesi-cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı; [2]İstanbul Üniveristesi-cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı; [3]İstanbul Üniversitesi – Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı; [4]T.c. Sağlık Bakanlığı İstanbul Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı Ve Sinir Hastalıkları Eğitim Ve Araştırma Hastanesi

■ Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları

TP-49 **Referans Numarası: 404**

COVID-19'DA FİBRİNOLİTİK DENGENİN BOZULMASI VE PEKTORAL KAS KAYBI İLE İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Taner Tan[1, 3], Başak Aru[4], Gülşen Yücel Oğuzdoğan[3], Gülderen Yanıkkaya Demirel[4], Mehmet Ali Ağırbaşlı[2]

[1]Koç Üniversitesi Hastanesi; [2]İstanbul Medeniyet Üniversitesi; [3]İstanbul Başakşehir Çam Ve Sakura Şehir Hastanesi; [4]Yeditepe Üniversitesi

■ Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları

TP-50 **Referans Numarası: 58**

MUĞLA'DA EVLİLİK ÖNCESİ TARAMA SONUÇLARI VE YENİ BİR VARYANT: HEMOGLOBİN MUĞLA [HBB:C.234C>A]

Süheyl Uçucu[1], Duran Canatan[2, 3], Burçin Erdem Kınaş[4], Kenan Güçlü[4], Talha Karabıyık[5], İsmail Coşar[6], Serdar Ceylaner[6]

[1]Muğla Sağlık Müdürlüğü Halk Sağlığı Laboratuvarı Muğla; [2]Antalya Bilim Üniversitesi -antalya; [3]Antalya Genetik Hastalıklar Değerlendirme Merkezi - Antalya; [4]Kayseri Devlet Hastanesi, Tıbıbı Biyokimya -kayseri; [5]Bandırma Onyedi Eylül Universitesi Tıbbı Biyokimya- Bandırma; [6]İntergen Genetik Araştırmalar Merkezi-ankara

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

TP-51 **Referans Numarası: 243**

HEMOFAGOSİTİK LENFOHİSTİOSİTOZ OLGU SERİSİ: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Ömer Şeker[1], Merve Kakçı[1], Osman Can Öztürk[1], Elçin Erdoğan Yücel[2], Boran Yavuz[1], Aylin Fatma Yavuz[1], Mehmet Ali Özcan[1], Bülent Ündar[1], Güner Hayri Özsan[1], Fatih Demirkan[3], İnci Alacacıoğlu[1]

[1]Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı; [2]İzmir Şehir Hastanesi Hematoloji Kliniği; [3]Antalya Memorial Hastanesi

■ İnfeksiyon ve Destek Tedaviler

TP-52 **Referans Numarası: 9**

HEMATOLOJİK MALİGNİTELİ HASTALARDA KAN DOLAŞIM YOLU ENFEKSİYONLARININ GERİYE DÖNÜK DEĞERLENDİRİLMESİ

Ulaş Akyüz[1], Fazıl Çağrı Hunutlu[1], Lalenur Akyüz[1], Vildan Özkocaman[1], Emin Halis Akalın[2], Fahir Özkalemkaş[1]

[1]Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı; [2]Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları Ve Klinik Mikrobiyoloji Bilim Dalı

■ Kemik İliği Yetersizliği ve Myelodisplastik Sendromlar

TP-53 **Referans Numarası: 387**

ECULİZUMAB'IN PAROKSİSMAL NOKTURNAL HEMOGLOBİNÜRİ TEDAVİSİNDEKİ ETKİNLİĞİ VE GÜVENİLİRLİĞİ: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Fatma Temiz[1], Arda Bayar[1], Asu Fergün Yılmaz[1], Tayfur Toptaş[1], Işık Kaygusuz Atagündüz[1], Ayşe Tulin Tuğlular[1]

[1]Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı

■ Yaşam Kalitesi / Etik / Hukuk / Sosyal İçerikler

TP-54 **Referans Numarası: 95**

TÜRKİYE'DEKİ ECULİZUMAB TEDAVİSİ ALAN PAROKSİSMAL NOKTÜRNAL HEMOGLOBİNÜRİ TANILI HASTALARIN YAŞAM KALİTESİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Zehra Narlı Özdemir[1], Fatma Keklik Karadağ[1], Nuray Gül Acar[2], Merve Aydoğan[3], Filiz Yavaşoğlu[4], Fatma Temiz[5], Ajda Güneş[6], Gülşah Akyol[7], Haşim Atakan Erol[8], Özgür Mehtap[8], Vahap Okan[9], Merve Kakcı[10], İsmail Can Kendir[11], Turhan Köksal[12], Utku Iltar[13], Ramazan Esen[14], Gülten Korkmaz[15], Mesut Ayer[16], Esin Oğuz[17], Ozan Salim[13], Anıl Tombak[17], Gülsüm Özet[15], Mehmet Sönmez[12], Nil Güler[11], Mehmet Yılmaz[18], Mehmet Ali Özcan[10], Ali Ünal[7], Tülin Tuğlular[5], Selami Koçak Toprak[3], Birol Güvenç[2], Mustafa Nuri Yenerel[19], Osman İlhan[20], Güray Saydam[6], Fahri Şahin[6]

[1]İzmir Şehir Hastanesi Hematoloji Kliniği; [2]Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı; [3]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı; [4]Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı; [5]Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı; [6]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı; [7]Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı; [8]Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı; [9]Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Kliniği; [10]Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı; [11]Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı; [12]Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı; [13]Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı; [14]Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı; [15]Bilkent Şehir Hastanesi Hematoloji Kliniği; [16]Çam Ve Sakura Şehir Hastanesi Hematoloji Kliniği; [17]Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı; [18]Sanko Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı; [19]İstanbul Üniversitesi Çapa Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı; [20]Lokman Hekim Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı

TARTIŞMALI POSTER BİLDİRİLER

■ Pediatrik Akut Lösemiler

TP-55 **Referans Numarası: 221**

AKUT LÖSEMİ TANILI 8-18 YAŞ ARASI ÇOCUKLARIN TEDAVİ BİTİMİNDEN 2 YIL SONRAKİ BİLİŞSEL İŞLEVLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Samet Çetin[1], Hale Ören[2], Şebnem Yılmaz[2], Özlem Tüfekçi Gürocak[1], Aynur Pekcanlar Akay[1]

[1]Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Ve Ergen Ruh Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı; [2]Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Bilim Dalı

■ Kemik İliği Yetersizliği ve Myelodisplastik Sendromlar

TP-56 **Referans Numarası: 151**

FANCONİ ANEMİLİ ÇOCUK VE ERGEN HASTALARDA CİLT BULGULARI

Emine Turkkan[1]

[1]Prof.dr.cemil Taşçıoğlu Şehir Hastanesi, Çocuk Hematoloji-onkoloji Kliniği

■ Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

TP-57 **Referans Numarası: 273**

GASTROİNTESTİNAL STROMAL TÜMÖRÜN MEDİKAL TEDAVİSİNDE ASCİMİNİB TİROZİN KİNAZ İNHİBİTÖRLERİNE BİR ALTERNATİF OLABİLİR Mİ? OLGU SUNUMU.

Burcu Altındağ Avcı[1], Burhan Turgut[2]

[1]Tekirdağ İsmail Fehmi Cumalıoğlu Şehir Hastanesi; [2]Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi

■ Erişkin Akut Lösemiler

TP-58 **Referans Numarası: 158**

HEMATOLOJİK HASTALIKLARIN GELİŞİMİNDE COVID-19 PCR POZİTİFLİĞİ VE AŞILAMANIN ETKİSİ

Alparslan Ahmet Ceran[1], Cemal Koçak[2], Meltem Kurt Yüksel[3]

[1]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı; [2]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Ana Bilim Dalı; [3]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı

■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

TP-59 **Referans Numarası: 420**

PLAZMA HÜCRELİ LÖSEMİ: TEK MERKEZ KLİNİK DENEYİMİ

Gülçin Miyase Sönmez[1], Hanne Beyza Çavlı[2], Pervin Topçuoğlu[1]

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

■ Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

TP-60 **Referans Numarası: 366**

STEROİD REFRAKTER GRAFT VERSUS HOST HASTALIĞINDA FOTOFEREZ KULLANIMI VE YANITLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ, TEK MERKEZ DENEYİMİ

Melis Bektaş[1], Aslı Çiftçi[1], Güldane Cengiz Seval[1], Selami Koçak Toprak[1], Pervin Topçuoğlu[1], Muhit Özcan[1], Önder Arslan[1], Taner Demirer[1], Meltem Kurt Yüksel[1]

[1]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı

POSTER BİLDİRİLER

■ Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar

P-01 **Referans Numarası: 4**

KRONİK LENFOSİTİK LÖSEMİ HASTALARINDA HİF 1 ALFA GEN EKSPRESYONU

Elif Mert[1]

[1]Mersin Toros Devlet Hastanesi

■ Erişkin Akut Lösemiler

P-02 **Referans Numarası: 6**

DİC TABLOSUYLA GELEN AML M3 TANILI GEBE HASTADA TEDAVİ SIRASINDA GELİŞEN ATRA SENDROMU: OLGU SUNUMU

Müjde Altınay Bozan [1]

[1]Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ad; [2]Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-03 **Referans Numarası: 7**

HIZLI SEYREDEN BİR TÜMORAL EVRE MİKOZİS FUNGOİDES OLGUSU

Muzaffer Keklik[1], Salih Levent Çınar[2], Rıza Şimşek[3], Leylagül Kaynar[1, 4]

[1]Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Hematoloji, Kayseri, Türkiye; [2]Erciyes Üniversitesi, Dermatoloji Bilim Dalı, Kayseri, Türkiye; [3]Erciyes Üniversitesi, İç Hastalıkları Bilim Dalı, Kayseri, Türkiye; [4]Medipol Üniversitesi, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

■ Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

P-04 **Referans Numarası: 8**

OTOLOG KÖK HÜCRE NAKLİ SÜRECİNDE FOURNİER GANGRENİ GELİŞEN BİR HODGKİN LENFOMA OLGUSU: SEBEP HANGİ RİSK FAKTÖRÜ?

Muzaffer Keklik[1], Kadir Demirkutlu[2], Mihriban Yıldırım[1], Mehmet Akif Akpınar[3], Merve Sancar Yetikcan[4], Handan Deligöz[5], Ayşegül Ulu Kılıç[4]

[1]Erciyes Üniversitesi, Hematoloji Bölümü, Kayseri, Türkiye; [2]Erciyes Üniversitesi, İç Hastalıkları Bölümü, Kayseri, Türkiye; [3]Erciyes Üniversitesi, Genel Cerrahi Bölümü, Kayseri, Türkiye; [4]Erciyes Üniversitesi, Enfeksiyon Hastalıkları Ve Klinik Mikrobiyoloji Bölümü, Kayseri, Türkiye; [5]Erciyes Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Kayseri, Türkiye

■ Kemik İliği Yetersizliği ve Myelodisplastik Sendromlar

P-05 **Referans Numarası: 15**

KEMİK İLİĞİNDE DİSPLAZİ BULGULARI OLUP İZOLE NÖTROPENİ İLE TAKİP EDİLEN ERİŞKİN DİSKERATOZİS KONJENİTA OLGUSU

Yaşar Türker[1], Alparslan Merdin[2]

[1]Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı; [2]Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı

■ Hematolojik Malignitelerde Sitogenetik ve Moleküler Biyoloji / İmmunofenotipleme

P-06 **Referans Numarası: 32**

AKUT MİYELOİD LÖSEMİ VE MİYELODİSPLASTİK SENDROM TANILI HASTALARDA MEFV GEN MUTASYON SIKLIĞI VE PROGNOSTİK ÖNEMİ

Ömer Işık[1], Ahmet Mert Yanık[2], Fatma Arıkan[2], Meral Mengüç[2], Asu Fergün Yılmaz[2], Tayfur Toptaş[2], Ayşe Tülin Tuğlular[2], Işık Atagündüz[2]

[1]Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim Ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı; [2]Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Hematoloj Bilim Dalı

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-07 **Referans Numarası: 35**

KARDİYAK TUTULUMLA BAŞVURAN MARJİNAL ZON LENFOMA OLGUSU

Özge Özsoy[1], Ali Tekbaş[2], Vahap Okan[3], Handan Haydaroğlu Şahin[4]

[1]Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı; [2]Gaziantep Üniversitesi Şehir Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı; [3]Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı; [4]Gaziantep Liv Hastanesi, Hematoloji Kliniği

POSTER BİLDİRİLER

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-08 **Referans Numarası: 36**

ÇÖLYAK HASTALIĞI ÖYKÜSÜ BULUNAN EVRE 4 MANTLE CELL LENFOMA OLGUSU: NADİR BİR İLİŞKİNİN KLİNİK YANSIMASI

Duygu Sanay[1]
[1]Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-09 **Referans Numarası: 38**

FOLİKÜLER LENFOMADAN AGRESİF LENFOMAYA DÖNÜŞÜM; İKİ OLGU

Oğuzhan Yıldız[1], Atakan Tekinalp[2], Anıl Eryiğit[3], Raziye Kazandere[3], Sinan Demircioğlu[2], Mustafa Merter[2]
[1]Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji; [2]Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji; [3]Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları

■ Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

P-10 **Referans Numarası: 41**

PRİMER MİYELOFİBROZİS'TE ALLOJENEİK KÖK HÜCRE NAKLİ TEK MERKEZ DENEYİMİ

Zeynep Arzu Yeğin[1], Zübeyde Nur Özkurt [1], Emine Merve Savaş[1], Şeyma Yıldız [1], Münevver İrem Kök[1], Münci Yağcı [1]
[1]Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-11 **Referans Numarası: 57**

FOLİKÜLER LENFOMA VE HODGKİN LENFOMA, İKİ HEMATOLOJİK KANSER BİRLİKTELİĞİ-OLGU SUNUMU

Ferda Can[1], Aliye Serpil Sarıfakıoğulları[1], Özge Soyer Kösemehmetoğlu[1], Sema Akıncı[1], Şule Mine Bakanay Öztürk[1], Tekin Güney[1], İmdat Dilek[1]
[1]Ankara Bilkent Şehir Hastanesi

■ Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar

P-12 **Referans Numarası: 60**

ROSAİ DORFMAN HASTALIĞI, HEMATOLOJİK NADİRLERDEN BİR VAKA SUNUMU

Ferda Can[1], Aliye Serpil Sarıfakıoğulları[1], Özge Soyer Kösemehmetoğlu[1], Tekin Güney[1], Sema Akıncı[1], Şule Mine Bakanay Öztürk[1], İmdat Dilek[1]
[1]Ankara Bilkent Şehir Hastanesi

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-13 **Referans Numarası: 63**

HİPERVİSKOZİTENİN AKSİNE HAYATI TEHDİT EDEN EDİNSEL KOAGÜLOPATİ VAKASI: LENFOPLAZMASİTİK LENFOMA

Mihriban Yıldırım[1], Neslihan Mandacı Şanlı[1], Özge Boyraz[1], Ali Ünal[1]
[1]Erciyes Üniversitesi

■ Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları

P-14 **Referans Numarası: 65**

ANTİKOAGÜLAN KULLANIMLARI SONRASI ANAFİLAKTOİD ŞOK GEÇİREN HASTADA RİVAROKSABAN DESENSİTİZASYONU: OLGU SUNUMU

Damla Çağla Patır[1], Nigar Abdullayeva[1], Züleyha Galata[2], Ümitcan Ateş[2], Kutay Kırdök[2], Tuğba Mermer[3], Şükriye Miray Bozgül[4], Reyhan Gümüşburun[2], Elif Ertuna[5], Devrim Bozkurt[4], Aytül Zerrin Sin[2], Mahmut Tübü[1]
[1]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı; [2]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Allerji Ve İmmünoloji Bilim Dalı; [3]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı; [4]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Yoğun Bakım Bilim Dalı; [5]Ege Üniversitesi Eczacılık Fakültesi

■ Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları

P-15 **Referans Numarası: 69**

PAGET SCHROETTER SENDROMU VE HOMOZİGOT FAKTÖR V LEİDEN MUTASYONU BİRLİKTELİĞİ: OLGU SUNUMU

Damla Çağla Patır[1], Nigar Abdullayeva[1], Doğuş Berk Kuzucu[2], Mahmut Tübü[1]
[1]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı; [2]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-16 **Referans Numarası: 76**

DİFFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMANIN EKSTRANODAL TUTULUMU: BİLATERAL ADRENAL KİTLE

Ahmet Doğan[1], Özge Özsoy[1], Vahap Okan[2], Handan Haydaroğlu Şahin[2]
[1]Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı; [2]Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı

■ Pediatrik Akut Lösemiler

P-17 **Referans Numarası: 82**

HİPERLÖKOSİTOZ VE İNTRAKRANİAL HEMORAJİ İLE BAŞVURAN İNFANT AKUT MİYELOBLASTİK LÖSEMİ

Nihan Bayram[1], Şahin Sincar [2], Dilek Ece[3], Hakan Sarbay [3], Zeynep Doğusan[4], Abdullah Avni Atay[3], Barış Malbora[3]
[1]Elazığ Fethi Sekin Şehir Hastanesi, Çocuk Hematoloji Ve Onkolojisi Kliniği; [2]Elazığ Fethi Sekin Şehir Hastanesi, Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi; [3]İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi, Gaziosmanpaşa Hastanesi, Çocuk Hematolojisi Ve Onkolojisi Kliniği; [4]İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi, Gaziosmanpaşa Hastanesi, Kök Hücre İşleme Ünitesi

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-18 **Referans Numarası: 85**

REFRAKTER PRİMER MEDİASTİNAL BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMA HASTADA BLİNATUMOMAB DENEYİMİ

Ömer Şeker[1], Merve Kakcı[1], Osman Can Öztürk[1], Berrak Çağla Arslan[1], Sinem Namdaroğlu[1], Hikmetullah Batgi[1], Semih Başçı[1], Mehmet Ali Özcan[1]
[1]Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-19 **Referans Numarası: 87**

MERKEZİ SİNİR SİSTEMİ TUTULUMLU ALK+ ANAPLASTİK BÜYÜK HÜCRELİ LENFOMA OLGUSUNDA ALEKTİNİB TEDAVİSİ

Ekin Kırcalı[1], Selin Merih Urlu[1], Uğur Şahin[1], Önder Arslan[2], Muhit Özcan[2]
[1]Medicana International Ankara Hastanesi; [2]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-20 **Referans Numarası: 96**

BELİNOSTAT TEDAVİSİ İLE 3 YILDIR REMİSYONDA İZLENEN BİR RELAPS/ REFRAKTER PERİFERİK T HÜCRELİ LENFOMA OLGUSU

Burak Dumludağ[1], Duygu Gül[1], Selim Sayın[1], Melda Cömert[1], Meltem Aylı[1]
[1]Gülhane Eğitim Ve Araştırma Hastanesi

■ Hematolojik Malignitelerde Sitogenetik ve Moleküler Biyoloji / İmmunofenotipleme

P-21 **Referans Numarası: 97**

MİKS FENOTİP AKUT LÖSEMİLERİN (MPAL) YAPAY ZEKA PROGRAMLARI İLE İZLENMESİ

Abdullah Demir[1, 2], Ayşe Yiğit[2, 3], Hüsniye Dağdeviren[2, 4], Sıdıka Gülkan Özkan[5, 6], Hasan Atilla Özkan[5, 6], Gülderen Yanıkkaya Demirel[1, 2]
[1]Yeditepe Üniversitesi İhtisas Hastanesi, Kök Hücre Laboratuvarı, İstanbul, Türkiye; [2]Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İmmünoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye; [3]Gdańsk Tıp Üniversitesi, Gdańsk, Polonya; [4]Würzburg Üniversitesi Hastanesi, Deneysel Moleküler Tıp Merkezi, Kök Hücre Laboratuvarı, Würzburg, Almanya; [5]Yeditepe Üniversitesi İhtisas Hastanesi, Erişkin Hematoloji, İstanbul, Türkiye; [6]Medical Park Göztepe Hastanesi, Erişkin Hematoloji Ve Kemik İliği Nakil Ünitesi, İstanbul, Türkiye; Bahçeşehir Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji, İstanbul, Türkiye

POSTER BİLDİRİLER

■ Hematolojik Malignitelerde Sitogenetik ve Moleküler Biyoloji / İmmunofenotipleme

P-22 **Referans Numarası: 98**

BİKLONAL LENFOMALARIN KARMAŞIK DİNAMİKLERİ – KLİNİĞİMİZDEN 3 ÖZGÜN VAKA SUNUMU

Abdullah Demir*[1,2], Can Bilgin*[3], Gülderen Yanıkkaya Demirel[1,2], Figen Atalay[4,5], Elif Birtaş Ateşoğlu[4,5]

[1]Yeditepe Üniversitesi İhtisas Hastanesi, Kök Hücre Laboratuvarı, İstanbul; [2]Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İmmünoloji Anabilim Dalı, İstanbul; [3]Dış Araştırmacı; [4]Yeditepe Üniversitesi İhtisas Hastanesi, Erişkin Hematoloji, İstanbul; [5]Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji, İstanbul

■ Erişkin Akut Lösemiler

P-23 **Referans Numarası: 105**

DE-NOVO AML HASTALARINDA TANI ANINDAKİ KEMİK İLİĞİ RETİKÜLİN FİBROZİS VARLIĞININ YOĞUN VE AZALTILMIŞ YOĞUNLUKLU İNDÜKSİYON TEDAVİSİ BAŞARISI ÜZERİNDEKİ ETKİSİ

Murat Yıldırım[1], Selim Sayın[1], Ertuğrul Çelik[2], Batuhan Erdoğdu[1], Kübra Özen[3], Meltem Aylı[1]

[1]Gülhane Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Ankara; [2]Gülhane Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Patoloji, Ankara; [3]Gülhane Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-24 **Referans Numarası: 106**

AYNI SERVİKAL LENF NODUNDA B HÜCRELİ LENFOMA VE TÜBERKÜLOZ İLİŞKİLİ LENFADENİTİN EŞ ZAMANLI GÖRÜLMESİ

Burçak Demir[1], Abdülkadir Karışmaz[1], Gülben Erdem Huq[2]

[1]İstanbul Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji; [2]İstanbul Eğitim Ve Araştırma Hastanesi,patoloji

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-25 **Referans Numarası: 110**

MANTLE HÜCRELİ LENFOMA (MHL): ORBİTAL RÖLAPS

Güçhan Alanoğlu[1], Dilek Özkaya[2]

[1]Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Abd Hematoloji Bd; [2]Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Abd

■ Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları

P-26 **Referans Numarası: 116**

HEMOFİLİ HASTALARINDA KEMİK METABOLİZMASININ DEĞERLENDİRİLMESİ: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Tuba Ersal[1]

[1]Bursa Uludağ Üniversitesi, Hematoloji Bilim Dalı

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-27 **Referans Numarası: 117**

"LENFAMATOZİS CEREBRİ " TANIMINDAN İZOLE T HÜCRELİ SANTRAL SİNİR SİSTEMİ LENFOMASI TANISI ALAN NADİR BİR VAKA

Nurcan Fadime Alhan[1], Ece Vural[1], Utku Iltar[1], Orhan Kemal Yücel[1], Ozan Salim[1], Levent Ündar[1]

[1]Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi

■ Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

P-28 **Referans Numarası: 120**

EŞ ZAMANLI JAK2 VE BCR-ABL POZİTİFLİĞİNİN GÖRÜLDÜĞÜ NADİR BİR OLGU

İbrahim Önal[1], Tarık Onur Tiryaki[2]

[1]Sbü Şişli Hamidiye Etfal Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Abd; [2]Sbü Şişli Hamidiye Etfal Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Abd, Hematoloji Bd, İstanbul,türkiye

■ Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları

P-29 **Referans Numarası: 134**

AĞIR HEMOFİLİ A TANILI HASTADA 2 DOZ ELOCTA® KULLANIMI İLE GERÇEKLEŞTİRİLEN SÜNNET OPERASYONU

Funda Erkasar[1]

[1]Mersin Şehir Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Çocuk Hematoloji

■ Hematolojik Malignitelerde Sitogenetik ve Moleküler Biyoloji / İmmunofenotipleme

P-30 **Referans Numarası: 135**

AKUT MİYELOİD LÖSEMİDE İZOSİTRAT DEHİDROGENAZ 1 (IDH1) GEN MUTASYONU SIKLIĞI VE KLİNİK: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Yunus Çatma[1], Simge Erdem[1], Aynur Aday[2], Metban Güzel Mastanzade[1], Murat Özbalak[1], İpek Yönal Hindilerden[1], Mustafa Nuri Yenerel[1], Meliha Nalçacı[1], Sevgi Kalayoğlu Beşışık[1]

[1]İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Hematoloji Bd.; [2]İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Genetik Bd.

■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

P-31 **Referans Numarası: 138**

YENİ TANI MULTİPLE MYELOM HASTALARINDA CD56 NEGATİFLİĞİNİN İNDÜKSİYON TEDAVİ SEÇİMİNDEKİ ROLÜ

Tarık Onur Tiryaki[1], Merve Karaman[2]

[1]Sbü Şişli Hamidiye Etfal Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Abd, Hematoloji Bd; [2]Sbü Şişli Hamidiye Etfal Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Abd, İstanbul,türkiye

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-32 **Referans Numarası: 139**

SPLENİK MARJİNAL BÖLGE LENFOMASI İLE EŞ ZAMANLI HEPATİT B VİRÜS ENFEKSİYONU SAPTANAN BİR OLGU

Aslı Odabaşı Giden[1]

[1]Ordu Devlet Hastanesi

■ Erişkin Akut Lösemiler

P-33 **Referans Numarası: 142**

FUNGAL ENFEKSİYON SEYRİNDE MASİF HEMOPTİZİ GELİŞEN AKUT MYELOİD LÖSEMİ HASTALARININ SONUÇLARI; TEK MERKEZ 15 YILLIK DENEYİM SONUÇLARI:

Ezel Elgün[1], Şeyma Yavuz[1], Fazıl Çağrı Hunutlu[1], Tuba Güllü Koca[1], Sinem Çubukçu[1], Tuba Ersal[1], Vildan Özkocaman[1], Fahir Özkalemkaş[1]

[1]Bursa Uludağüniversitesi Tıp Üniversitesi Hematoloji Ana Bilim Dalı

■ Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi

P-34 **Referans Numarası: 145**

IVIG SONRASI HEMOLİTİK ANEMİ GELİŞEN BİR ITP VAKASI

Emel Acar[1], Jale Yıldız[1], Ahmet Kürşad Güneş[1]

[1]Etlik Şehir Hastanesi

■ Hematolojik Malignitelerde Sitogenetik ve Moleküler Biyoloji / İmmunofenotipleme

P-35 **Referans Numarası: 150**

KRONİK MİYELOPROLİFERATİF NEOPLAZM OLGUSUNDA SAPTANAN DER(1;9)(Q10;P10) VE ÖNEMİ

Ünal Ataş[1], Aslı Toylu[2]

[1]Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi, İç Hastalıkları, Hematoloji Departmanı, Antalya/türkiye; [2]Akdeniz Üniversitesi, Tıp Fakültesi Hastanesi, Genetik Anabilim Dalı, Antalya/türkiye

POSTER BİLDİRİLER

■ Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi

P-36 **Referans Numarası: 152**

OTOİMMÜN POLİGLANDÜLER SENDROMA EŞLİK EDEN İMMÜN TROMBOSİTOPENİ OLGUSU

Ünal Ataş[1], Hakan Doğruel[2]
[1]Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi, İç Hastalıkları, Hematoloji Departmanı, Antalya/türkiye; [2]Antalya Şehir Hastanesi, İç Hastalıkları, Endokrinoloji Ve Metabolizma Departmanı, Antalya/türkiye

■ Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi

P-37 **Referans Numarası: 153**

CİNSEL İSTİSMAR OLGUSUNDA GARDNER-DIAMOND SENDROMU

Ünal Ataş[1], Hüseyin Toygun Durmuş[2], Merve Durmuş[2]
[1]Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi, İç Hastalıkları, Hematoloji Departmanı, Antalya/türkiye; [2]Aksaray Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Psikiyatri Departmanı, Aksaray/türkiye

■ Erişkin Akut Lösemiler

P-38 **Referans Numarası: 156**

B HÜCRELİ HEMATOLOJİK MALİGNİTE OLAN MİYELOMDAN OTOLOG NAKİL SONRASI MYELOİD LÖSEMİ GELİŞİMİ: 3 VAKA TAKDİMİ

Şerife Emre Ünsal[1], Mihriban Yıldırım[1], Gülşah Akyol[1], Muzaffer Keklik[1], Ali Ünal[1]
[1]Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilimdalı

■ Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi

P-39 **Referans Numarası: 157**

KARACİĞER SİROZUNA SEKONDER PANSİTOPENİ VE İMMÜN TROMBOSİTOPENİ BİRLİKTELİĞİ

Haydar Zengin[1], Burak Dumludağ[1], Duygu Gül[1], Esra Kiriktir[1], Esen Coşkun[1], Selim Sayın[1], Meltem Aylı[1]
[1]Gülhane Eğitim Ve Araştırma Hastanesi

■ Erişkin Akut Lösemiler

P-40 **Referans Numarası: 161**

EŞ ZAMANLI BRUSELLA VE AML M4 TANISI ALAN PANSİTOPENİK OLGU:OLGU SUNUMU

Deren Akdar Akayoğlu[1]
[1]Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi

■ Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar

P-41 **Referans Numarası: 164**

KLL/SLL YE EŞ ZAMANLI GELİŞEN MALİGN PERİTONEAL MEZOTELYOMA OLGUSU

Satı Betül Beydilli[1], Ennur Ramadan[2], Güven Çetin [3], Mehmet Aydın [4]
[1]Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi,iç Hastalıkları Abd; [2]Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi; [3]Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bd; [4]Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi,nükleer Tıp Abd

■ Erişkin Akut Lösemiler

P-42 **Referans Numarası: 168**

YAŞLI AKUT MİELOİD LÖSEMİ HASTASINDA DÜŞÜK DOZ SİTARABİN ARTI SORAFENİB TEDAVİSİ

Elvin Rustemov[1], Tural Mahmudov[1]
[1]Azerbaycan Milli Savunma Bakanlığı Baş Klinik Hospitalı

■ Erişkin Akut Lösemiler

P-43 **Referans Numarası: 170**

CDKN2A GEN DELESYONLU B-ALL TANILI BİR OLGU: TEDAVİ SEÇENEKLERİ VE PROGNOZ ÜZERİNE ETKİSİ

Denis Çetin[1], Ajda Güneş[1], Nur Akad Soyer[1], Fahri Şahin[1], Emin Karaca[2], Nazan Özsan[3], Güray Saydam[1]
[1]Ege Üniversitesi Hastanesi Erişkin Hematoloji Bilim Dalı; [2]Ege Üniversitesi Hastanesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı; [3]Ege Üniversitesi Hastanesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı

■ Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi

P-44 **Referans Numarası: 174**

İYOTLU RADYOGRAFİK KONTRAST MADDE İNFÜZYONU SONRASI AKUT DERİN TROMBOSİTOPENİ: 2 OLGU

Ömer Şeker[1], Osman Can Öztürk[1], Merve Kakçı[1], Elçin Erdoğan Yücel[2], Boran Yavuz[1], Aylin Fatma Karataş[1], İnci Alacacıoğlu[1], Mehmet Ali Özcan[1], Güner Hayri Özsan[1], Bülent Ündar[1], Fatih Demirkan[3]
[1]Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı; [2]İzmir Şehir Hastanesi Hematoloji Kliniği; [3]Memorial Sağlık Grubu Antalya Memorial Hastanesi

■ Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları

P-45 **Referans Numarası: 177**

YANLIŞLIKLA DİSERİTOPOİETİK ANEMİ TANISIYLA İZLENEN HEREDİTER ELİPTOSİTOZU OLAN VE KOLESİSTEKTOMİ YAPILAN BİR HASTADA HETEROZİGOT SPTA1 MUTASYONU

Zafer Bıçakçı[1], Şeyda Karahan[1]
[1]Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Ve Onkolojisi

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-46 **Referans Numarası: 182**

İZOLE SANTRAL SİNİR SİSTEMİ TUTULUMLU ERİŞKİN FAMİLYAL HEMOFAGOSİTİK LENFOHİSTİYOSİTOZ OLGUSU

Merve Küçükkarapınar[1], Neslihan Andıç[2], Filiz Yavaşoğlu[2], Hava Üsküdar Teke[2], Eren Gündüz[2]
[1]Eskişehir Osmangazi Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı; [2]Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı

■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

P-47 **Referans Numarası: 187**

MULTİPL MYELOMDA TANI ANINDA SAPTANAN KEMİK İLİĞİ FİBROZUNUN HASTALIĞIN GİDİŞATINA OLAN ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Ali Ahadzade[1], Deniz Özmen İbiş[2], Tuğrul Elverdi[2], Ahmet Emre Eşkazan[2], Muhlis Cem Ar[2], Ayşe Salihoğlu[2]
[1]Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı; [2]Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-48 **Referans Numarası: 189**

GERMİNOTROPİK LENFOPROLİFERATİF HASTALIK: TAKİP Mİ TEDAVİ Mİ?

Atakan Turgutkaya[1], Ali Zahit Bolaman[1], Mine Hekimgil[2], İrfan Yavaşoğlu[1]
[1]Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı; [2]Ege Üniversitesi Patoloji Anabilim Dalı

■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

P-49 **Referans Numarası: 190**

MULTİPL MYELOM VE MARFAN SENDROMU BİRLİKTELİĞİ : TESADÜF MÜ, EĞİLİM Mİ?

İrfan Yavaşoğlu[1], Atakan Turgutkaya[1], Ali Zahit Bolaman[1]
[1]Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı

■ Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları

P-50 **Referans Numarası: 195**

LÖKOZ TABLOSU İLE BAŞVURAN, TANI GÜÇLÜĞÜ YAŞANARAK TANI ALAN BİR S-BETA TALASEMİ OLGUSU: OLGU SUNUMU

Seda Aras Gürcan[1]
[1]Hatay Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Çocuk Hematoloji Onkoloji Bölümü

POSTER BİLDİRİLER

■ Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

P-51 **Referans Numarası: 197**

BLASTİK PLAZMOSİTOİD DENTRİTİK HÜCRE NEOPLAZİ VAKASI VE LİTERATÜRÜN GÖZDEN GEÇİRİLMESİ

Merve Kakcı[2], Osman Can Öztürk[2], Berrak Çağla Şenol Arslan[2], Ömer Şeker[2], Zeynep Ellidokuz[1], Hikmetullah Batgi[2], Semih Başcı[2], Sinem Namdaroğlu[2]
[1]Dokuz Eylül Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı; [2]Dokuz Eylül Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı

■ Erişkin Akut Lösemiler

P-52 **Referans Numarası: 198**

AKUT MYELOİD LÖSEMİ İLE TAKİPLİ OLGUDA GİLTERİTİNİB İLİŞKİLİ PERİFERİK NÖROPATİ

Cemile Selimoğlu Osmanov[1], Ferda Can[1], Özge Soyer Kösemehmetoğlu[1], Aliye Serpil Sarıfakıoğulları[1], Tekin Güney[1], Sema Akıncı[1], Şule Mine Bakanay Öztürk[1], İmdat Dilek[1]
[1]Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Hematoloji Kliniği

■ Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları

P-53 **Referans Numarası: 199**

OLGU SUNUMU: SHWACHMAN-DİAMOND SENDROMU VE G6PD EKSİKLİĞİ

Duran Canatan[1, 2], Aleyna Başar[2], Emel Altunsoy[2], Peter Bauer[3]
[1]Antalya Bilim Üniversitesi -antalya- Türkiye; [2]Antalya Genetik Hastalıklar Değerlendirme Merkezi – Antalya-türkiye; [3]Centogene Nadir Hastalıklar Araştırma Merkezi -rostock-almanya

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-54 **Referans Numarası: 200**

NADİR BİR OLGU- FOLİKÜLER LENFOMA ORBİTA TUTULUMU

Melis Ayça Burniku Berber[1], Farabi Cengizhan Fettahoğlu[1], Burcu Aslandere Darıcı[1], Hatice Zeynep Ceylan[1], Lidya Aden Çağlar[1], Beyzanur Durak[1], Figen Atalay[1], Elif Birtaş Ateşoğlu[1]
[1]Yeditepe Üniversitesi Hastanesi İç Hastalıkları Hematoloji Anabilim Dalı

■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

P-55 **Referans Numarası: 205**

MULTİPL MYELOM VE İKİNCİL MALİGNİTELER: RİSK FAKTÖRLERİ VE BİREYSEL HASTA VERİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Hasan Özdek Sayılır[2], Hayri Güner Özsan[1], Ömer Şeker[1]
[1]Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi, Hematoloji Bilim Dalı; [2]Dokuz Eylül Üniversitesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı

■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

P-56 **Referans Numarası: 207**

SANTRAL SİNİR SİSTEMİ TUTULUMUYLA SEYREDEN PLAZMA HÜCRELİ LÖSEMİDE SİSTEMİK VE İNTRATEKAL KEMOTERAPİ İLE KRANİYAL RADYASYON KOMBİNASYONU: BİR VAKA BİLDİRİMİ VE LİTERATÜR TARAMASI

Muhammed Yusuf Aktekin[1], Esra Hanedar[2], Muhit Özcan[2]
[1]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı; [2]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı

■ İnfeksiyon ve Destek Tedaviler

P-57 **Referans Numarası: 211**

ALLOJENİK KÖK HÜCRE NAKLİ SONRASI HİPERKALSEMİ İLE SEYREDEN NADİR BİR PNEUMOCYSTİS JİROVECİİ PNÖMONİSİ VAKASI

Yunus Can Özalp[1], Hajrije Shehabi1[1], Mehmet Gürhan Tekn[1], Süreyya Yiğit Kaya[1], Hüseyin Saffet Beköz[1], Senem Maral[1], Ömür Gökmen Sevindik[1], Leylagül Kaynar[1]
[1]İstanbul Medipol Üniversitesi

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-58 **Referans Numarası: 212**

PRİMER KUTENÖZ DİFFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMA, BACAK TİPİ, OLGU SUNUMU

Gaye Kalacı Katayıfçı[1], Ferda Can[1], Özge Soyer Kösemehmetoğlu[1], Aliye Serpil Sarıfakıoğulları[1], Tekin Güney[1], Sema Akıncı[1], Şule Mine Bakanay Öztürk[1], İmdat Dilek[1]
[1]Ankara Bilkent Şehir Hastanesi

■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

P-59 **Referans Numarası: 213**

VERTEBRAL AMİLOİDOMA İLE PREZENTE OLAN PRİMER AMİLOİDOZİS VAKASI

Ebru Kavak Yavuz[1], Songül Beskisiz [1], Etem Özkaya[1], Esra Pirinçci[1], Vehbi Demircan[1], Abdullah Karakuş[1], Orhan Ayyıldız[1]
[1]Dicle Üniversitesi

■ Erişkin Akut Lösemiler

P-60 **Referans Numarası: 214**

SİTARABİN VE NADİR YAN ETKİLER

Duygu Gül[1], Burak Dumludağ[1], Melda Cömert[1], Meltem Aylı[1]
[1]Gülhane Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Bilim Dalı

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-61 **Referans Numarası: 217**

POLİMİYOZİT İLE TANI ALAN LENFOMA

İrem Ertürk[1], Ahmet Mert Yanık[2], Zeynep Mercancı [3], Abidin Gündoğdu[1], Asu Fergün Yılmaz[2], Tayfur Toptaş[2], Işık Atagündüz[2], Ayşe Tülin Tuğlular[2]
[1]Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul; [2]Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul; [3]Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul

■ Pediatrik Akut Lösemiler

P-62 **Referans Numarası: 218**

RELAPS AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİ TANILI HASTADA KEMOTERAPİ BLOĞU SONRASI NÖTROPENİK DÖNEMDE SOĞUK SEPTİK ŞOK

Davut Albayrak[1], Canan Albayrak[2]
[1]Medicalpark Samsun Hastanesi; [2]Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi

■ Erişkin Akut Lösemiler

P-63 **Referans Numarası: 225**

AKUT MYELOİD LÖSEMİ İLE TAKİPLİ OLGUDA GİLTERİTİNİB İLİŞKİLİ PERİFERİK NÖROPATİ

Cemile Selimoğlu Osmanov[1], Ferda Can[1], Aliye Serpil Sarıfakıoğulları[1], Özge Soyer Kösemehmetoğlu[1], Tekin Güney[1], Sema Akıncı[1], Şule Mine Bakanay Öztürk[1], İmdat Dilek[1]
[1]Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Hematoloji Kliniği

■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

P-64 **Referans Numarası: 228**

PARANAZAL SİNÜS YERLEŞİMLİ SOLİTER PLAZMASİTOM: OLGU SUNUMU

Züleyha Kadehçi[1], Mehmet Halıcı[1], Züleyha Akgün[2, 3]
[1]Başakşehir Çam Ve Sakura Şehir Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi Kliniği; [2]Üsküdar Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Ad; [3]Memorial Şişli Hastanesi Radyasyon Onkolojisi Kliniği

POSTER BİLDİRİLER

■ Pediatrik Akut Lösemiler

P-65 **Referans Numarası: 231**

FLT3 D835Y MUTASYONU OLAN AML TANILI HASTADA İZOLE MYELOİD SARKOM İLE ERKEN NÜKS

Burcu Kılınç Oktay[1], Emine Deniz Gözen[2], Hilal Akı[3], Serdar Arslan[4], Tunç Fışgın[5], Süheyla Ocak[1], Hilmi Apak[1]

[1]İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi- Çocuk Hematoloji Ve Onkoloji Bilim Dalı; [2]İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi- Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Ana Bilim Dalı; [3]İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi- Tıbbi Patoloji Ana Bilim Dalı; [4]İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi- Nöroradyoloji Bilim Dalı; [5]Altınbaş Üniversitesi Tıp Fakültesi- Çocuk Hematoloji Ve Onkoloji Bilim Dalı

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-66 **Referans Numarası: 232**

RELAPS REFRAKTER FOLİKÜLER LENFOMADA CİLT TUTULUMUNUN BTK İNHİBİTÖRÜNE HIZLI CEVABI VE LİTERATÜR TARAMASI

Merve Kakcı[1], Berrak Çağla Şenol Arslan[1], Osman Can Öztürk[1], Ömer Şeker[1], Mehmet Ali Özcan[1]

[1]Dokuz Eylül Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı

■ Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

P-67 **Referans Numarası: 233**

JAK-2 GEN MUTASYONU SAPTANMAYAN ERİTROSİTOZLU BİR OLGUDA HFE GEN MUTASYONUNUN ERİTROSİTOZ İLE OLASI İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Yagut Allahverdizade[1], Bilal Yıldırım [1], Deniz Özmen[2], Buğse Güleç Zengin[2], Ahmet Emre Eşkazan[2]

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

■ Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları

P-68 **Referans Numarası: 236**

MÜPHEM ŞİKAYETLERLE BAŞVURAN ÇOCUK HASTADA AKUT ANEMİ SEBEBİ: PARVOVİRÜS B19 ENFEKSİYONU

Funda Tekkeşin[1], Esra Polat[2]

[1]Acıbadem Hastaneleri, Ataşehir Hastanesi, Pediatrik Hematoloji Ve Onkoloji Bölümü; [2]Linamed Klinik, Pediatrik Gastroenteroloji Bölümü

■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

P-69 **Referans Numarası: 244**

MULTİPLE MİYELOMA'DA EKSTRAMEDÜLLER TUTULUM: OLGU SUNUMU

Lidya Aden Çağlar[1], Beyzanur Durak[1], Melis Ayça Burniku Berber[1], Hatice Zeynep Ceylan[1], Farabi Fettahoğlu[2], Burcu Aslandere Darıcı[1], Yasemin Çınar[2], Figen Atalay[2], Elif Birtaş Ateşoğlu[2]

[1]Yeditepe Üniversitesi Hastanesi İç Hastalıkları Bölümü; [2]Yeditepe Üniversitesi Hastanesi Hematoloji Bölümü

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-70 **Referans Numarası: 246**

GÖZ TUTULUMU İLE MANTLE HÜCRELİ LENFOMA TANISI ALAN TAKİBİNDE YİNE GÖZ TUTULUMU İLE NÜKS EDEN OLGUDA İBRUTİNİB CEVABI

Berrak Çağla Şenol Arslan[1], Merve Kakcı[1], Mehmet Ali Özcan [1]

[1]Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı

■ Transfüzyon Tıbbı / Aferez / Hücre İşlenmesi

P-71 **Referans Numarası: 248**

CİDDİ SEYİRLİ TRANSFÜZYON REAKSİYONU OLGU SUNUMU; TRANSFÜZYON İLE İLİŞKİLİ DOLAŞIM YÜKLENMESİ

Merih Reis Aras[1], Jale Yıldız[1], Merih Kızıl Çakar[1], Hacer Berna Afacan Öztürk[1], Elife Gökçe[2], Murat Can[3], Ayşe Erkal[3], Fatma Nur Bodur Atilla[3], Ahmet Kürşad Güneş[1]

[1]Ankara Etlik Şehir Hastanesi Hematoloji Kliniği; [2]Ankara Etlik Şehir Hastanesi Hemovijilans Birimi; [3]Ankara Etlik Şehir Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği

■ Erişkin Akut Lösemiler

P-72 **Referans Numarası: 253**

BİLATERAL MASİF PULMONER EMBOLİ İLE PREZENTE OLAN AKUT PROMYELOSİTİK LÖSEMİ; VAKA SUNUMU

Beytullah Altınkaynak[1], Hüseyin Çiftlik[2]

[1]Kocaeli Şehir Hastanesi, Hematoloji; [2]Kocaeli Şehir Hastanesi, İç Hastalıkları

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-73 **Referans Numarası: 254**

UZUN SÜRELİ NÖTROPENİK BİR HASTADA DİFFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMA SONRASI GELİŞEN PLAZMABLASTİK LENFOMA: VAKA SUNUMU

Lidya Aden Çağlar[1], Melis Ayça Burniku Berber[1], Beyzanur Durak[1], Burcu Aslandere Darıcı[1], Hatice Zeynep Ceylan[1], Farabi Fettahoğlu[2], Yasemin Çınar[2], Elif Birtaş Ateşoğlu[2], Figen Atalay[2]

[1]Yeditepe Üniversitesi Hastanesi İç Hastalıkları Bölümü; [2]Yeditepe Üniversitesi Hastanesi Hematoloji Bölümü

■ Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar

P-74 **Referans Numarası: 259**

VANKOMİSİN'İ BÖBREK KORUYUCU DOZDA VERMEK GERÇEKTEN BÖBREK KORUYUCU MUDUR?: KLL TANILI İKİ HASTALIK VAKA SERİSİ

Cem Selim[1], Mustafa Zahid Kaya[2], Rafiye Çiftçiler[1]

[1]Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Erişkin Hematoloji Bilim Dalı; [2]Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hatalıkları Ana Bilim Dalı

■ Erişkin Akut Lösemiler

P-75 **Referans Numarası: 265**

ERİŞKİN AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİDE YENİ NESİL DİZLEME VE MULTİPARMETRİK AKIM SİTOMETRİ VERİLERİ

Atakan Turgutkaya[1], Dilara Akın[2], Ayşe Hilal Eroğlu Küçükdiler[1], Füruzan Kaçar Döğer[2], İbrahim Halil Erdoğdu[2], Ali Zahit Bolaman[1], İrfan Yavaşoğlu[1]

[1]Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Hematoloji Kliniği; [2]Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Patoloji Kliniği

■ Erişkin Akut Lösemiler

P-76 **Referans Numarası: 267**

TP53 MUTASYONLU AKUT MİYELOİD LÖSEMİYE GENEL BAKIŞ: TEK MERKEZ, GERÇEK YAŞAM VERİSİ

Selin Küçükyurt Kaya[1], Haktan Bağış Erdem[2], Hacer Berna Afacan Öztürk[1], Lale Aydın Kaynar[1], Jale Yıldız[1], Birgül Ay Karakuş[1], Murat Albayrak[1], Merih Kızıl Çakar[1], Zeynep Şahika Akı[1], Ahmet Kürşad Güneş[1]

[1]Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Ankara, Türkiye.; [2]Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Tıbbi Genetik Kliniği, Ankara, Türkiye.

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

P-77 **Referans Numarası: 269**

KEMİK İLİĞİ BİYOPSİSİ İŞLEMİNDE UYGULANAN PRİLOKAİN ENJEKSİYONUNA BAĞLI METHEMOGLOBİNEMİ GELİŞEN 2 VAKA ÖRNEĞİ

Cengiz Kaan Demir[1], Ahsen Karakaya[1], Meltem Kurt Yüksel[2]

[1]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Abd; [2]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bd

■ Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları

P-78 **Referans Numarası: 270**

BİR EĞİTİM HASTANESİ PEDİATRİK HEMATOLOJİ POLİKLİNİĞİNE ANEMİ TANISI İLE YÖNLENDİRİLEN HASTALAR: HER SEVK GEREKLİ Mİ?

Ayşe Şimşek[1], İlker Koçer[2], Ali İhsan Avşar[2], Ekrem Eren Doğan[3]

[1]Konya Şehir Hastanesi Çocuk Hematoloji Ve Onkoloji Kliniği; [2]Konya Şehir Hastanesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Kliniği; [3]Kto Karatay Üniversitesi Tıp Fakültesi

POSTER BİLDİRİLER

■ Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi

P-79 **Referans Numarası: 272**

HEPATİT E VİRÜS ENFEKSİYONU İLE GELİŞEN KEMİK İLİĞİ YETMEZLİĞİ VE ISRARCI TROMBOSİT DÜŞÜKLÜĞÜ

Hatice Zeynep Ceylan[1], Melis Ayça Burniku Berber[1], Burcu Aslandere Darıcı[1], Beyza Nur Durak[1], Elif Birtaş Ateşoğlu[1], Figen Atalay[1]

[1]Yeditepe Üniversitesi Hastanesi

■ Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar

P-80 **Referans Numarası: 485**

KRONİK LENFOSİTİK LÖSEMİ TANISI OLAN HASTALARDA İBRUTİNİB KULLANIMI, TEK MERKEZ DENEYİMİ

Burcu - Aslandere Darıcı[1], Melis Ayça Burniku Berber[1], Beyzanur - Durak[1], Lidya Aden Çağlar[1], Şenay Açıkel[1], Farabi Cengizhan Fettahoğlu[2], Yasemin - Çınar[2], Elif - Birtaş Ateşoğlu[3], Figen - Atalay[3]

[1]Yeditepe Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı; [2]Yeditepe Üniversitesi Koşuyolu İhtisas Hastanesi; [3]Yeditepe Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı

■ Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi

P-81 **Referans Numarası: 275**

MAY THURNER SENDROMU TANISI ALAN DOWN SENDROMLU AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİ HASTASI

Çetin Timur[1], Nevin Yalman[1], Melih Topçuoğlu[1], Fatma Tülin Şimşek[1]

[1]Yeditepe Tıp Fakültesi

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

P-82 **Referans Numarası: 277**

HLH SENDROMU MU? HLH HASTALIĞI MI?

Ali İhsan Avşar[2], Ayşe Şimşek[1], İlker Koçer[2]

[1]Konya Şehir Hastanesi Çocuk Hematoloji Ve Onkoloji Kliniği; [2]Konya Şehir Hastanesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıları Kliniği

■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

P-83 **Referans Numarası: 278**

ÇİÇEK ŞEKİLLİ NUKLEUS GÖRÜNÜMLÜ PLAZMA HÜCRELERİ: OLGU SUNUMU

Atakan Turgutkaya[1], Ayşe Hilal Eroğlu Küçükdiler[1], Ali Zahit Bolaman[1], İrfan Yavaşoğlu[1]

[1]Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı

■ Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

P-84 **Referans Numarası: 283**

SOLİD ORGAN TÜMÖRÜ HASTALARINA UYGULANAN YÜKSEK DOZ KEMOTERAPİ EŞLİĞİNDE OTOLOG HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİNİN TEK MERKEZ SONUÇLARI

Ünal Ataş[1], Ayşe Tan Doğruel[2], Orhan Kemal Yücel[3], Utku Iltar[3], Sema Sezgin Göksu[2], Ozan Salim[3], Levent Ündar[3]

[1]Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi, İç Hastalıkları, Hematoloji Departmanı, Antalya/türkiye; [2]Akdeniz Üniversitesi, Tıp Fakültesi Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Antalya/türkiye; [3]Akdeniz Üniversitesi, Tıp Fakültesi Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Antalya/türkiye

■ Kemik İliği Yetersizliği ve Myelodisplastik Sendromlar

P-85 **Referans Numarası: 285**

BİR OLGU SUNUMU: PARVOVİRÜS B19 İLİŞKİLİ EDİNİLMİŞ SAF ERİTROİD APLAZİ

Selin İldemir Ekizoğlu[1], Fazıl Çağrı Hunutlu[2], Tuba Ersal[2], Vildan Özkocaman[2], Fahir Özkalemkaş[2]

[1]Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları A.b.d, Bursa, Türkiye; [2]Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji B.d, Bursa, Türkiye

■ Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları

P-86 **Referans Numarası: 286**

NADİR HEMOSTAZ BOZUKLUĞU FAKTÖR V-VIII KOMBİNE EKSİKLİĞİ : 6 VAKA

Murat Yıldırım[1], Esat Artan[2], Selim Sayın[1], Duygu Gül[1], Burak Duludağ[1], Haydar Zengin[1], Esen Coşkun[1], Meltem Aylı[1]

[1]Gülhane Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Ankara; [2]Gülhane Tıp Fakültesi

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-87 **Referans Numarası: 290**

NADİR BİR HASTALIK: PRİMER KEMİK LENFOMASI OLGU SUNUMU

Cem Selim[1], Shabnam Shahab[2], Rafiye Çiftçiler[1]

[1]Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Erişkin Hematoloji Bilim Dalı; [2]Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-88 **Referans Numarası: 291**

PERİFERİK YAYMADAN MYCOZİS FUNGOİDES'E

İlknur Nizam Özen[1], Fatma Aykaş[1], Firdevs Pelin Eskin[1], Volkan Karakuş[1], Erdal Kurtoğlu[1]

[1]Antalya Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Kliniği

■ Erişkin Akut Lösemiler

P-89 **Referans Numarası: 293**

OLGU SUNUMU: DİSSEMİNE İNTRAVASKÜLER KOAGULOPATİ İLE BAŞVURAN FLT3 (+) AKUT MİYELOİD LÖSEMİ

Mısra Arslan[1], Yasemin Özgür[2], İstemi Serin[2], Mesut Ayer[2]

[1]Başakşehir Çam Ve Sakura Şehir Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği; [2]Başakşehir Çam Ve Sakura Şehir Hastanesi, Hematoloji Kliniği

■ Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

P-90 **Referans Numarası: 294**

PERİKARDİYAL EFÜZYONUN NADİR BİR NEDENİ OLARAK KRONİK MİYELOMONOSİTİK LÖSEMİ (KMML): BİR OLGU SUNUMU

Onur Ozan Arslan[1], Ajda Güneş[1,2], Nur Akad Soyer[1,2], Fahri Şahin[1,2], Derya Demir[3], Mustafa Harman[4], Sanem Nalbantgil[5], Güray Saydam[1,2]

[1]Ege Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı; [2]Ege Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı ;; [3]Ege Üniversitesi Patoloji Anabilim Dalı ;; [4]Ege Üniversitesi Radyoloji Anabilim Dalı ;; [5]Ege Üniversitesi Kardiyoloji Anabilim Dalı

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-91 **Referans Numarası: 297**

İMMUN TROMBOSİTOPENİ SONRASI GELİŞEN ALK (+) ANAPLASTİK BÜYÜK HÜCRELİ LENFOMA

Melike Karagöz Karaduman[1], Bekir Burak İskefiyeli[1], Buğra Bostan[2], Nazlı Şenel[2], Samet Yaman[3], Abdulkerim Yıldız[3]

[1]Hitit Üniversitesi, Erol Olçok Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Bölümü, Çorum, Türkiye; [2]Hitit Universitesi Tip Fakultesi, Çorum, Türkiye; [3]Hitit Üniversitesi, Erol Olçok Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Bölümü, Çorum, Türkiye

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-92 **Referans Numarası: 307**

PRİMER SANTRAL SİNİR SİSTEMİ LENFOMASI TANILI HASTALARIN RETROSPEKTİF ANALİZİ

Yüksel Aslı Öztürkmen[1], Elif Aksoy[1], Emine Gültürk[1], Fehmi Hindilerden[1]

[1]Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Tıp Fakultesi Bakırköy Sadi Konuk Suam Hematoloji Kliniği

■ Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar

P-93 **Referans Numarası: 308**

KLL TEDAVİSİNDE İBRUTİNİB'İN ETKİNLİK VE GÜVENİLİRLİĞİNİN RESTROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ

Yüksel Aslı Öztürkmen[1], Elif Aksoy[1], Eren Arslan Davulcu[1], Emine Gültürk[1], Fehmi Hindilerden[1]

[1]Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Tıp Fakultesi Bakırköy Sadi Konuk Suam Hematoloji Kliniği

POSTER BİLDİRİLER

■ Kemik İliği Yetersizliği ve Myelodisplastik Sendromlar

P-94 **Referans Numarası: 310**

NON-HODGKİN LENFOMA TANILI, İKİ OKİT SONRASINDA MDS GELİŞEN OLGU

Fatma Esen Karakuş[1]
[1]Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Kemik İliği Nakli Ünitesi

■ Erişkin Akut Lösemiler

P-95 **Referans Numarası: 311**

REFRAKTER AML'DE GEMTUZUMAB OZAGAMİSİN TEK AJAN DENEYİMİ

Zehra Akşit Bozkına[1], Ajda Güneş[1], Derya Demir[2], Nazan Özsan[2], Emin Karaca[3], Nur Soyer[1], Fahri Şahin[1], Filiz Vural[1], Mahmut Tobü[1], Güray Saydam[1]
[1]Ege Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı; [2]Ege Üniversitesi Patoloji Anabilim Dalı; [3]Ege Üniversitesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

■ Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

P-96 **Referans Numarası: 312**

AKCİĞERDE MANTAR ENFEKSİYONU OLAN RELAPS LÖSEMİ HASTASINDA GRANÜLOSİT SÜSPANSİYONU İLE BAŞARILI HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ

Arzu Akyay[1], Yurday Öncül[1], Bengü Macit[1]
[1]İnönü Üniversitesi, Turgut Özal Tıp Merkezi

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-97 **Referans Numarası: 313**

FOLİKÜLER LENFOMA, AKCİĞER ADENOKANSERİ, TİROİD PAPİLLER VE MEDÜLLER KANSER BİRLİKTELİĞİ

Zehra Akşit Bozkına[1], Nazan Özsan[2], Yeşim Ertan[2], Mine Hekimgil[2], Aziz Murat Argon[3], Filiz Vural[1]
[1]Ege Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı; [2]Ege Üniversitesi Patoloji Anabilim Dalı; [3]Ege Üniversitesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı

■ Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar

P-98 **Referans Numarası: 320**

SAFRA KESESİ VE MSS TUTULUMLU RİCHTER TRANSFORMASYONLU KLL VAKASI

Nıgar Rustamlı[1], Nurgül Özgür Yurttaş[2], Aslıhan Sezgin[2], Hasan Sami Göksoy[2]
[1]İstanbul Üniversitesi – Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı; [2]İstanbul Yeniyüzyıl Üniversitesi, Gaziosmanpaşa Hastanesi

■ Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi

P-99 **Referans Numarası: 326**

REFRAKTER KRONİK İTP' DE DANAZOL TEDAVİSİ

Süleyman Arslan[1], Emin Kaya[1], İrfan Kuku[1], Mehmet Ali Erkurt[1], İlhami Berber[1], Ahmet Kaya [1]
[1]İnönü Üniversitesi, Turgut Özal Tıp Merkezi, Erişkin Hematoloji Kliniği

■ Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi

P-100 **Referans Numarası: 328**

ÇOK AĞIR APLASTİK ANEMİ TEDAVİSİNDE LENFOGLOBULİN DENEYİMİ: OLGU SUNUMU

Elif Aksoy[1], Yüksel Aslı Öztürkmen[1], Fehmi Hindilerden[1]
[1]Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği

■ Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

P-101 **Referans Numarası: 329**

APLASTİK ANEMİ NEDENİYLE ALLOJENİK HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ YAPILAN HASTADA KUTANÖZ İNVAZİV MİKOTİK ENFEKSİYON; OLGU SUNUMU

Didem Koca[1], Yılmaz Usluoğlu[1], Ajda Güneş[2], Güray Saydam[2], Banu Yaman[3], Boratay Erin Demirel[4], İrem Nur Şahin[5]
[1]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye; [2]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye; [3]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye; [4]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye; [5]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

■ Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi

P-102 **Referans Numarası: 330**

RİTUKSİMABA 2. KEZ YANIT ALINAN KRONİK REFRAKTER İTP: OLGU SUNUMU

Elif Aksoy[1], Yüksel Aslı Öztürkmen[1], Fehmi Hindilerden[1]
[1]Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-103 **Referans Numarası: 332**

BEYİN TÖMÖRÜ İLE KARIŞAN İNSİDENTAL AKCİĞERDE KİTLE İLE TANI ALAN BİNG NEEL SENDROMU VAKASI

Farabi Cengizhan Fettahoğlu[1], Melis Ayça Burniku[1], Beyzanur Durak[1], Burcu Arslandere[1], Hatice Zeynep Ceylan[1], Lidya Aden Çağlar[1], Yasemin Çınar[1], Elif Birtaş Ateşoğlu[1], Figen Atalay[1]
[1]Yeditepe Üniversitesi Koşuyolu Hastanesi

■ Hematolojik Malignitelerde Sitogenetik ve Moleküler Biyoloji / İmmunofenotipleme

P-104 **Referans Numarası: 337**

LENFOMADA YANLIŞ EŞLEŞME TAMİR GEN MUTASYONLARININ İNCELENMESİ

Sema Yılmaz[1], Selime Aydoğdu[2], Mehmet Azizoğlu[1], Funda Tekkeşin[2]
[1]Kocaeli Şehir Hastanesi, Çocuk Hematoloji Ve Onkoloji; [2]Ümraniye Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Hematoloji Ve Onkoloji

■ Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları

P-105 **Referans Numarası: 338**

CİDDİ EDİNSEL HEMOFİLİ A OLGU SUNUMU

Ahmet Mert Yanık[1], Özlem Candan[1], Derya Demirtaş[1], Seçil Salim[1], Arda Bayar[1], Fatma Temiz[1], Hatice Gizem Günhan[1], Fatma Arıkan[1], Meral Mengüç[1], Tayfur Toptaş[1], Asu Fergün Yılmaz[1], Işık Atagündüz[1], Ayşe Tülin Tuğlular[1]
[1]Marmara Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı

■ Erişkin Akut Lösemiler

P-106 **Referans Numarası: 339**

PHİLADELPHİA KROMOZOMU POZİTİF KARIŞIK FENOTİPLİ AKUT LÖSEMİ (MPAL): BİR OLGU SUNUMU

Yasemin Özgür[1], Zeki Burak Yanaşma[1], Ayça Çınar[2], Alpay Düşgün[1], İstemi Serin[1], Mesut Ayer[1]
[1]Başakşehir Çam Ve Sakura Şehir Hematoloji Kliniği; [2]Bağcılar Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği

■ Erişkin Akut Lösemiler

P-107 **Referans Numarası: 340**

AKUT MİYELOİD LÖSEMİ (AML) TAKİBİNDE GELİŞEN TÜBERKÜLOZ ENFEKSİYONU: BİR OLGU SUNUMU

Tansu Kardaş[1], Yasemin Özgür[2], Alpay Düşgün[1], İstemi Serin[1], Mesut Ayer[1]
[1]Başakşehir Çam Ve Sakura Şehir Hematoloji Kliniği; [2]Bağcılar Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği

POSTER BİLDİRİLER

■ Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar

P-108 **Referans Numarası: 342**

TEDAVİ DİRENÇLİ KLL VAKASINDA ALLOJENİK KÖK HÜCRE NAKLİ

Selin Kır[1], Güray Saydam[1], Mine Hekimgil[2], Emin Karaca[3]
[1]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı; [2]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Bilim Dalı; [3]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Bilim Dalı

■ Erişkin Akut Lösemiler

P-109 **Referans Numarası: 343**

LU-177-DOTA RADYONÜKLİD TEDAVİSİ SONRASI TEDAVİ İLİŞKİLİ AKUT MİYELOİD LÖSEMİ: KOMPLEKS BİR DURUM

Damla Yıldız[1], İsa Yalçınkaya[2], Murat Filiz[2], Nurcan Özbakış Kaygusuz[2], Yasemin Özgür[2], İstemi Serin[2], Mesut Ayer[2]
[1]İstanbul Bağcılar Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği; [2]İstanbul Başakşehir Çam Ve Sakura Şehir Hastanesi, Hematoloji Kliniği

■ Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları

P-110 **Referans Numarası: 346**

ERİŞKİN YAŞTA LİGNÖZ GİNGİVİTİS: PLAZMİNOJEN GEN VARYANTI İLİŞKİLİ DOĞUMSAL TİP 1 PLAZMİNOJEN EKSİKLİĞİNİN NADİR KLİNİK BULGUSU

Elif Sakcı[1], Yunus Çatma[1], Ayça Dilruba Aslanger[2], Kıvanç Bektaş-kayhan[3], Sevgi Kalayoğlu-beşışık[1]
[1]İstanbul Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı; [2]İstanbul Tıp Fakültesi Genetik Bilim Dalı; [3]İstanbul Tıp Fakültesi Diş Hekimliği Fakültesi

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

P-111 **Referans Numarası: 348**

YENİ TANI HEMATOLOJİK MALİGNİTELİ HASTALARDA VİTAMİN B12 DÜZEYİ İLE İNFLAMATUAR BELİRTEÇLER VE PROGNOZ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Mine Miskioğlu[1], Mustafa Şahin[2], Ceren Ezel[2], Seren Karakaya[2], Beyhan Özyurt[3], İsmet Aydoğdu[1]
[1]Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ad, Hematoloji Bd; [2]Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ad; [3]Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Ad

■ Erişkin Akut Lösemiler

P-112 **Referans Numarası: 354**

NADİR OLGU: BİFENOTİPİK AKUT LÖSEMİ

Hatice Ayağ[1], Müzeyyen Aslaner Ak[1], Birsen Sahip Yesiralioğlu [1], Şehmus Ertop[1], Mehmet Araslı [2]
[1]Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Hematoloji Anabilim Dalı; [2]Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi İmmünoloji Anabilim Dalı

■ Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları

P-113 **Referans Numarası: 358**

YENİ TANI OTOİMMÜN HEMOLİTİK ANEMİLİ HASTALARDA KORTİKOSTEROİD BAĞIMLI LÖKOSİTOZUN PROGNOZ ÜZERİNE ETKİSİ

Ahmet Ceylan[1], Merve Pamukçuoğlu[1], Funda Ceran[1], Gülsüm Özet[1], Simten Dağdaş[1]
[1]Ankara Şehir Hastanesi - Hematoloji Bilim Dalı

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-114 **Referans Numarası: 364**

TANISI AYRIŞTIRILAMAYAN LENFOMADA PLAZMA HÜCRE FAGOSİTOZU: OLGU SUNUMU

Ayşe Hilal Eroğlu Küçükdiler[1], Atakan Turgutkaya[1], Ali Zahit Bolaman[1], İrfan Yavaşoğlu[1]
[1]Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Hastanesi, Hematoloji Bd

■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

P-115 **Referans Numarası: 367**

MULTİPLE MYELOM'DA AKIŞ SİTOMETRİK MİNİMAL KALINTI HASTALIK SONUÇLARI İLE İMMÜNELEKTROFOREZ SONUÇLARININ KORELASYONUNU: PİLOT ÇALIŞMA

Ayşe Hilal Eroğlu Küçükdiler[1], Atakan Turgutkaya[1], Ali Zahit Bolaman[1], İrfan Yavaşoğlu[1]
[1]Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Hastanesi, Hematoloji Bd

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-116 **Referans Numarası: 379**

OBİ-BENDA-LEN KOMBİNASYONU RELAPS REFRAKTER B HÜCRELİ LENFOMA HASTALARI İÇİN YENİ BİR TEDAVİ SEÇENEĞİ Mİ?

Denis Sabriye Bozer[1], Ajda Güneş[1], Derya Demir[2], Nur Akad Soyer[1], Filiz Vural[1], Fahri Şahin[1], Güray Saydam[1]
[1]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bd; [2]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Bd

■ Hematolojik Malignitelerde Sitogenetik ve Moleküler Biyoloji / İmmunofenotipleme

P-117 **Referans Numarası: 381**

ERİŞKİN T-AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİ HASTALARININ KLİNİK VE İMMÜNOFENOTİPİK ÖZELLİKLERİ: TEK MERKEZ SONUÇLARI

Elif Yücesu[1], Aliye Serpil Sarıfakıoğulları[1], Ferda Can[1], Sevilay Sezer[2], Özge Kösemehmetoğlu[1], Tekin Güney[1,3], Sema Akıncı[1,4], İmdat Dilek[1,4], Şule Mine Bakanay[1,4]
[1]Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Hematoloji Kliniği; [2]Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Tıbbi Biyokimya Kliniği Akım Sitometri Laboratuvarı; [3]Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı; [4]Ankara Yıldırım Beyazıt Ünv. Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı

■ Erişkin Akut Lösemiler

P-118 **Referans Numarası: 383**

RELAPS VE REFRAKTER B-ALL TEDAVİSİNDE INOTUZUMAB VE BLİNATUMOMAB'IN ETKİNLİĞİ VE YAN ETKİLERİ: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Fatma Temiz[1], Arda Bayar[1], Özlem Candan[1], Ahmet Mert Yanık[1], Derya Demirtaş[1], Seçil Salim[1], Hatice Gizem Günhan[1], Fatma Arıkan[1], Meral Uluköylü Mengüç[1], Asu Fergün Yılmaz[1], Tayfur Toptaş[1], Ayşe Tulin Tuğlular[1], Işık Kaygusuz Atagündüz[1]
[1]Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı

■ Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi

P-119 **Referans Numarası: 384**

BRUCELLA ENFEKSİYONU İLİŞKİLİ İMMUN TROMBOSİTOPENİ OLGUSU

Hasan Mücahit Özbaş[1], Elif Demir[1], Hüseyin Öztürk[2], Bengisu Ulu Karasu[1]
[1]Giresun Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı; [2]Giresun Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları Ve Klinik Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı

■ Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları

P-120 **Referans Numarası: 385**

DERİN VEN TROMBOZU İLE BAŞVURAN HASTADA YENİ SAPTANAN HEREDİTER FAKTÖR V EKSİKLİĞİ: NADİR BİR OLGU

Songül Beskisiz Dönen[1], Vehbi Demircan[1], Abdullah Karakuş[1], Orhan Ayyıldız[1]
[1]Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı

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

P-121 **Referans Numarası: 388**

MULTİPLE MYELOMDA LENALİDOMİD İDAME TEDAVİSİ ALTINDA GELİŞEN HEMOFAGOSİTİK LENFOHİSTİYOSİTOZDA BİRİNCİ BASAMAK TEDAVİ OLARAK RUKSOLİTİNİB: BİR OLGU SUNUMU VE LİTERATÜR TARAMASI

Firdevs Pelin Eskin[1], Püsem Patır[1], Erdal Kurtoğlu[1]
[1]S.b.ü. Antalya Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Antalya, Türkiye

POSTER BİLDİRİLER

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-122 **Referans Numarası: 389**

NÜKS HODGKİN LENFOMANIN GÖĞÜS DUVARINA İNVAZYONUNA BAĞLI TEK TARAFLI MEME BÜYÜMESİ

Esen Coşkun[1], Bülent Karakaya[2], Batuhan Erdoğdu[2]
[1]Gülhane Eğitim Ve Araştırma Hastanesi; [2]Gülhane Eğitim Ve Araştırma Hastanesi

■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

P-123 **Referans Numarası: 391**

MULTİPLE MİYELOM - GAUCHER HASTALIĞI BİRLİKTELİĞİ : PİLOT ÇALIŞMA

İzel Özgören[1], Ayşe Hilal Eroğlu Küçükdiler [2], Atakan Turgutkaya[2], Ali Zahit Bolaman [2], İrfan Yavaşoğlu [2]
[1]Aydın Adnan Menderes Üniversitesi İç Hastalıkları Kliniği; [2]Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Hematoloji Kliniği

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-124 **Referans Numarası: 394**

TİROİD BİYOPSİSİ İLE TANI ALAN DBBHL' YA TRANSFORME EKSTRANODAL MARJİNAL ZON LENFOMA

Narmın Naghızada[1], Özlem Candan[1], Asu Fergün Yılmaz[1]
[1]Marmara Üniversitesi; [2]Marmara Üniversitesi

■ Erişkin Akut Lösemiler

P-125 **Referans Numarası: 395**

GRANÜLOSİT SÜSPANSİYONU: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Seda Yılmaz[1], Abdulkadir Baştürk[1], Salih Cırık[1]
[1]Konya Şehir Hastanesi, Erişkin Hematoloji Kliniği, Konya, Türkiye

■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

P-126 **Referans Numarası: 399**

KARDİYAK AMİLOİDOZDA ANİ ÖLÜMDE INTRAKARDİYAK DEFİBRİLATÖR ETKİSİ: OLGU SUNUMU

Kıvanç Koruk[1], Simge Erdem[1], Sevgi Beşışık Kalayoğlu[1], Ekrem Bilal Karaayaz[3], Alparslan Çakmak[2]
[1]İstanbul Tıp Fakültesi,hematoloji Bilimdalı; [2]İstanbul Tıp Fakültesi,iç Hastalık Anabilimdalı; [3]İstanbul Tıp Fakültesi,kardiyoloji Bilimdalı

■ Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi

P-127 **Referans Numarası: 401**

BAŞARIYLA TEDAVİ EDİLEN PEDİATRİK AKKİZ TROMBOTİK TROMBOSİTOPENİK PURPURA HASTAMIZ: VAKA SUNUMU

Neslihan Çalışkan[1], Aslı Turgutoğlu Yılmaz[1], Berkin Berk Akbeyaz[1], Yılmaz Ay[1]
[1]Kartal Dr Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi Çocuk Hematoloji Ve Onkoloji Kliniği

■ Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar

P-128 **Referans Numarası: 405**

EVANS SENDROMU İLE PREZENTE OLAN FOLİKÜLER T HELPER HÜCRELİ LENFOMA

Parvana Hasanova[1], Özlem Candan [2], Tayfur Toptaş[3]
[1]Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim Ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı; [2]Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Anabilim Dalı; [3]Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Anabilim Dalı

■ Erişkin Akut Lösemiler

P-129 **Referans Numarası: 407**

FLT3-ITD POZİTİF AML HASTASINDA BİRLEŞİK TEDAVİ: QUİZARTİNİB, VENETOKLAKS VE DESİTABİN

Beyzanur Durak[1], Lidya Aden Çağlar[1], Burcu Aslandere Darıcı1[1], Melis Ayça Burniku Berber[1], Zeynep Ceylan[1], Şenay Açıkel[1], Taner Tan[2], Sinem Civriz Bozdağ[2], Farabi Cengizhan Fettahoğlu[3], Yasemin Çınar[3], Figen Atalay[4], Elif Birtaş Ateşoğlu[4]
[1]Yeditepe Üniversitesi Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı; [2]Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kanbilim Dalı; [3]Yeditepe Üniversitesi Hastanesi, Koşuyolu İhtisas Hastanesi; [4]Yeditepe Üniversitesi Hastanesi, Kanbilim Dalı

■ Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları

P-130 **Referans Numarası: 410**

OTOİMMÜNİTEYİ TETİKLEYİCİ BİR FAKTÖR OLARAK GEBELİK: ITP VE OIHA'NIN ARDIŞIK GEBELİKLERDE GELİŞİMİ ÜZERİNE BİR OLGU SUNUMU

Beyzanur Durak[1], Zeynep İpek Gezer[2], Lidya Aden Çağlar[1], Burcu Aslandere Darıcı[1], Melis Ayça Burniku Berber[1], Zeynep Ceylan[1], Şenay Açıkel[1], Farabi Cengizhan Fettahoğlu[3], Yasemin Çınar[3], Elif Birtaş Ateşoğlu[4], Figen Atalay[4]
[1]Yeditepe Üniversitesi Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı; [2]Şişli Hamidiye Etfal Eğitim Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı; [3]Yeditepe Üniversitesi Hastanesi, Koşuyolu İhtisas Hastanesi; [4]Yeditepe Üniversitesi Hastanesi, Hematoloji Bilim Dalı

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-131 **Referans Numarası: 412**

BİR HASTA, KOMPLEKS SİTOGENETİK ANOMALİLER, 3 FARKLI HASTALIK SUNUMU

Bahar Sevgili[1], Ajda Güneş[1], Derya Demir[2], Emin Karaca[3], Güray Saydam[1], Nur Soyer[1]
[1]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Hematoloji Bilim Dalı; [2]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı; [3]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-132 **Referans Numarası: 413**

ATİPİK LOKALİZASYONLU NK/T HÜCRELİ LENFOMA OLGUSU

Sakhavat Huseynov[1], Nurgül Özgür Yurttaş[2], Aslıhan Sezgin[2], Hasan Sami Göksoy[2]
[1]Şişli Kolan International Hospital; [2]Yeni Yüzyıl Üniversitesi Özel Gaziosmanpaşa Hastanesi

■ Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları

P-133 **Referans Numarası: 414**

PAROKSİSMAL SOĞUK HEMOGLOBİNÜRİSİ OLGUSU

Merve Nur Subaşı[1], Dilek Keskin[2], Ömür Tabak[1]
[1]Kanuni Sultan Süleyman Eğitim Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Abd.; [2]Kanuni Sultan Süleyman Eğitim Araştırma Hastanesi, Hematoloji Bd.

■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

P-134 **Referans Numarası: 416**

TEDAVİ REFRAKTER EKSTRAMEDÜLLER TUTULUM İLE SEYREDEN MULTİPLE MYELOM OLGUSU

Sevde Yazıcı Şahin[1], Hazal Şahin[1], Ayfer Gedük[1], Esra Terzi Demirsoy[1], Özgür Mehtap[1], Pınar Tarkun [1], Abdullah Hacıhanifioğlu[1]
[1]Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı

■ Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar

P-135 **Referans Numarası: 417**

KRONİK LENFOSİTİK LÖSEMİ VE MANTLE HÜCRELİ LENFOMA TANILI HASTA

Öykü Arslan[1], Yusuf Ulusoy[1], Mesut Ayer[1]
[1]Başakşehir Çam Ve Sakura Şehir Hastanesi

POSTER BİLDİRİLER

■ İnfeksiyon ve Destek Tedaviler

P-136 **Referans Numarası: 419**

80 YAŞ VE ÜZERİ AKUT MYELOİD LÖSEMİ TANILI HASTALARINDA POLİFARMASİ VE ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Ahmet Yiğitbaşı[1], Elif G Ümit[1], Hakkı Onur Kırkızlar[1], Tuğcan Alp Kırkızlar[1], Ahmet Muzaffer Demir[1]
[1]Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bd

■ Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları

P-137 **Referans Numarası: 421**

ÇOCUKLUK ÇAĞI OTOİMMUN HEMOLİTİK ANEMİ DENEYİMİ

Cihan Önder[1], Ayşe Gadashova[1], Vehbi Kaan Güllü[1], Nihal Karadas[1], Deniz Yılmaz Karapınar[1]
[1]Ege Üniversitesi

■ Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

P-138 **Referans Numarası: 423**

TROMBOSİTOPENİ İLE PREZENTE OLAN RUNX1 MUTASYONLU BİR KMML OLGUSU

Betül Kübra Tüzün[1], Ajda Güneş[1], Derya Demir[2], Nazan Özsan[2], Emin Karaca[3], Fahri Şahin[1], Güray Saydam[1], Nur Soyer[1]
[1]Ege Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı; [2]Ege Üniversitesi Patoloji Ana Bilim Dalı; [3]Ege Üniversitesi Tıbbi Genetik Ana Bilim Dalı

■ Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları

P-139 **Referans Numarası: 424**

ERİŞKİNLİKTE TANI ALAN HEREDİTER HBF YÜKSEKLİĞİ: BİR OLGU SUNUMU

Hasan Mutlu[1], Dilek Keskin[2]
[1]Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Eğitim Ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları A.b.d; [2]Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Hematoloji B.d

■ Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

P-140 **Referans Numarası: 425**

ALLOJENİK NAKİL SONRASI KRONİK GVHD'DE NADİR BİR GÖRÜNÜM: BÖBREK TUTULUMU VE TROMBOTİK MİKROANJİYOPATİ BİRLİKTELİĞİ

Taner Tan[1], Ahmet Umur Topçu[1], Sinem Civriz Bozdağ[1], Dilek Ertoy Baydar[1]
[1]Koç Üniversitesi Hastanesi

■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

P-141 **Referans Numarası: 427**

BAĞIŞIKLIĞI TAM HASTADA EŞ ZAMANLI MULTİPL MİYELOM VE KAPOSİ SARKOMU

Ulviyya Hasanzade[1], Yunus Çatma[1], Simge Erdem[1], Dilek Deniz[2], Nur Rana Karakaya[2], Ali Yılmaz Altay[3], Gülçin Yeğen[3], Sevgi Kalayoğlu Beşişık[1]
[1]İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı; [2]İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı; [3]İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı

■ Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

P-142 **Referans Numarası: 428**

OTOLOG HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ YAPILAN HODGKİN LENFOMA TANILI OLGUDA NADİR BİR KOMPLİKASYON: PARVOVİRÜS B19 ENFEKSİYONU İLİŞKİLİ GUİLLAİN-BARRE BENZERİ SENDROM VE APLAZİ

Tuğba Usta[1], Mustafa Murat Özbalak[1], Elif Sakci[1], Ulviyya Hasanzade[1], Muhammed Şenkal[2], Meliha Nalçacı[1], İpek Yönal Hindilerden[1]
[1]İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul; [2]İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul

■ İnfeksiyon ve Destek Tedaviler

P-143 **Referans Numarası: 429**

YAYGIN DEĞİŞKEN İMMÜN YETERSİZLİK OLGUSUNDA PROGRESİF MULTİFOKAL LÖKOENSEFALOPATİ

Dilek Keskin[1], Doğa Uğurlar[2], Arzu Algün Gedik[3], Murat Akarsu[4]
[1]Sbü Kanuni Sultan Süleyman Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Bd.; [2]Sbü İstanbul Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Beyin Cerrahisi Bd.; [3]Sbü İstanbul Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Abd.; [4]Sbü Kanuni Sultan Süleyman Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Abd.

■ Erişkin Akut Lösemiler

P-144 **Referans Numarası: 432**

AKUT LÖSEMİ TANISIYLA KEMOTERAPİ ALAN HASTALARDA ANOREKTAL HASTALIKLAR: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Gülçin Çelebi[1], Ajda Güneş[2], Fahri Şahin[2], Güray Saydam[2], Mahmut Töbü[2], Mine Hekimgil[3], Filiz Vural[2], Nur Akad Soyer[2]
[1]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Bilim Dalı; [2]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı; [3]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Bilim Dalı

■ İnfeksiyon ve Destek Tedaviler

P-145 **Referans Numarası: 433**

İMMÜN YETERSİZLİK OLGUSUNDA JC VİRÜS İLİŞKİLİ PROGRESİF MULTİFOKAL LÖKOENSEFALOPATİ KLİNİK YÖNETİMİ

Tuba Özkan Tekin[1], Tuğrul Elverdi[1], Uğur Uygunoğlu[2], Ayça Kıykım[3], Sinem Nihal Esatoğlu[4], Rıdvan Karaali[5], Muhlis Cem Ar[1]
[1]İstanbul Üniversitesi-cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları-hematoloji Bilim Dalı; [2]İstanbul Üniversitesi-cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroloji Ana Bilim Dalı; [3]İstanbul Üniversitesi-cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı; [4]İstanbul Üniversitesi-cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları-romatoloji Bilim Dalı; [5]İstanbul Üniversitesi-cerrahpaşa. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları Ve Klinik Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı

■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

P-146 **Referans Numarası: 434**

İBRUTİNİB İLE WALDENSTROM MAKROGLOBİNEMİSİ TEDAVİSİ

Ali Yılmazer[1], Denis Çetin[1], Zehra Akşit Bozkına[1], Selin Kır[1], Nigar Abdullayeva[1], Damla Çağla Patır[1], Betül Kübra Tüzün[1], Denis Bozer[1], Bahar Sevgili[1], Ajda Güneş[1], Nur Akad Soyer[1], Fahri Şahin[1], Filiz Vural[1], Mahmut Töbü[1], Ayhan Dönmez[1], Güray Saydam[1], Mine Hekimgil[2], Aziz Murat Argon[3]
[1]Ege Üniversitesi Hastanesi Erişkin Hematoloji Bilim Dalı; [2]Ege Üniversitesi Hastanesi Patoloji Ana Bilim Dalı; [3]Ege Üniversitesi Hastanesi Nükleer Tıp Ana Bilim Dalı

■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

P-147 **Referans Numarası: 435**

NADİR BİR MYELOM BULGUSU: HİSTİOSİTLERDE IMMUNGLOBULİN DEPO BİRİKİMİ

Sinan Mersin[1], Resmiye Irmak Yüzügüldü[2]
[1]Muğla Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Dahiliye Abd, Hematoloji Bd; [2]Muğla Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Patoloji Abd

■ Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

P-148 **Referans Numarası: 441**

BEYİNDE ASPERGİLLUS APSESİ OLAN FEBRİL NÖTROPENİK HASTADA GRANÜLOSİT SÜSPANSİYONLARI İLE BAŞARILI HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ

Arzu Akyay[1], Yurday Öncül[1], Bengü Macit[1]
[1]İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Turgut Özal Tıp Merkezi

■ Erişkin Akut Lösemiler

P-149 **Referans Numarası: 442**

AKUT MYELOİD LÖSEMİ HASTALARINDA POTANSİYEL BİR BELİRTEÇ: TROMBOSİT İYİLEŞME ZAMANININ MORFOLOJİK REMİSYON VE PROGNOZ ÜZERİNE ÖNGÖRÜCÜ ETKİSİ

Emine Merve Savaş[1], Ufuk Gördük[1], Selin Küçükyurt Kaya[1], Lale Aydın Kaynar[1], Ahmet Kürşad Güneş [1]
[1]Etlik Şehir Hastanesi Erişkin Hematoloji Kliniği

POSTER BİLDİRİLER

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-150 **Referans Numarası: 445**

PRİMER KUTANÖZ FOLİKÜLER MERKEZLİ LENFOMA OLGUSU; MULTİFOKAL TUTULUM, AGRESİF GÖRÜNÜM, İYİ PROGNOZ

Fatma Geçgel Arıkan[1], Meral Uluköylü Mengüç[1], Ahmet Mert Yanık[1], Derya Demirtaş[1], Özlem Candan[1], Asu Fergün Yılmaz[1], Ayşe Tülin Tuğlular[1], Işık Atagündüz[1], Tayfur Toptaş[1]

[1]Marmara Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı

■ Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

P-151 **Referans Numarası: 447**

DİRENÇLİ BİR HEMORAJİK SİSTİK VAKASI

Tuğba Şen[1], Özlem Kılıç[1], Gülçin Miyase Sönmez[1], Güldane Cengiz Seval[1], Meltem Kurt Yüksel[1], Pervin Topçuoğlu[1], Selami Koçak Toprak[1]

[1]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı

■ Erişkin Akut Lösemiler

P-152 **Referans Numarası: 452**

VULVA'DA GRANULOSİTİK SARKOM İLE PREZENTE OLAN RELAPS AKUT MİYELOİD LÖSEMİ: OLGU SUNUMU

Ebru Sinem Bilgin[1], Turhan Köksal[1], Özlen Balta[1], Nergiz Erkut[1], Mehmet Sönmez[1]

[1]Karadeniz Teknik Üniversitesi Hematoloji Kliniği Trabzon

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-153 **Referans Numarası: 453**

YAYGIN TUTULUM İLE SEYREDEN DİFFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMA: OLGU SUNUMU

Ebru Sinem Bilgin[1], Turhan Köksal[1], Nergiz Erkut[1], Özlen Balta[1], Mehmet Sönmez[1]

[1]Karadeniz Teknik Üniversitesi Hematoloji Kliniği Trabzon

■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

P-154 **Referans Numarası: 462**

MULTİPL MYELOM'DA ALKALEN FOSFATAZ YÜKSELİR Mİ ? BİR OLGU SUNUMU

İlker İhtiyaroğlu[1], Kaan Kökçü[2], Ali Tunç[3], Buğse Güleç Zengin[4], Tuba Özkan Tekin[4], Damla Ortaboz[4], Tuğrul Elverdi[4], Deniz Özmen İbiş[4], Ahmet Emre Eşkazan[4], Muhlis Cem Ar[4], Zafer Başlar[4], Ayşe Salihoğlu[4]

[1]İstanbul Üniversitesi-cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı; [2]İstanbul Üniversitesi-cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi; [3]İstanbul Üniversitesi-cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji Ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı; [4]İstanbul Üniversitesi-cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı

■ Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

P-155 **Referans Numarası: 475**

ÇOCUKLUK ÇAĞINDA OTOLOG KÖK HÜCRE NAKLİ: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Begüm Şirin Koç[1], Gizem Zengin Ersoy[1], Suar Çakı Kılıç[1]

[1]Ümraniye Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Çocuk Hematoloji Onkoloji Ve Kök Hücre Nakli Kliniği

■ İnfeksiyon ve Destek Tedaviler

P-156 **Referans Numarası: 480**

OTOLOG KÖK HÜCRE NAKLİ SONRASI NADİR BİR ATEŞ VE ENSEFALİT TABLOSU: BATI NİL VİRÜSÜ

Eda Nuhoğlu Kantarcı[1], Elif Beyza Aktaş[2], Ömer Faruk Çelik[3], Deniz Özmen İbiş[1], Umut Yılmaz[4], Ayşe Salihoğlu[1], Ahmet Emre Eşkazan[1], Mert Kuşkucu[5], Rıdvan Karaali[3], Muhlis Cem Ar[1], Tuğrul Elverdi[1]

[1]İstanbul Üniversitesi-cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı; [2]İstanbul Üniversitesi-cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı; [3]İstanbul Üniversitesi-cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları Ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı; [4]Bağcılar Eğitim Ve Araştırma Hastanesi; [5]Koç Üniversitesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

■ Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

P-157 **Referans Numarası: 481**

POLİDİPSİ VE POLİÜRİ ŞİKAYETİ İLE PREZENTE OLAN KRONİK EOZİNOFİLİK LÖSEMİ: OLGU SUNUMU

Turhan Köksal[1], Ebru Sinem Bilgin[1], Nergiz Erkut[1], Özlen Balta[1], Mehmet Sönmez[1]

[1]Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı, Trabzon

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-160 **Referans Numarası: 193**

SEVEN-YEAR OVERALL SURVİVAL ANALYSİS FROM ECHELON-1 STUDY OF A+AVD VERSUS ABVD İN PATİENTS WİTH PREVİOUSLY UNTREATED STAGE III/IV CLASSİCAL HODGKİN LYMPHOMA

Andrea Gallamini[1], Stephen M. Ansell[2], David J. Straus[3], Joseph M. Connors[4], Wojciech Jurczak[5], Won-seog Kim[6], Radhakrishnan Ramchandren[7], Jonathan W. Friedberg[8], Ranjana Advani[9], Martin Hutchings[10], Andrew M. Evens[11], Kerry J. Savage[3], Hyeon-seok Eom[12], Tatyana Feldman[13], Jeremy S. Abramson[14], Cassie Dong[15], Bipin Savani[15], Athanasios Zomas[16], Keenan Fenton[17], John Radford[18]

[1]Research And Innovation Department, Antoine-lacassagne Cancer Center, Nice, France; [2]Division Of Hematology, Mayo Clinic, Rochester, Mn, Usa; [3]Department Of Medicine, Lymphoma Service, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, Ny, Usa; [4]Department Of Medical Oncology, Bc Cancer, Centre For Lymphoid Cancer, Vancouver, Canada; [5]Maria Sklodowska-curie National Research Institute Of Oncology, Krakow, Poland; [6]Division Of Hematology–oncology, Department Of Internal Medicine, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School Of Medicine, Seoul, Republic Of Korea; [7]Department Of Medicine, University Of Tennessee Graduate School Of Medicine, Knoxville, Tn, Usa; [8]Wilmot Cancer Institute, University Of Rochester, Rochester, Ny, Usa; [9]Department Of Medicine, Division Of Oncology, Stanford University, Stanford, Ca, Usa; [10]Department Of Hematology, Rigshospitalet, Copenhagen University Hospital, Copenhagen, Denmark; [11]Division Of Blood Disorders, Rutgers Cancer Institute Of New Jersey, New Brunswick, Nj, Usa; [12]Department Of Hematology–oncology, Center For Hematologic Malignancy, National Cancer Center, Goyang, Republic Of Korea; [13]John Theurer Cancer Center, Hackensack Meridian Health, Hackensack, Nj, Usa; [14]Massachusetts General Hospital, Boston, Ma, Usa; [15]Takeda Development Center Americas, Inc. (tdca), Lexington, Ma, Usa; [16]Takeda Pharmaceuticals International Ag, Zurich, Switzerland; [17]Pfizer Inc., Bothell, Wa, Usa; [18]Department Of Medical Oncology, University Of Manchester And The Christie Nhs Foundation Trust, Manchester Academic Health Science Centre, Manchester, Uk

50. ULUSAL HEMATOLOJİ KONGRESİ

29 Ekim-2 Kasım 2024, ANTALYA

Konuşma Metinleri

NGS MRD'de Nerdeyiz?

Dr. Ahmet Cevdet CEYLAN
Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Ankara

Minimal rezidüel hastalık (MRD) tespiti, hematolojik malignite tedavisi sonrası hastalığın geri dönüşünü önlemek için kritik öneme sahiptir. Yüksek riskin belirlenmesi, tedavi seçeneklerini değiştirmekte ve relaps ile direnç gibi olumsuz durumların oluşmasını engellemeye yardımcı olmaktadır. MRD'nın tespiti için kullanılan yöntemler şunlardır:

1. **Mikroskopik İnceleme:** Sitogenetik ve moleküler sitogenetik yöntemlerle anormal hücrelerin takibi.
2. **Moleküler Analizler:** İlk tanı anında pozitif biyomarkerların moleküler yöntemlerle takibi.
3. **Akım Sitometrisi:** Hücrelerin yüzey marker özelliklerinin incelenmesi ve takibi.
4. **Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR):** Belirli genetik dizilerin amplifiye edilmesi ile malign hücrelere özgü DNA'nın tespiti.
5. **Yeni Nesil Dizileme (NGS):** PCR yönteminin yeni nesil teknolojiye adaptasyonu ile çalışmanın kolaylaştırılması ve hızlandırılması amaçlanmaktadır.

Bu yöntemler, imkan dahilinde MRD'nin tanısında tekil veya kombinasyonlar halinde kullanılmaktadır. Akım sitometrisi ve PCR, farklı prensiplere ve avantajlara sahiptir:

Akım Sitometrisi:

- **Hızlı Sonuç:** Çok sayıda hücreyi kısa sürede analiz edebilir.
- **Hücre Tipi Tanımlama:** Farklı hücre türlerini (malign/sağlıklı) ayırt etme yeteneği vardır.
- **Hücre Morfolojisi:** Hücrelerin fiziksel özelliklerini değerlendirme imkanı sunar.

PCR:

- **Yüksek Hassasiyet:** Düşük miktarda malign hücre tespitinde son derece hassastır.
- **Özgüllük:** Lösemi türüne özgü genetik değişiklikler veya hedefler üzerinde yoğunlaşabilir.
- **Kantitatif Analiz:** Hastalığın yükünü ve tedavi yanıtını ölçmek için nicel veriler sağlar.

Akım sitometrisi, hücresel özelliklere dayanırken, PCR, DNA verilere dayanır. Akım sitometrisi daha hızlı sonuç verirken, PCR daha detaylı ve hassas bir analiz sunar.

Teknolojinin gelişmesi ile yeni nesil dizileme (NGS) teknolojisi, PCR temelli yöntemlerin yerini almaktadır. Moleküler yöntemler daha hassas oldukları için daha az miktarda kalıntıyı gösterebilmektedir. Ig ve TCR genleri, klonalite testi için birincil hedef olarak dizilenmekte ve erken yeniden düzenlenmeler tespit edilmektedir.

NGS-MRD ile numunede bulunan tüm klonal popülasyonlar tanımlanır ve poliklonal dağılımda gizli olabilecek klonal olayları tespit etmeyi sağlar. Klonal yeniden düzenlemelerin DNA dizisi belirlendikten sonra PCR ile takibi kolaylaşır. NGS, genetik yapıda yeniden düzenlemelerin tespit edilmesini sağlar; somatik hipermutasyon oranlarının (yani IGHV) kolay belirlenmesini sağlar. Bu oran, MRD düzeyinin takibini de sağlar.

Özet olarak, NGS ile MRD testi, geleneksel teknikler temiz çıktığında bile takip örneklerinde kalan kanserli hücrelerin tespit edilmesini sağlar. Nüks için prognostik bir gösterge olarak kabul edilir ve remisyon durumunu izler. Tedavi etkinliğinin belirlenmesine yardımcı olur ve klonal hücrelerin eradike edilip edilmediğini gösterebilir. Tedavi süreçlerine destek olacaktır.

Sunumda, Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Genetik Hastalıklar Değerlendirme Merkezi'nde 2023 yılının başından beri rutin olarak yapılan MRD analizinin sonuçları ve akım sitometrisi ile karşılaştırmalı örnekleri yer alacaktır.

Yüksek Riskli Myelodisplastik Sendrom

Dr. Ali DOĞAN
Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Van

Myelodisplastik sendrom (MDS), hematopoetik progenitör hücrelerdeki klonal bir bozukluk sonucu oluşan, displastik hematopoez ve ineffektif kan hücre üretimi ile karakterize edilen bir grup hematolojik malignitedir. MDS'de, hücresel maturasyon süreci anormal şekilde ilerler ve bu durum periferik sitopenilere (anemi, nötropeni, trombositopeni) yol açar. Dishematopoez; eritroid, miyeloid ve megakaryositik serilerde görülebilir ve bu bozukluklar genellikle hücresel morfolojiye yansıyan nükleer atipi, megaloblastik değişiklikler ve sitoplazmik disgranülasyon gibi anormalliklerle kendini gösterir. MDS hastalarının çoğunda anemi, kanama ya da enfeksiyonla ilgili semptomlar görülür, fakat bazı hastalar belirti göstermez. MDS, birkaç ay veya yıl içinde değişken hızlarla ilerleyebilir; bu süreçte akut miyeloid lösemiye (AML) veya kemik iliği yetmezliğine dönüşebilir.

MDS patogenezi, somatik gen mutasyonları, epigenetik modifikasyonlar (örneğin: DNA metilasyonu, histon modifikasyonları), RNA splicing faktörlerinde mutasyonlar ve kromozomal anöploidiler dahil olmak üzere birçok moleküler mekanizma ile ilişkilidir. En yaygın sitogenetik anormallikler arasında 5q delesyonu, monozomi 7, 20q delesyonu ve kompleks karyotipler yer alır. Bu bozukluk, özellikle p53 mutasyonu gibi moleküler değişikliklerle ilişkili olduğunda, akut miyeloid lösemiye progresyon riski taşır. MDS çoğunlukla yaşlı yetişkinlerde görülür. MDS'nin kesin insidansı, kısmen değişken klinik sunumlar ve gelişen tanı kriterleri nedeniyle iyi tanımlanmamıştır. Amerika Birleşik Devletleri Gözetim, Epidemiyoloji ve Sonuçlar veritabanına göre, MDS'nin yıllık görülme sıklığı yaklaşık olarak 100.000 kişide 4'tür. Hastalığın ortaya çıktığı ortalama yaş 70'tir ve MDS geliştirme riski yaşla birlikte artar. Del(5q)'un eşlik ettiği MDS hariç, çoğu MDS kategorisinde erkek baskınlığı vardır.

MDS tanısı ve sınıflandırması, prognostik risk grubunun belirlenmesi ve tedavinin seçilmesi için sitogenetik ve moleküler anormalliklerin karakterizasyonu gereklidir. Birincil MDS vakalarının yaklaşık yarısında kromozomal anormallikler görülür. İleri MDS'li hastalarda karyotip anormalliklerinin olasılığı artar. Sayısal anormallikler (monozomi veya trizomi) translokasyonlardan daha yaygındır. Karmaşık karyotipler (çoklu anormallikler) hastaların %10 ila %15'inde bulunur. MDS ile ilişkili en yaygın sayısal karyotip anormallikleri (kromozom 5q, kromozom 7, diğerleri) ve translokasyonlar (örn. t(3;21), inv(3)/t(3;3) ve t(11;16))'dır. MDS vakalarının hemen hemen hepsinde en az bir onkojenik mutasyon saptanır. Mutasyonlar, RNA eklenmesi (SRSF2, U2AF1, SF3B1), kromatin regülasyonu (EZH2, BCOR, ASXL1), DNA hasar tepkisi (TP53), soy-spesifik transkripsiyon (RUNX1, GATA2), DNA metilasyonu (DNMT3A, TET2, IDH1 / 2) ve kohezin kompleksi (STAG2) ve RAS/MAPK sinyallemesi (NRAS, KRAS, PTPN11) dahil olmak üzere geniş bir yelpazedeki hücresel süreçleri etkiler.

Tanı

Açıklanamayan sitopeni(ler), anemi, enfeksiyon veya kanama/morarma gibi klinik bulguları olan, kan veya kemik iliğinde morfolojik displazi gösteren ya da nedeni belli olmayan kemik iliği yetmezliği bulunan her hastada MDS düşünülmelidir. MDS tanısı koymak için, periferik kanda veya kemik iliğinde kalıcı sitopeniler, %20'den az blast hücreleri ve karakteristik sitogenetik/moleküler özellikler veya displazik morfoloji olmalıdır. MDS için tanı

kriterleri şunlardır: 1) Sitopeniler– Bir ilaç, toksin, vitamin eksikliği, enfeksiyon veya diğer bir durumla açıklanamayan bir veya daha fazla sitopeni: Hemoglobin <10 g/dL, mutlak nötrofil sayısı (ANC) – <18000/mcL, Trombositler <100.000/mcL olmalıdır. MDS ile ilişkili sitopeniler genellikle kroniktir ve ≥4 ay fakat gerekli en az süre yoktur. 2) Blastlar: Kemik iliğinde veya periferik kanda blastların oranı %20'den azdır. 3) Displazi: Kemik iliğinde veya periferik kanda belirli bir hematopoietik soy hattındaki hücrelerin (eritroid öncüller, granülositler, megakaryositler) %10'undan fazlasında, displaziye neden olabilecek başka bir neden olmaksızın belirgin displazi olması. Megakaryosit soyu için, mikromegakaryositler MDS'nin en spesifik göstergesidir. 4) Sitogenetik/moleküler anormallikler: Kalıcı sitopenisi olan hastalardaki belirli sitogenetik ve/veya moleküler anormallikler, displaziden bağımsız olarak MDS tanımlayıcıdır. Tersine, bazı sitogenetik/moleküler anormallikler MDS tanısını dışlar. MDS'yi tanımlayan sitopeniler ile ilişkili aşağıdaki bulgular MDS'yi teşhis etmek için yeterlidir: Mutasyona uğramış SF3B1 (≥ %10 varyant alel sıklığı [VAF]); -del(5q) -7/del(7q) hariç 1 ek sitogenetik anormalliğe kadar olan mutasyonlardır. Displazi veya anormal kan sayımları olmadığında, diğer klonal karyotip değişiklikleri tanısal özgüllüğe sahip değildir ve MDS tanısı için kendi başlarına yeterli kriterler değildir; bunlara örnek olarak del(Y), trizomi 8 ve del(20q) verilebilir. MDS dışında t(8;21)(q22;q22)/ RUNX1::RUNX1T1; inv(16)(p13.1q22)/CBFB::MYH11; t(15;17)(q22;q21.1)/ PML::RARA anormallikleri AML ile ilişkilidir ve MDS tanısını dışlar.

Sınıflandırma

MDS için birçok özelliği paylaşan önemli ölçüde farklılık gösteren ''Uluslararası Mutabakat Sınıflandırması (ICC), Dünya Sağlık Örgütü 5. baskı (WHO5)" olmak üzere iki çağdaş sınıflandırma sistemi vardır. Bu iki yeni sınıflama prognoz ve tedavi ile ilişkili olan MDS'nin sitogenetik ve moleküler özelliklerini daha iyi entegre ediyor. ICC ve WHO5, MDS'yi sınıflandırırken kemik iliği blast sayısı, displazinin şiddeti, sitogenetik ve moleküler anormalliklerin önemini kabul ederler. Ancak, genel yapılandırmaları, kategori isimlendirmeleri, tanı kriterleri, aşırı blastlı MDS ile akut miyeloid lösemi (AML) arasındaki farklar ve tedaviyle ilişkili MDS ile germ hattı genetik anormalliklere bağlı MDS'nin sınıflandırılması konularında farklılık gösterirler.

Uluslararası Mutabakat Sınıflandırması (ICC): A) Spesifik genetik veya karyotipsel anormallikler; Mutasyona uğramış SF3B1'li MDS ve del(5q)'lu MDS'yi içerir. B) Displazi; 0, 1 veya ≥2 etkilenen soy hattına göre başka türlü belirtilmemiş (NOS) çeşitli MDS kategorileri. C) Aşırı blastlar: Artan blastlar; kemik iliği ve periferik kan blastlarının %10-19'u MDS/AML olarak tanımlanır.

Dünya Sağlık Örgütü 5. baskı: A) Genetik anormalliklerin tanımlanması; Düşük blastlı ve izole del(5q) MDS, SF3B1 mutasyonu ve biallelik TP53 inaktivasyonunu içerir. B) Morfolojik olarak tanımlanmış; Düşük blastlar, hipoplastik kemik iliği, fibrozis ve artmış blastlar içeren kategorileri içerir.

Bireysel vakaları klinik, sitogenetik ve moleküler özelliklere göre puanlama yapılarak yüksek riskli MDS ve düşük riskli MDS olarak sınıflandırıyoruz. Prognostik sınıflandırma için Uluslararası Prognostik Puanlama Sistemi-Moleküler'i (M-IPSS) ve Revize edilmiş Uluslararası Prognostik Puanlama Sistemini (R-IPSS) kullanıyoruz. R-IPSS: Çok düşük risk 1,5; düşük risk >1,5-3,0; orta risk >3-4,5; yüksek risk >4,5-6; çok yüksek risk >6

Tedavi

Yüksek riskli miyelodisplastik sendromlar (YR-MDS), sitopenilerin derecesi, blast yüzdesi, sitogenetik değişiklikler ve daha yakın zamanda genomik verileri içeren bir dizi prognostik skorlama sistemi kullanılarak tanımlanır. Bu hastalarda genel olarak sağkalım süresi kötüdür ve sonuçları iyileştirmek için tedavi gereklidir. Azasitidin, desitabin ve daha yakın zamanda oral desitabin/sedazuridin gibi hipometilasyon ajanları (HMA), YR-MDS için onaylanmış tek tedavilerdir. Bu tedaviler genellikle yanıt kaybı, hastalığın ilerlemesi veya kabul edilemez toksisite durumuna kadar devam ettirilir. HMA ile diğer ilaçları içeren kombinasyonlar araştırılmış, ancak tek ajanlı HMA tedavisine kıyasla daha iyi sonuçlar göstermemiştir. Ayrıca, YR-MDS gibi yüksek genomik karmaşıklığa sahip bir hastalıkta, belirli genomik anormallikleri hedefleyen tedaviler de denenmektedir.

Yüksek risk grubundaki hastalarda kür sağlama olasılığı ile beraber uzun süreli sağkalıma ulaşmak ve hastalığın doğal seyrini değiştirmek hedeflenmelidir. Tedavi stratejileri, hastalığın risk düzeyine ve hastanın performans durumuna göre değişir ve eritropoez uyarıcı ajanlar, hipometile edici ajanları/HMA (azasitidin, decitabin), lenalidomid gibi immunomodülatör ajanlar, HMA+venetoklax ve hematopoetik kök hücre nakli gibi seçenekleri içerir. Yüksek riskli MDS hastalarında, akut miyeloid lösemiye (AML) dönüşüm riski yüksek olduğundan, 7+3 (sitarabin+idarubisin/daunorubisin) gibi daha agresif kemoterapi rejimleri kullanılabilir.

Hedefe Yönelik Tedaviler: FLT3 mutasyonuna sahip hastalarda kullanılan FLT3 inhibitörleri, blast proliferasyonunu azaltır. IDH mutasyonlarına sahip hastalarda ise IDH1/IDH2 inhibitörleri, farklılaşmayı tetikleyerek, blastik hücrelerin normal hücrelere dönüşümünü sağlamaktadır.

Allojenik hematopoietik kök hücre nakli (AHKHN), uzun vadeli hastalık kontrolü ve tedavisi için en büyük potansiyele sahiptir ancak MDS'li hastaların çoğu, eşlik eden hastalıklar, ileri yaş ve/veya uygun bir nakil donörünün olmaması nedeniyle nakil adayı değildir. AHKHN daha küratif bir tedavi olanağı sağladığı için uygun hastalara yapılması tercih edilmelidir. Hastanın yaşı uygun, performansı iyi ve komorbiditesi yoksa uygun donör varsa hastayı nakile hazırlamak öncelikli olmalıdır. Öncelikle HLA tam uyumlu kardeş veya akraba dışı donör tercih edilir. Hematopoetik kök hücrenin periferden toplanması tercih edilir. Uygun bir donör bulunduğunda doğrudan allojenik HCT'ye geçmeyi veya transplantasyon öncesinde köprü tedavisi uygulaması uygun görülmektedir. Bir HMA veya HMA+venetoklax köprü tedavisi olarak tercih edilebilir. 65 yaş hastaların çoğu için hazırlık rejimi olarak myeloablatif rejim (MAC) tercih edilmelidir; fakat 65 yaşın altında MAC rejimi hasta için uygun değilse, 65 yaşından büyük orta düzeyde komorbititesi olan hastalara RIC veya non-myeloablatif rejimler tercih edilmelidir.

Destekleyici Tedaviler: Yüksek riskli MDS hastalarının tedavisinde, hematolojik komplikasyonları yönetmek için destekleyici tedaviler önemli bir rol oynar. Anemi ve trombositopeniyi yönetmek için düzenli eritrosit ve trombosit transfüzyonları

gerekebilir. Granülosit koloni uyarıcı faktör (G-CSF) ve eritropoietin gibi büyüme faktörleri, nötropeni ve anemi gibi komplikasyonları hafifletmek için kullanılabilir. Enfeksiyon riski yüksek olan hastalarda, antibiyotik ve antifungal profilaksi uygulanabilir.

Kaynaklar

1. National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. SEER Explorer. Breast: Recent trends in SEER age-adjusted incidence rates, 2000-2019.
2. Arber DA, Orazi A, Hasserjian RP, et al. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. Blood 2022; 140:1200.
3. Khoury JD, Solary E, Abla O, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. Leukemia 2022; 36:1703.
4. Schroeder T, Wegener N, Lauseker M, et al. Comparison between Upfront Transplantation and different Pretransplant Cytoreductive Treatment Approaches in Patients with High-Risk Myelodysplastic Syndrome and Secondary Acute Myelogenous Leukemia. Biol Blood Marrow Transplant 2019; 25:1550.
5. Bazinet A, Darbaniyan F, Jabbour E, et al. Azacitidine plus venetoclax in patients with high-risk myelodysplastic syndromes or chronic myelomonocytic leukaemia: phase 1 results of a single-centre, dose-escalation, dose-expansion, phase 1-2 study. Lancet Haematol 2022; 9:e756.

Tromboelastografinin Yoğun Bakımda Kullanımı

Dr. Alphan KÜPESİZ
Akdeniz Üniversitesi, Antalya

Kanama, dünya çapında önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir ve genellikle koagülopati nedeniyle ortaya çıkar. Tromboelastografi (TEG), tam kan pıhtılaşmasının viskoelastik özelliklerini ölçen bir laboratuvar testidir. TEG, koagülopatisi olan hastaları belirleyebilir ve kan ürünü transfüzyonlarını yönlendirebilir. TEG'nin travma, kardiyak ve karaciğer cerrahisi hasta yönetiminde geleneksel pıhtılaşma testleriyle bütünleştirilmesinin hasta sonuçları üzerinde yararlı etkileri olmuştur. TEG cerrahi olmayan kanama hastalarında daha az çalışılmıştır ancak koagülopatili ve kanamalı hastalarda yardımcı olma potansiyeli vardır.

TEG 1948'de Heidelberg Üniversitesi'nde Helmut Hartert tarafından geliştirildiğinden beri 60 yıldan uzun süredir kullanılmaktadır. TEG, 1960'larda karaciğer naklinin ortaya çıkmasıyla klinik önem kazanmıştır. İlk karaciğer nakilleri 1963'te Thomas Starzl tarafından gerçekleştirilmiştir. Kurt von Kaulla, üremik hastalarda pıhtılaşma eksikliklerini belirlemek için TEG kullanan Colorado Üniversitesi'nde bir hematologdu. Von Kaulla, bilier atrezisi olan 3 yaşındaki çocuğa yapılan ilk karaciğer nakli sırasında karaciğeri çıkarıldıktan sonra kontrol edilemeyen kanama sonrasında öldü. Seri TEG'ler ve pıhtılaşma faktörü seviyeleri operasyon boyunca izlendi. TEG sonuçları, yalnızca aminokaproik asitle tersine çevrilen ve o zaman bile kalıcı hipokoagülabilite gösteren aşırı fibrinolitik aktivite gösterdi. O noktadan sonra, TEG, Starzl'ın tüm karaciğer nakilleri sırasında koagülopatiyi tanımlamak, transfüzyonları ve hemostatik ajanların uygulanmasını yönlendirmek için kullanıldı. 1963'te Starzl, koagülopatinin yönetimini karaciğer nakli yöntemlerine dahil etti: "Genel pıhtılaşma süreci, von Kaulla tarafından açıklandığı gibi seri tromboelastogramlarla izlendi. Bunlar, fibrin oluşumunun ve fibrinolizin başlangıcı ve ilerlemesinin sürekli mekano-optik kayıtlarını, pıhtılaşmanın hızı ve kinetiği hakkında bilgi ve pıhtının nihai sertliği hakkında bilgi sağlar." TEG'nin bu kullanımı, 50 yıldan uzun süredir klinik öneme sahip olduğunu göstermektedir.

TEG, pıhtı oluşurken ve fibrinoliz sırasında tam kanın viskoelastik özelliklerini değerlendiren bir testtir. Test, kan örneğinin kanın içinde asılı duran bir iğne ile dönen bir kaba yerleştirilmesini içerir. İğne bir burulma teline ve mekanik-elektriksel bir dönüştürücüye bağlanır. Kan örneği laboratuvara taşıma sırasında pıhtılaşmayı önlemek için sodyum sitrat içeren kan alma tüplerinde toplandığından, pıhtılaşmayı başlatmak için bir aktivatör kullanılmalıdır. Kan örneği 37°C'ye kadar ısıtılır ve sitratı aşmak için kalsiyum eklenir. En basit testler aktivatör olarak herhangi bir ek substrat eklemez ve test devam eder. Aktivatörlerin eklenmesiyle eş zamanlı olarak, kap dönmeye başlar ve kan pıhtılaştıkça, artan dönme kuvvetleri kaptan oluşan pıhtı yoluyla iğneye aktarılır ve elektrik sinyallerine dönüştürülür. Bu sinyaller bir bilgisayar kullanılarak pıhtı kuvvetinin zamana göre grafiği çizilir. TEG tarafından üretilen değerler reaksiyon süresi (R süresi), kinetik süre (K süresi), alfa açısı (α), maksimum genlik (MA) ve 30 dakikadaki lizizdir (Ly30). R süresi, testin başlangıcından pıhtı kuvvetinin 2 mm genliğe ulaştığı noktaya kadar geçen süreyi ifade eder. Bu, pıhtılaşma kaskadının başlangıcından fibrin oluşumuna ve pıhtı yayılmasına kadar geçen süreye karşılık gelir. R süresini artıran faktörler arasında faktör eksiklikleri ve antikoagülanlar bulunur. K süresi, R süresinden başlayarak pıhtı kuvvetinin 20 mm genliğe ulaştığı noktaya kadar geçen süreyi ifade eder. Alfa açısı (α), x ekseni ve R noktaları ile K'nin TEG eğrisini kestiği nokta arasın-

daki eğim tarafından oluşturulur. α değeri K ile ters orantılıdır. Hem K hem de alfa, fibrin oluşumunun ve çapraz bağlanmanın hızını ölçer. MA, pıhtı gücü izleme işleminin ulaştığı maksimum değerdir. MA, en çok trombosit sayısı ve işlevi ve daha az ölçüde fibrinojen ve diğer pıhtılaşma faktörü konsantrasyonları tarafından belirlenir. Ly30, maksimum genliğe ulaşıldıktan 30 dakika sonra pıhtı gücündeki yüzdelik azalmadır. Artan Ly30, hiperfibrinolizi gösterir.

Yaygın olarak kullanılan diğer cihaz rotasyonel tromboelastometri (ROTEM) olarak bilinir. ROTEM, pimin döndüğü ve kupaya uygulanan kuvvetlerin kaydedildiği platformu ifade eder. Her iki test de pıhtının sertliğini benzer fiziksel türevlerle ölçer ve zaman içinde pıhtı kuvvetinin benzer grafiklerini verir. TEG'den elde edilen sonuçlar doğrudan ROTEM'den elde edilenlerle değiştirilemez ve her ürün için üreticilerin test sonuçları için belirli normal aralıkları vardır. Pıhtılaşma süresi (CT) olarak adlandırılan ROTEM değişkeni, TEG'deki reaksiyon süresine (R) benzerdir. ROTEM pıhtı oluşum süresi (CFT), kinetik zamana (K) benzerdir. Alfa açısı her iki platformda da adını ve önemini korur; ancak TEG'de açı, x ekseninde R ile eğrideki R ve K noktaları arasına çizilen bir çizgi arasında ölçülürken, ROTEM'de açı x ekseni ile pıhtı kuvveti eğrisine teğet olarak çizilen bir çizgi arasında ölçülür. Maksimum pıhtı sertliği (MCF), MA'ya benzerdir. MCF'den 30 dakika sonra pıhtı lizis yüzdesi (Ly30), ROTEM'de LI30 olarak adlandırılırken, TEG'de Ly30 veya CL30 olarak adlandırılabilir.

TEG değerleri, pıhtılaşma faktörü eksiklikleri veya bozulmuş fonksiyon, antikoagülanlar, trombosit sayısı veya trombosit fonksiyonu gibi ilaçlar ve fibrinolizdeki değişikliklerden etkilenebilir. Klinik durum örnekleri anormal TEG değerlerine neden olur ve TEG'yi ve potansiyel kullanımlarını anlamada yardımcı olacaktır. R-zamanı, önemli kanama ve pıhtılaşma faktörü tükenmesi olan hastalarda ve ayrıca antikoagülasyon tedavisi gören hastalarda (özellikle intrensek ve ortak yolların inhibisyonu ile) uzar. Alfa açısı, şiddetli travma, kanama, trombolitik uygulama sonrası, yaygın intravasküler koagülasyon ve bazı son evre karaciğer hastalığı hastaları gibi hipofibrinojenemisi olan hastalarda azalır. Alfa açısı, doğuştan veya edinsel disfibrinojenemide, örneğin bazı otoimmün bozukluklarda azalabilir. MA, trombositopenide azalır; ancak, MA'nın anormal hale geldiği trombosit seviyesi değişken olabilir ve ağır trombositopeni olana kadar normal kalabilir. MA ayrıca fibrinojen seviyelerinden (özellikle travma hastalarında) ve antiplatelet tedavisinden etkilenir. Ly30 normalde %3'ten azdır ancak ağır travmada veya trombolitik tedaviyle karşılaşılabilen hiperfibrinolizde daha yüksek olacaktır. Dikkat çekici olarak, tanımlanamayan ve "yanlış" negatif testle sonuçlanan koagülopati için iki önemli neden hipokalsemi ve hipotermidir. Pıhtılaşmayı aktive etmek için kalsiyum kullanıldığından ve kan örnekleri 37°C'ye kadar ısıtıldığından, in vitro koşullar bu popülasyonlardaki anormallikleri doğru bir şekilde tahmin edemeyebilir.

Özellikle pıhtılaşma profillerinde başka bir anlayış katmanı eklemek için, aktivatörlerle aynı anda eklenebilecek ek substratlar vardır.

Anormal TEG değerlerinin bilinen nedenlerine dayanarak, daha seçici kan ürünü transfüzyonları ve ilaçlar uygulanabilir. Genel olarak, uzamış R pıhtılaşma faktörlerini yerine koymak için plazma, azalmış α fibrinojen desteği için kriyopresipitat, azalmış MA trombosit veya DDAVP gerektirir ve artmış Ly30 için ise traneksamik asit veya aminokaproik asit verilmelidir.

TEG'nin Tıbbi Uzmanlıklarda Kullanımı

TEG, tıbbın alt uzmanlıklarında yakın zamanda daha yaygın hale gelmiştir. Çalışma için en umut verici alan siroz olmuştur. Sirozda, faktör VIII hariç tüm pıhtılaşma faktörlerinde eksiklik, trombositopeninin sık olması ve sirozluların %30-46'sında doku plazminojen aktivatörünün (tPA) klirensinin azalması nedeniyle artmış fibrinoliz gibi hipokoagülabiliteye yol açan birden fazla faktör vardır. Ayrıca hiperkoagülabiliteye yol açan faktörler de vardır: Protein C ve Protein S konsantrasyonlarının azalması, ADAMTS-13'ün azalması, vWF'nin klirensinin azalması ve plazminojen aktivatör inhibitörü-1'in (PAI-1) artması bunun nedenidir. Hemostazdaki bu değişiklikler nedeniyle siroz, PT'de yükselmeye rağmen tromboz riskini artırır ve özellikle kompanse siroz, periprosedürel kanama riskini artırmaz. Portal hipertansiyon ve karaciğer yetmezliğinin ilerlemesi, bu klinik olaylara yol açan en önemli faktörlerdir. Kompanse sirozda TEG değerleri normaldir ve R, K ve α akut enfeksiyonda önemli ölçüde daha hipokoagüle hale gelir. Klinik olarak, TEG, girişim planlanan yüksek PT'li sirotik hastalarda kullanılmıştır.

Gastrointestinal kanama ve tromboelastografinin faydası açısından, TEG'deki hipokoagülabilite, endoskopik müdahaleden sonra tekrar kanama riskinin artmasıyla ilişkilendirilmiştir. Burada vurgulanması gereken önemli bir nokta varis gelişimidir ve üst gastrointestinal kanama riski koagülopati ile ilişkili değildir. Bu çalışmalar bir arada ele alındığında, artık uzamış PT ve hafif veya orta dereceli trombositopeninin, kanamayan sirozlularda kan ürünü transfüzyonu için değerli endikasyonlar olmadığı açıktır.

Hiperkoagülabilite, hipokoagülabiliteyi tanımlamak için kullanılan testten elde edilen aynı sonuçları kullanarak TEG ile tanımlanabilir. Normal aralıklara kıyasla azalan R, artan α, artan MA ve azalan Ly30 hiperkoagülabiliteyi gösterebilir. Hiperkoagülabiliteye sahip travma hastalarında venöz tromboembolizm riskinin arttığı tespit edilmiştir.

Hiperkoagülabiliteyi tanımlayan TEG kullanımına dair kanıt geliştiren bir diğer popülasyon ise COVID-19'dur. COVID-19 pandemisi sırasında, COVID-19 tanısı konulan hastalarda venöz ve arteriyel trombotik olayların yaygınlığının beklenenden daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir. COVID-19 otopsilerinin %60'ında fibrin mikrotrombüs bulunmuştur.

Genel olarak koagülasyon için TEG ve viskoelastik test kullanımı, çalışma için genişleyen bir alandır ve kanama cerrahisi ve bazı cerrahi olmayan hastalarda transfüzyonları yönlendirmede şimdiden umut vadetmektedir. Gelecekte, TEG hiperkoagülabiliteyi ve hiperkoagülabilite için TEG rehberliğindeki tedavinin klinik etkilerini anlamada uygulamasını destekleyecek daha fazla kanıta sahip olabilir.

Splanknik Alanda Tromboz, Tanı, Tedavi ve Takip

Dr. Atakan TEKİNALP
Necmettin Erbakan Üniversitesi, Konya

Splanknik dolaşım temek olarak karaciğer, dalak ve pankreasın arteriyel kanlanması ve venöz dolaşımını kapsar. Splenik ven ve süperior mezenterin venin birleşimi ile oluşan portal ven trombozları sıklıkla görülürken hepatik ven trombozu (Budd Chiari sendromu) oldukça nadirdir (1). Bu nedenle bu bölümde splenik ven trombozu (SVT) üzerinde durulacaktır.

İnsidansı erkeklerde yaklaşık iki kat daha yüksektir (100.000'de 3,8'e karşın 1,7). En yüksek insidansa 6.dekatta rastlanır (2).

SVT'de semptomlar trombozun yeri, büyüklüğü ve süresine göre değişir. En sık görülen semptomlar karın ağrısı (%48-55), asit (%11-30), gastrointestinal sistem kanaması (%10-26) bulantı-kusma (%10-16), ateş (%10-12) olup nadiren diyare ve anoreksi de görülebilir. Yine de hastaların %15-30 kadarı aseptomatik olabilir (2,3). Yalancı negatifliği yüksek olması nedeniyle D-dimer'in tanıdaki değeri düşüktür. Bu nedenle tanısal süreç trombozun radyolojik görüntülemesi esasına dayanır. Doppler USG'nin sensivitesi %90, spesifisitesi ise mezenterik ven trombozları için %100, portal ven trombozu için %92-99 olarak raporlanmıştır (4). Buna rağmen splenik ven dışında daha ince mezenterik venlerde BT anjiografi ya da daha yüksek sensivite ve spesifisiteye sahip MR anjiografi tercih edilmelidir. Gerektiğinde görüntüleme yöntemleri birlikte değerlendirilmelidir (5).

Splenknik ven trombozlarında etyolojik risk faktörlerinin değerlendirmesi tedavi seçimi, süresi ve profilaktik yaklaşımlar açısından oldukça önemlidir (5). Etyolojinin yaklaşık yarısını pankreas ve hepatobilier sistem gibi intraabdominal maligniteler ve karaciğer sirozu oluşturur (2). SVT gelişimi, malignitelerin ilk bulgusu olmanın yanı sıra prognostik özelliğe de sahiptir. GIS malignitesi ve karaciğer sirozu dışındaki en yaygın risk faktörü myeloproliferatif neoplaziler (MPN)dir. Budd Chiari sendromu'nda %40, SVT'de ise %30 oranda geliştiği bildirilmiştir. Sistemik risk faktörleri dışında intraabdominal cerrahi işlemler, enfeksiyonlar, inflamatuar barsak hastalıkları ve travma da etyolojide yer alır (2,6). Bu risk faktörler nedeniyle splanknik alanda tromboz saptanan hastalarda, tedavi ile birlikte bu etkenlere yönelik tarama ve JAK-2 mutasyon analizi yapılması önerilir (7). Üzerinde en çok tartışılan konulardan birisi de SVT saptanan hastalarda herediter trombofili araştırmasıdır. Doğal antikoagulanlar (Antitrombin III, Protein C ve S) karaciğer yetmezliğinden ve akut trombozdan etkilenecekleri için düzeyleri yanıltıcı olabilir. Öte yandan bir metaanalizde portal ven trombozlarının %2-6'sında herediter trombofili zemini tespit edilmiştir (8). Bu nedenle faktör düzeylerinin ve genetik incelemenin yapılmasına SVT sıklığı, yaş ve aile öyküsü gibi başka parametrelerle değerlendirilerek karar verilmelidir. Bu faktörler dışında batı toplumlarında gebelik ve oral kontraseptik kullanımı SVT gelişiminde sıklıkla görülen faktörlerdendir. Kazanılmış ya da herediter bu çeşitli risk faktörlerine rağmen olguların %15-30 kadarında herhangi bir neden bulunmamaktadır (2).

Tedavide tromboz ve kanama riski gözetilmelidir. SVT'de antikoagulasyon tedavi tekrarlayan tromboz sıklığını azaltır. İnsidental saptanan ve operasyona ya da MPN gibi nedenlerle ilişkilendirilen trombozların çoğu antikoagule edilirken, kanama riskinin yüksek olduğu karaciğer sirozu gibi klinik durumlarda antikogulasyon kullanım sıklığının azaldı-

ğı kaydedilmiştir (9). Bu tedavinin hasta temelli değerlendirilmesi gerektiğinin bir göstergesidir. Düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) ve warfarin deneyimin yüksek olduğu antikoagulanlardır. Warfarin kullanımında hedef INR ve ilaç etkileşimleri göz önünde bulundurulmalıdır. Kanama riski nedeniyle çekinceler olsa da literatür verileri kanama komplikasyonun düşük olduğu yönündedir (10). Diret etkili oral antikoagulan (DOAK) ların kullanımı yaygınlaşmaktadır. Kılavuzlar arasında kullanımları ile ilgili farklı öneriler vardır. Retrospektif rapolar ve halen devam eden pilot çalışmalar vardır (11). Antikoagulasyon süresi ile ilgili öneriler, bazı küçük farklılıklara rağmen kuruluşlar ve otörler arasında benzerdir. Cerrahi, enfeksiyon ve hormon replasmanı gibi geçici nedene bağlı trombozlarda 3 aylık süre yeterli görülmektedir. Buna karşın MPN ya da herediter faktörler gibi devam eden risk faktörlerinde ya da tromboza neden olan bir faktör bulunamadığı durumlarda antikogulasyon süresi 3 aydan daha uzun olmalıdır. Süre, kanama ve tekrarlayan tromboz riski değerlendirilerek bireyselleştirilmelidir (10,11).

Kaynaklar

1. Ageno W, Riva N, Schulman S, et al. Long-term Clinical Outcomes of Splanchnic Vein Thrombosis: Results of an International Registry. JAMA Intern Med. 2015 Sep;175(9):1474-80
2. Thatipelli MR, McBane RD, Hodge DO, et al. Survival and recurrence in patients withsplanchnic vein thromboses. Clin Gastroenterol Hepatol 2010; 8: 200–205.
3. Ageno W, Riva N, Schulman S, et al.; IRSVT study group. Antithrombotic treatment of splanchnic vein thrombosis: Results of an international registry. Semin ThrombHemost 2014; 40: 99–105.
4. Harnik IG, Brandt LJ. Mesenteric venous thrombosis. Vasc Med 2010; 15: 407–418.
5. Smalberg JH, Arends LR, Valla DC, et al. Myeloproliferative neoplasms in Budd-Chiari syndrome and portal vein thrombosis: A meta-analysis. Blood 2012; 120: 4921–4928.
6. Sharma AM, Zhu D, Henry Z. Portal vein thrombosis: When to treat and how? Vasc Med 2016; 21: 61–69
7. Tait C, Baglin T, Watson H, et al.; British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on the investigation and management of venous thrombosis at unusual sites. Br J Haematol 2012; 159: 28–38.
8. Qi X, De Stefano V, Wang J, et al. Prevalence of inherited antithrombin, protein C, and protein S deficiencies in portal vein system thrombosis and Budd-Chiari syndrome: A sys- tematic review and meta-analysis of observational studies. J Gastroenterol Hepatol 2013; 28: 432–442.
9. Riva N, Ageno W, Schulman S, et al.; International Registry on Splanchnic Vein Thrombosis (IRSVT) study group. Clinical history and antithrombotic treatment of incidentally detected planchnic vein thrombosis: A multicentre, international prospective registry. Lancet Haematol 2016; 3: e267–e275.
10. Riva N, Ageno W, Poli D, etal.; Italian Federation of Anticoagulation Clinics (FCSA). Safety of vitamin K antago- nist treatment for splanchnic vein thrombosis: A multicenter cohort study. J Thromb Haemost 2015; 13: 1019–1027.
11. Riva N, Ageno W. Approach to thrombosis at unusual sites: Splanchnic and cerebral vein thrombosis. Vasc Med. 2017; 22(6): 529–540.

Göçmenler ve Talasemi

Dr. Ayça KOCA YOZGAT
Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Ankara

Beta-Talasemi Dünya Sağlık Örgütü'ne göre 60'tan fazla ülkede yaygın olan ve dünya nüfusunun %5'inden fazlasını etkileyen bir monogenik hastalıktır (1). Akdeniz ülkelerinde talasemi taşıyıcılık sıklığının %2-25 arasında olması nedeni ile prevalansı yüksektir (2). Türkiye'de de önemli bir halk sağlığı sorunudur ve bölgeden bölgeye değişmekle birlikte %2,1-10 arasında taşıyıcılık görülmektedir (3).

Mart 2011'de başlayan Suriye iç savaşının başlangıcından bu yana milyonlarca mülteci çoğunlukla komşu ülkelere göç etmiştir. Birleşmiş Milletler Mülteciler Yüksek Komiserliği (UNHCR) Nisan 2024 raporunda Türkiye'nin dünyada en fazla sayıda mülteciye ev sahipliği yapan ülke olduğu ve geçici koruma ve uluslararası koruma altında yaklaşık 3 milyon 500 bin kişi bulunduğu bildirilmiştir.

Uluslararası Af Örgütü'ne göre; mülteci, mevcut durum nedeniyle kendi ülkesinden kaçan ve geri dönemeyen veya geri dönmek istemeyen kişidir. Ancak sığınmacı, uluslararası koruma arayan ve talebi henüz başvuruda bulunduğu ülke tarafından nihai olarak karara bağlanmamış bir bireydir. Bu nedenle, her mülteci başlangıçta bir sığınmacıdır (4).

Türkiye Cumhuriyeti Devleti'nin göçmenlerin statüsünü yasallaştırmak için "Geçici Koruma Yönetmeliği" çıkarmıştır ve tüm kayıtlı mültecilere ücretsiz sağlık ve ilaç hizmeti sağlanmaktadır. Özel bakıma ihtiyaç duyan mülteci veya sığınmacılar, Türk vatandaşları gibi birinci veya ikinci basamak sağlık merkezleri tarafından üçüncü basamak sağlık merkezlerine sevk edilebilmektedirler.

Türkiye' de talasemi major/intermedia tanısı ile takipli mülteci hasta sayısı net bilinmemektedir. 2018 yılında hastanemiz önderliğinde Türkiye'deki 18 merkezde talasemi major ile takipli 318 mülteci çocuk hasta değerlendirilmiştir. Bu hastaların 291'i talasemi major (51 hasta merkezimizden) ve 27 hasta ise talasemi intermedia tanısı ile takip edilmekte idi. Hastalar en sık Suriye ve Irak'tan gelmekte olup Türkiye' de doğan ve talasemi major tanısı alan ise 72 hasta mevcuttu. Toplam 235 aileden sadece 69 aile Türkçe konuşabilmekte idi ve hastalar ile iletişim tercüman vasıtası ile yapılmakta idi. Tercümana sayısının az olması nedeni ile iletişim zorlukları mevcuttu. Hastaların %27' si mülteci kamplarında, %73' ü kiralık evlerde oturmakta olup hastaların barınma ile ilgili de sorunları vardı. Okul çağında olan 156 çocuk hastadan 114'ü okul devam etmekte ve ailelerin aylık ortalama gelirleri Türkiye vatandaşlarına göre oldukça düşük idi. Bu çalışma sonucunda mülteci hastalarda iletişim, takip ve tedaviye uyum, ilaç düzensiz kullanımı, prenatal tanıya duyarsızlık ve ilaç teminin-de zorluklar gibi sorunlar saptandı. Ayrıca hastaların tıbbi geçmişleri ve kayıtlarının yetersiz aktarımının da takip ve tedavisilerinde sorunlara neden olduğu gözlendi.

Güncel olarak hastanemiz çocuk hematoloji-onkoloji kliniğinde 7 ay-28 yaş arasında 147 Talasemi major/intermedia hastası takip edilmektedir. Bu hastalarımızın 64' ü (%43.5) mülteci olup, 61 hasta talasemi major, 2 hasta talasemi intermedia ve 1 hasta S- Beta talasemi ile takip edilmektedir. Merkezimizde talasemi major nedeni ile takipli mülteci hastaların takip ve tedavileri ilk başvurularına göre belirgin düzelmiş olmakla birlikte Türkiye'deki diğer merkezlerde özellikle güneydoğu bölgesinde halen takip ve tedavisi düzenli yapıla-

mayan, tedavi uyumu olmayan ve komplikasyon riski yüksek olan pediatrik hastalar bulunmaktadır. Bu hastaların transfüzyon, şelasyon ve komplikasyon gelişimi açısından takibi çok önemlidir.

Ayrıca Türkiye'de yaşayan mülteci bireylerde doğurganlığın daha yüksek olması ve hemoglobinopatilerin sık görülmesi nedeni ile evlilik öncesi tarama programı kapsamında değerlendirilmeleri gerekmektedir. Tüm koruyucu sağlık hizmetleri programlarında olduğu gibi bu programda da farkındalık çalışmaları önemli bir yer tutmakta olup, bu alanda yapılacaklar katkı sağlayacaktır.

Kaynaklar

1. Weatherall DJ, Clegg JB. Thalassemia—a global public health problem.Nat Med. 1996;2:847-849.
2. Galanello R, Origa R. Beta-thalassemia. Orphanet J Rare Dis. 2010;5:11.
3. Basak AN. The molecular pathology of beta-thalassemia in Turkey: the Boğaziçi university experience. Hemoglobin. 2007;31:233-241.
4. Amnesty International. Refugees, Asylum-Seekers and Migrants.https://www.amnesty.org/en/ [webpage]. Accessed: October 28, 2018

ECMO ve Hematolog

Dr. Can BALKAN
Ege Üniversitesi, İzmir

Ekstrakorporeal membran oksijenasyonu (ECMO) yaşamı tehdit eden akut ve/veya kronik kardiyopulmoner sistem hastalıklarının tıbbi tedaviye yanıt vermeyen geri dönüşümlü durumlarında hayat kurtarıcı olan mekanik destek sistemlerinden biridir. ECMO için genel endikasyon; konvansiyonel tedaviye yanıtsız geri döndürülebilir hemodinamik veya solunumsal bozukluklardır. ECMO endikasyonları Veno-Arteriel (VA) ECMO ve venö-venöz (VV) ECMO uygulamalarında farklılık göstermektedir. VV-ECMO ile esas olarak solunum sistemi, indirekt olarak da hemodinami desteklenir. VA-ECMO'da ise doğrudan kardiyak veya kardiyopulmoner destek sağlanır. Çocuklarda ilk kez 1972 yılında açık kalp ameliyatı sonrası ve yenidoğanlarda ilk kez 1975 yılında mekonyum aspirasyonu için kullanılmıştır. ECMO'ya başlama kararı verilirken özellikle organın veya fonksiyonunun iyileşebilme olasılığı dikkate alınmalıdır. Endikasyonların belirlenmesinde ekonomik faktörlerin yanında, teknolojik alt yapı, organ nakli imkanları, hastanın eşlik eden genetik, metabolik, nörolojik hastalıkları da göz önünde bulundurulmalıdır. Tedavisi mümkün olmayan maligniteler, multiorgan yetmezliği, prematürite ve belirgin santral sinir sistemi hasarının varlığı ECMO için mutlak kontrendikasyon oluşturur. Önceden mutlak kontrendikasyon olarak değerlendirilen bazı durumlar artık göreceli kontrendikasyon grubunda değerlendirilmektedir. ECMO teknolojisinin gelişimi, erişilebilirliğin artması ve uygulamanın daha kolay hale gelmesi ile dünya genelinde canlandırma sırasında ECMO kullanımı (ECPR) belirgin olarak artmaya başlamıştır. ECMO, kanın vücut dışında yapay bir akciğer ile ventile edilip vücuda geri verilmesi esasına dayanır. Dolaşım yetmezliklerinde VA-ECMO; solunum yetmezliğinde VV veya VA-ECMO tercih edilir. Bir ECMO sistemi; pompa, oksijenatör, ısıtıcı, oksijen-kuru hava karıştırıcı, arteryel-venöz kanüller, tubing set, rezervuar, basınç monitörleri ve hava detektöründen oluşur.

VV-ECMO endikasyonları:

- Akut gelişen, hayatı tehdit eden, geri dönüşümlü, konvansiyonel tedaviye yanıtsız solunum yetmezliği,
- Hiperkarbik solunum yetmezliği (pH<7.25 ve PIP>40),
- Ciddi hayatı tehdit eden hipoksemidir.

VA-ECMO endikasyonları:

- Düşük kardiak output,
- Konjenital kalp hastalığı,
- Kardiak transplant öncesi geçiş,
- Böbrek yetmezliği, miyokardit ve yanık gibi durumlara sekonder geçici kardiyomiyopati nedenleridir.

ECMO ve Antikoagülasyon

ECMO tedavisi sırasında antikoagülasyon uygulanması, devre pıhtılaşmasını önlemek için gereklidir. Ancak hemorajik veya tromboembolik komplikasyonlar morbidite ve mor-

talitenin artmasına neden olabilmektedir. Ekstrakorporeal Yaşam Destek Örgütü'nün (ELSO) uluslararası kayıtlarına göre ECMO yapılan hasta sayısı ve ECMO kullanan merkez sayısı her geçen yıl artmaktadır. ECMO kullanımında dünya çapında hızlı bir artış olmasına rağmen, pediatrik mortalite oranları sabit kalmış ve hatta kanülasyon nedenine bağlı olarak artmıştır. Pediatrik hastaların olduğu bir çalışmada, hastaların %70,2'sinde kanama ve %12,8'inde antikoagüle edilmesine rağmen trombotik olay olduğu gösterilmiştir. ECMO kullanan merkezlerin artmasıyla antikoagülasyon önemli bir araştırma alanı haline gelmiştir.

ECMO sırasında antikoagülasyon tedavisi, devrede pıhtılaşmayı ve tromboembolik olayları önlemek için gerekli olsa da, komplikasyon gelişimi için önemli bir risk faktörü olmaya devam etmektedir. ECMO sırasında en sık görülen kanama komplikasyonları intrakraniyal, cerrahi alan ve gastrointestinal kanamalardır. Cerrahi alan kanaması en sık görülen komplikasyondur ve pediatrik ECMO hastalarında yaklaşık % 25 oranında görülür. Kanama komplikasyonları artmış mortalite ve morbidite ile ilişkilidir. İntrakraniyal kanama sık görülen bir komplikasyon olmasa da, intrakraniyal kanamanın olması mortaliteyi arttırmaktadır. Kanamaya ek olarak trombotik komplikasyonlar da ortaya çıkabilir. Kanama komplikasyonları kadar yaygın olmasa da, serebral enfarktlar da görülebilmektedir. Anfraksiyone heparin (ANFH), ECMO'da antikoagülasyon için en yaygın olarak araştırılan ve kullanılan antikoagülan olmaya devam etmektedir. Ancak pediatrik ve yetişkin ECMO hastalarında alternatif ajan arayışı giderek artmaktadır.

Anfraksiyone Heparin

Anfraksiyone heparin (ANFH), hem yetişkinlerde hem de çocuklarda ECMO sırasında en yaygın olarak kullanılan antikoagülandır. Heparin molekülü antikoagülan etkisi için bir plazma faktörü olan antitrombin (AT)'e gereksinim duyar. Heparin, AT'nin etkisini güçlendirmek için katalizör görevi görür, trombin ve FX'u inhibe eder. Böylece fibrinojenin fibrine dönüşümünü engeller. Heparinin yarılanma ömrü sağlıklı yetişkinlerde yaklaşık 1-2 saat iken, pediatrik hastalarda önemli ölçüde değişkenlik gösterir. Örneğin yenidoğanlarda etkili antikoagülasyon elde etmek için sık etkinlik değerlendirilmesi, daha yüksek bolus ve infüzyon hızları gerekmektedir. ANFH kullanımına bağlı pediatrik hastaların %1 - 2'sinde heparin ilişkili trombositopeni görülür. Aktive parsiyel tromboplastin zamanı (APTZ), aktive pıhtılaşma zamanı (ACT) ve anti-FXa testi, antikoagülasyon etkinliğini izlemek için rutin olarak kullanılır. ANFH, ECMO başlangıcından önce kanülasyondan hemen sonra hem yetişkinlerde hem de çocuklarda 50-100 U/kg bolus olarak verilir ve ECMO desteği süresince sürekli olarak infüze edilir. Klinik duruma ve etkinlik izleme testlerinin sonuçlarına bağlı olarak aralıklı bolus infüzyonda verilebilir. Yetişkinlerde daha düşük dozlar uygun olabilir, ancak yenidoğanlarda ve pediatrik hastalarda, belirgin kanama olmadığında daha yüksek dozlar verilmelidir. Hedef ACT düzeyi (180-220) 20-50 U/kg/saat infüzyon hızıyla elde edilir. Düşük moleküler ağırlıklı heparin (DMAH), yetişkin hastalarda ECMO sırasında deri altından da uygulanabilir, ancak kullanımı sınırlıdır. ECMO kullanan pediatrik hastalarda DMAH ile ilgili sınırlı sayıda rapor bulunmaktadır.

Alternatif Antikoagülanlar

Alternatif antikoagülanlar arasında doğrudan trombin inhibitörleri (örn. Bivalirudin), FXa inhibitörleri (örn. Rivaroksaban, Argatroban), FXIIa inhibitörleri ve Nafamostat Mesilat bulunur. Pediatrik popülasyonda bu alternatif ajanlarla ilgili büyük ölçekli çalışmalar yapılmamıştır.

Bivaluridin

ECMO hastalarında başlangıç antikoagülanı olarak kullanılabilen, ancak HİT veya ANFH direnci olan hastalarda ikincil olarak da kullanılabilen potansiyel bir doğrudan trombin inhibitörüdür. Bivalirudin, intravasküler proteoliz yoluyla metabolize olduğundan, karaciğer ve böbrek yetmezliği olan kritik hastalarda kullanımı düşünülebilir. Yenidoğan ve pediatrik hastalarda, özellikle ECMO'da takip edilen hastalar için çok sınırlı veri mevcuttur. Bir çalışmada ANFH direnci, ANFH yetersizliği veya HİT olan 12 pediatrik hastada heparinden

bivalirudine geçerek başarılı antikoagülasyonun sağlandığı bildirilmiştir. Pediatrik bivalirudin dozajları henüz belirlenmemiş olmasına rağmen, bir pilot çalışmada 0.125 mg/kg bolus dozunun ardından sürekli olarak 0.125 mg/kg/saat infüzyonun etkili ve güvenli olduğu gösterilmiştir. Hedef terapötik APTZ aralığı normal değerin 1.5 - 2.0 katıdır. Ancak en uygun devre mekaniğini sürdürmek isteniyorsa normal değerlerin 1.5 - 2.5 katının hedef alınması daha uygundur. Heparin ve bivalirudin alan ECMO hastaları karşılaştırıldığında tromboembolik komplikasyonların boyutu her iki grupta benzer bulunmuştur.

Argatroban

Trombin aktif bölgesine geri dönüşümlü olarak bağlanan, L-arginin'den türetilen başka bir sentetik doğrudan trombin inhibitörüdür. Amerika Birleşik Devletleri'nde HİT hastalarında tromboz tedavisi için ilk pediatrik etiketli antikoagülandır. Çocuklarda trombozun genel tedavisinde sürekli olarak 0.75 mcg/kg/dk infüzyon olacak şekilde uygulanır ve 2 saat sonra kontrol edilen APTZ'nin 1.5 - 3.0 olması hedeflenir. Doz, hedef APTZ düzeyine ulaşana dek 0.25 mcg/kg/dk'lık artışlarla titre edilebilir. Argatroban hepatik olarak elimine edildiğinden, karaciğer fonksiyon bozukluğu olan kritik hastalarda doz azaltımı düşünülmelidir. ECMO hastaları ile ilgili sınırlı sayıda çalışma vardır. Bir çalışmada ECMO veya VAD ile eşzamanlı olarak argatroban alan 1 hafta ila 16 yaş arası 12 hasta incelenmiştir.

Devre hazırlığı sırasında argatroban uygulandıktan sonra ve hem ACT hem de APTZ takibi yapılan bu çalışmada bir hastada bir oksijenatörde pıhtı saptanırken, bir hastada intravasküler pıhtılaşma ve bir diğerinde gastrointestinal kanama görülmüştür.

Nafamostat Mesilat

Nafamostat mesilat (NM), akut pankreatit ve şok için kullanılan sentetik bir serin-proteaz inhibitörüdür. Son zamanlarda çok kısa yarılanma ömrü özelliği ile hemodiyaliz ve plazmaferezin hemorajik komplikasyonlarını azaltmak için kullanılmaktadır. Birkaç çalışmada, NM'nin potasyumun idrarla atılımını azalttığı ve hiperkalemiye neden olduğu bildirilmiştir. İlaç ve metabolitleri, renal kortikal toplama kanallarında amiloride duyarlı sodyum iletkenliğini inhibe ederek idrar potasyum atılımının bozulmasına neden olur. ECMO uygulaması sırasında kullanımı ile ilgili sonuçlar tartışmalı olup bildirilen sonuçların çoğunluğu Kore ve Japonya gibi Asya ülkele-

rindendir. Bazı çalışmalarda ECMO hastalarında heparinden daha yüksek kanama riski ile ilişkili olduğu bildirilirken, bunun aksine yüksek kanama riski olan ECMO hastaları için güvenli bir alternatif antikoagülan olduğunu bildiren çalışmalar da vardır. Bununla birlikte, özellikle pediatrik popülasyonda NM kullanımı ile ilgili geniş bir çalışma henüz bildirilmemiştir. Dahası, pediatrik popülasyonda doğru dozaj ve titrasyon yöntemi ilkeleri henüz oluşturulmamıştır ve daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Diğer Antikoagülanlar

Rivaroksaban, FXa'yı spesifik olarak inhibe eden ve trombin oluşumunu önleyen ilk oral doğrudan trombin inhibitörüdür. Bununla birlikte, pediatrik hastalarda kullanımına ilişkin sınırlı veri mevcuttur. Rivaroksaban, yetişkin hastalarda derin ven trombozu veya pulmoner embolinin tedavisi ve önlenmesinde kullanılır. FXIIa inhibitörleri, sadece ECMO'nun hayvan modellerinde değerlendirilen yeni antikoagülanlardır. Bir rekombinant insan FXIIa-nötralize edici antikor, kanama riskini artırmadan ekstrakorporeal devrede trombozu önlemiştir.

Kaynaklar

1. McMichael ABV, Ryerson LM, Ratano D, Fan E, Faraoni D. and Annich GM. 2021 ELSO Adult and Pediatric Anticoagulation Guidelines. ASAIO Journal, Guidelines 2022.
2. Akçay N, Şevketoğlu E. Ekstrakorporeal membran oksijenizasyonunda antikoagülasyon. Kendirli T, editör. Çocuklarda Ekstrakorporeal Membran Oksijenizasyonu. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2021. p.61-7.
3. Köker A, Dursun O. Çocuklarda ekstrakorpo real membran oksijenizasyonu endikasyonları. Kendirli T, editör. Çocuklarda Ekstrakorporeal Membran Oksijenizasyonu. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2021. p.1-12.
4. Barbaro RP, Paden ML, Guner YS, Raman L, Ryerson LM, Alexander P, et al. ELSO mem ber centers. Pediatric extracorporeal life sup port organization registry international report 2016. ASAIO Journal. 2017;63(4):456-63.

Mikozis Fungoides

Dr. Cüyan DEMİRKESEN
Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi, İstanbul

Mikozis fungoides (MF); en sık rastlanan kutanöz lenfoma olup primer kutanöz lenfomaların yaklaşık %50 sini oluşturur. Epidermotropizm gösteren küçük-orta boy T hücreleri ile karakterizedir. Patch (yama), plak, tümoral lezyonlarla, bazen de eritrodermi tablosuyla karşımıza çıkar. Her lezyonun farklı histolojik özellikleri mevcuttur. Yavaş seyirli lenfomalar içinde yer alan MF'te prognozu belirleyen parametreler; lezyon tipi, yaygınlık ve deri dışına yayılımdır. Medyan yaş 55-60 olup, çocukluk ve adelosan çağda da görülebilir.

Dermatopatolojinin en sıkıntılı konularından biri erken dönem (patch (yama) ve erken plak dönem) MF tanısıdır. Bu dönemde hata oranları; %40 yalancı negatiflik (benign inflamatuar dermatoz zannedilen MF), %44 yalancı pozitiflik (MF zannedilen benign inflamatuar dermatoz) olarak literatürde yer almaktadır. Buradan da anlaşıldığı gibi erken MF tanısında kullanılan kriterler netleşmemiştir. Ayrıca erken MF tanısını zorlaştıran diğer nedenler; alışılagelmiş patch (yama), plak ve tümoral lezyonlar dışında hastalığın farklı klinik prezentasyonlarının bulunması, MF'i histolojik olarak taklid edebilecek benign inflamatuar dermatozların varlığıdır. Erken dönem MF'de histolojik ve immunfenotipik bulgular nonspesifik olabilir. Kesin tanı için multipl biopsiler gerekebilir. Moleküler teknikler erken dönemde yardımcı olmayabilir. Altının çizilmesi gereken nokta; MF tanısı için klinikopatolojik korelasyonun gerekliliğidir.

Yaşanan bu sıkıntının farkında olan İnternasyonel Kutanöz Lenfoma Cemiyeti (ISCL) 1999-2004 yılları arasında 5 konsensus toplantı düzenleyerek erken MF tanısına netlik kazandırmaya çalışmış ve bu toplantıların sonunda klinik, histolojik, immunfenotipik ve moleküler biyolojik kriterleri göz önüne alarak bir skorlama sistemi önermiştir (tablo 1). Bu toplantılar sonunda konsensusa varılan konulardan biri parapsoriazis kavramıdır. Sonunda "büyük plak parapsoriazis" ve "parapsoriazis variegata" terimlerinin MF ile eş anlamlı olduğu, bunların MF'in bir klinik prezantasyonu olduğu konusunda fikir birliği sağlanmıştır. Ancak "küçük plak parapsoriazis" konusunda farklı görüşler ortaya konmuştur.

MF'in patch (yama) evresi için bildirilen kriterler ve bu kriterlerin görülme oranları aşağıda özetlenmiştir:

- Atipik lenfositler (intraepidermal lenfositik atipi) %9
- Epidermotropizm %75-96
- Tek lenfosit %22
- Epidermisin bazal tabakası boyunca dizelenen, çevrelerinde halo bulunan en az 4 lenfosit (baziler lenfositler) %23
- Etrafında halo bulunan lenfositler %40
- Oransız ekzositoz (disproportional exocytosis): Hafif spongiozun olduğu (spongiotik vezikülün bulunmadığı) bir zeminde çok sayıda lenfosit varlığı %17
- Pajetoid epidermotropizm %3

- Pautrier mikroabseleri (3 veya daha fazla lenfositten oluşan küme) %19
- Epidermal değişiklikler:
- Normal %48
- Ortohiperkeratoz/parakeratoz
- Psoriaziform/düzensiz epidermal hiperplazi %35
- Düz ve/veya atrofik epidermis %13
- Spongioz (belirgin spongioz %4)
- Çoğu zaman fokal, bazen yaygın interfaz değişiklikler %59
- Nekrotik keratinositler %23
- Üst dermiste lenfositik infiltrasyon:
- Bant tarzında %30
- Yer yer bant oluşturma eğilimi gösteren (patchy-lichenoid) %66
- Perivasküler %3
- Dermisteki infiltrasyonda monomorfik görünüm veya topluluk oluşturan atipik lenfositler (7-9 µm)
- Papiller dermal fibrozis (ince ondülan kollajen demetler halinde) %97
- Geç "patch" (yama)/plak dönemde dermal infiltrasyonda eozinofil ve plazma hücreleri
- Melanofajlar %8
- Ekstravaze eritrositler %4
- Dilate damarlar (poikilodermik MF)

MF sorulan biopsiye yaklaşım 4 şekilde olabilir: "Bulgular MF için tipiktir", "Bulgular MF yönünde şüphe uyandırmaktadır", "MF kesinkez ekarte edilememektedir" veya "MF değildir". Kesin tanıya ulaşılamadığı durumlarda ("şüphe ediyorum"veya "ekarte edemiyorum") lokal tedavi uygulamadan, 2 hafta sonra biopsi tekrarı veya reküran lezyonlarda biopsi tekrarı önerilmektedir.

Plak dönem MF'te ise epidermotropizm daha belirginleşir. Pautrier mikroabseleri daha sık oranda rastlanır. Üst dermiste çoğu zaman bant oluşturan atipik lenfositlerle birlikte eozinofiller ve plazmositler gözlenir. Plak dönem MF'in tanıda zorluk yaratan bir histolojik varyantı mevcuttur. İnterstisyel MF olarak bilinen bu nadir tip; inkomplet granüloma anulare ve morfeanın inflamatuar dönemi ile ayırıcı tanıya girer. Literatürde bildirilen granüloma anulare benzeri MF'ler bu gruptandır. Histolojik olarak epidermotropizm görülmeksizin dermiste damarlar etrafında ve interstisyumda kollagen lifler arasında infiltrasyon gözlenir. İnterstisyel hücrelerin T hücreleri olduğunu immunhistokimyasal yöntemler ile göstermek ayırıcı tanıda kullanılabilecek bir yöntemdir oysa granüloma anularede interstisyel hücreler CD68(+) histiyositlerdir.

Tümöral dönem MF'te artık lenfoma tanısını koymak zor değildir. Bu dönemdeki sorun diğer kutanöz lenfomalarla ayırımdır. Klinik olarak uzun süreli patch (yama)/plak lezyonların olup olmadığı mutlaka dermatopatoloğa bildirilmelidir. Histolojik olarak bu dönemde epidermotropizm çoğu zaman görülmez. Dermiste üst yarıda yoğunlaşan diffüz bir infiltrasyon gözlenir. Neoplastik hücre sayısı artmıştır. Neoplastik hücreler; küçük-orta boy veya büyük hücrelerden oluştuğu için pleomorfik görünüm ortaya çıkar.

MF'te gözlenen neoplastik hücreler α/β yardımcı bellek T-hücre fenotipine (βF1(+), CD3(+), CD45RO(+), CD4(+), CD5(+), CD8(-)) sahiptir. Nadiren T-sitotoksik fenotip (βF1(+), CD3(+), CD4(-), CD5(+), CD8(+)), γ/δ fenotip (βF1(-), CD3(+), CD4(-), CD5(+), CD8(+)) de gösterebilir. Ancak bunların prognostik önemi yoktur. MF'te %10 oranında sitotoksik protein (TIA-1, granzyme B) ekspresyonu görülür. Aberan fenotipin saptanmasının MF tanısında yardımcı olduğu öne sürülmektedir. Skorlama sisteminde kullanılan immunfenotipik kriterler aşağıda yer almaktadır:

- T hücrelerinin %50'sinden azında CD2, CD3 ve CD5 ekspresyonu
- T hücrelerinin %10'undan azında CD7 ekspresyonu
- CD2, CD3, CD5 veya CD7 ekspresyonunda epidermis/dermis uyumsuzluğu (epidermisteki ekspresyonda azalma)

Bu kriterlerin yanı sıra CD4/CD8 ve CD8/CD3 oranları üzerinde durulmuştur. CD4/CD8 oranı epidermiste 4:1 ve üzeri ise MF lehine, 10:1 ise kesin tanı kriteri olarak kullanılabileceği öne sürülmüştür. Bunun yanı sıra CD8/CD3 oranı epidermiste 1/7 ve üzeri ise MF yönünden anlamlı olduğu vurgulanmıştır.

Bütün bu immunfenotipik özelliklerin MF tanısı açısından değeri halen tartışmalıdır. Bazı büyük merkezlerde erken dönem MF tanısında rutin olarak immunhistokimyasal inceleme yapılmadığı önemle belirtilmekte ve "gold standardın" klinik ve konvansiyonel histopatolojik bulgular olduğu vurgulanmaktadır. Bu nedenle ISCL'nin önerdiği skorlama sistemine şüpheyle bakılmaktadır.

MF'e spesifik translokasyon tanımlanmamış, ama bazı MF vakalarında kromozom kayıpları veya anomalileri tespit edilmiştir (10q kaybı, p53, p15 ve p16 tümör supresör genlerde anomaliler). Bunun yanı sıra JUNB amplifikasyonu ve overekspresyonu bildiren yayınlarda mevcuttur. Klonal T hücre reseptör (TCR) gen yeniden düzenlenmesi, MF tanısında yardımcı bir yöntem olarak önerilmektedir. Ancak literatürde erken MF'te TCR genlerinde klonalite %55-72 oranında bildirilmektedir. Bununla birlikte bazı benign inflamatuar dermatozlarda da klonalitenin saptanması bu yöntemin yararına gölge düşürmektedir. Bu nedenlerle yine bazı büyük merkezlerde klonalite araştırmak amacıyla PCR kullanımının rutinlerinde yer almadığı belirtilmektedir. Yine de erken MF yönünde klinikopatolojik şüphe duyulan vakalarda ve eritrodermide klonalitenin saptanmasının değerli bir bulgu olduğu vurgulanmaktadır.

MF'te diffüz büyük hücreli lenfomaya dönüşüm transformasyon olarak adlandırılmakta ve literatürde transformasyon oranı %8-55 olarak bildirilmektedir. Transforme MF'te yer alan büyük hücreler; immunoblast, pleomorfik veya anaplastik hücreler niteliğinde olup CD30(+) veya CD30(-) tir. Transformasyon, her dönemde görülebilmekle birlikte sıklıkla tümoral dönemde ortaya çıkar. Transformasyon deri lezyonlarında olabileceği gibi lenf düğümünde veya karaciğerde de görülebilir. Agresif bir seyrin ifadesi olan transformasyonda medyan sağkalım süresi 2-36 ay olarak bildirilmektedir. Transformasyon için belirtilen kriter; büyük hücre oranının %20-25'in üzerinde olması veya mikroskopik nodül oluşturan büyük hücrelerin varlığıdır. Büyük hücreler görüldüğünde "histiositten zengin MF"i ayırd etmek için CD3 ve CD68 çalışılmalıdır. Ayrıca küçük lenfositlerde ve/veya büyük neoplastik hücrelerde CD20 koekspresyonu da transformasyonda bildirilmektedir. Transformasyondan bahsedebilmek için klinik olarak klasik MF tanısı için gerekli olan "patch" (yama)/plak lezyonlar bulunması şarttır. Aksi halde MF dışı pri-

mer kutanöz lenfomalarla karışır. Özellikle CD30(+) anaplastik büyük hücreli lenfoma (ALCL) ile ayırım için transforme MF'de büyük hücrelerle karışık halde küçük-orta boy serebriform hücrelerin varlığı önemli bir bulgudur.

Literatürde birçok MF varyantı tanımlanmış olmakla birlikte prognostik önemleri olması nedeniyle WHO-EORTC sınıflamasında sadece 3 varyant yer almıştır. Bunlar:

- Folikülotropik MF (Foliküler müsinöz ile ilişkili MF)
- Granülomatöz gevşek deri
- Pajetoid retiküloz (Worringer-Kolopp hastalığı)dır.

Folikülotropik MF epidermotropizm göstermeden folikülotropizm gösteren atipik küçük-orta boy lenfositler ile karakterizedir. Arada seyrek CD30(+) blastik hücreler, bazen de eozinofil ve plazma hücreleri izlenir. Folikül epitelinde müsinöz dejenerasyon (foliküler müsinöz) görülebilir. İnfundibuler kist ve komedonlar (milia en plaque) infiltrasyona eşlik edebilir. Prognoz klasik MF'e göre daha kötü olup 5 yıllık sağkalım %70-80 olarak bildirilmektedir.

Granülomatöz gevşek deride atipik T hücrelerinin eşlik ettiği granülomatöz infiltrasyon ve bununla birlikte ciltte sarkmaya yol açan elastik lif hasarı görülür. Çoğu hastada yavaş seyir bildirilmektedir.

Tablo 1. Erken MF tanısında önerilen skorlama

Kriterler Klinik	***Skorlama sistemi***
Temel kriter: Persistan/progresif "patch"/ince plak	2 puan: Temel+2 ek kriter 1 puan: Temel+1 ek kriter
Ek kriterler: 1)Güneş görmeyen bölge 2)Değişken boyut/şekil	
3)Poikiloderma Histopatoloji Temel Kriter:Yüzeyel lenfoid infiltrasyon	2 puan: Temel+2 ek kriter
Ek kriterler: 1)Spongioz olmaksızın epidermotropizm	1 puan: Temel+1 ek kriter
2)Lenfoid atipi	
Moleküler biyoloji	
Klonal TCR gen yeniden düzenlenmesi	1 puan: Klonalite için
İmmunopatoloji	
1)T h.lerinin %50'sinden azında CD2,3,5 ekspresyonu	1 puan: 1 veya daha fazla kriter
2)T h.lerinin %10'undan azında CD7 ekspresyonu	
3)CD2,3,5 veya 7 ekspresyonunda epidermis/dermis uyumsuzluğu	

*MF tanısı için 4 puan gereklidir.

Pajetoid retiküloz, çoğunlukla ileri yaşta, ekstremitelerde soliter plak lezyon olarak ortaya çıkar. Çok iyi seyri olan bu hastalıkta histolojik olarak sadece epidermiste lokalize tek tek veya küçük topluluklar halinde orta boy-büyük, koyu kromatinli lenfoid hücreler gözlenir. Bu hücreler CD3(+), CD4(+), CD8(-), CD30(+), bazen de CD4(-), CD8(+) tir. Özellikle CD8(+) tiplerinde ayırıcı tanı içine "primer kutanöz agresif epidermotropik CD8(+) sitotoksik T hücreli lenfoma" girer. Çok kötü seyirli olan bu lenfoma (medyan sağkalım süresi 32 ay) ile ayırım için morfoloji, klinik prezantasyon, immunofenotipik özellikler yeterli olmayabilir. Klinik seyir ayırımı sağlar.

Özetle, MF tanısı sadece mikroskop başında konulabilecek bir tanı değildir. Her aşamasında klinikopatolojik korelasyon gereklidir. "Gold standard" klinik ve histopatolojik bulgulardır. Tanının kesinleştirilemediği durumlarda multipl biopsiler, hasta takibi ve reküran lezyonlar ortaya çıktığında biopsi tekrarı gereklidir.

IgG4 İlişkili Hastalıklar: Ne Zaman Düşünelim, Nasıl Tanı Koyalım, Nasıl Tedavi Edelim?

Dr. Demircan ÖZBALCI
Süleyman Demirel Üniversitesi, Isparta

IgG4 ilişkili hastalık, vücutta tüm anatomik bölgelerde görülebilen IgG4 zengin fibroinflamatuar reaksiyon ile seyreden, 2001'de 20 hastalık bir seri ile tanımlanmış bir hastalıktır. Bu reaksiyon vücutta tümöral kitleler ve bazen de obliteratif flebit ile kendini göstermektedir. Tedavi edilmezse geri dönüşsüz organ hasarı yapabilen bir hastalıktır. Kemik iliği ve lenfoid organ tutulumu olması, lenfadenopati, eozinofili ve poliklonal gammapati ile seyretmesi, hematolojik hastalıklar ile ayırıcı tanı yapılması gerekliliği (Multisentrik Castleman Hastalığı, lenfoma, plazma hücre neoplaziler, hipereozinofilik sendrom) hematologların da hastalıkla ilgili farkındalıklarının olması gerektiğini göstermektedir.

5 -7. dekatta görülür. Erkete daha sık görüldüğü belirtilmekle birlikte, tutulum bölgeleri erkek ve kadında farklılık göstermektedir. Erkeklerde pankreatobilier hastalık ve retroperitoneal hastalık sık görülürken, kadınlara baş-boyun tutulumu daha sıktır. A.B.D.'de insidans 0.78-1.39/100000 iken, hastalığın ilk tanımlandığı Japonya'da 2.2-4.5/100000 sıklığında görülmektedir. Genel popülasyona göre mortalite daha yüksektir ve kanser sıklığında artış da bildirilmiştir.

Patogenezde hem B hem de T hücreler önemli rol oynar. Serumda IgG4 artışı karakteristiktir. IgG4 plazma hücreleri, plazmablastlar ve hafıza b hücrelerinin artışı hastalık aktivitesi ile ilişkilidir. Dokuda ise, lenfoplazmositik infiltrasyon, storiform fibrozis, obliferatif flebit göze çarpar. IgG4 yükselişi hastaların yaklaşık %70'inde görülür. Seviyesi ve organ tutulumu arasında pozitif korelasyon görülmektedir. IgG4 yükselişinin etyolojisi tam olarak aydınlatılamamıştır; bunu kompansatuar bir yanıt veya yanlış yönlenmiş immün yanıt olduğu konusunda görüşler bulunmaktadır. Ayrıca patogenezde oynadığı rol de net değildir. IgG4 yüksekliği, hastalık için özgün de değildir; Myastenia gravis, pemfigus vulgaris ve kronik inflamatuar demyelinizan hastalıklarda da IgG4 yüksekliği görülmektedir.

CD4 + SLAMF7 sitotoksik T lenfositler hastalık sırasında aktiftir, tedavi ile düzeyleri gerilemektedir. Aktivitenin annexin A11 ve galaktin-3'e karşı reaksiyon olduğu düşünülmektedir. Ayrıca Plazma hücreleri, T lenfositlerin aktivasyonunu sürdürmesini sağlamaktadır. Perforin, granzim, TGF-β, IFN-γ ve IL-1β salgılayarak hastalıkta rol oynarlar. Ayrıca dolaşımdaki tip 2T foliküler yardımcı hücreler de patogenezde rol oynar. Bu hücrelerin plazmablast sayısı, tutulu organ sayısı, IgG4 düzeyi ve Il-4 konsantrasyonu ile pozitif korelasyonu bulunmaktadır. Ayrıca fibrozis ile direkt olarak ilişkilidir. Il-4, B hücre maturasyonu ve B hücre aracılı IgG4 ve IgE salınımını düzenlemektedir.

Klinik, son derece heterojendir, her organ ve doku tutulabilir. Yakın zamanda yapılan çalışmalarla 4 tutulum tipi tanımlanmıştır.

a) Baş-boyun: Kadınlarda daha sıktır. Ortalama 55 yaşlarında görülmektedir. Yüksek IgG4 ve eozinofil düzeyi ile ilişkilidir, atopi görülür. Tükrük bezi ve/veya lakrimal kanal tutulumu tipiktir. Tükrük bezi ve/veya lakrimal kanal tutulumu tipiktir. Patolojik olarak storiform fibrozis ve obliferatif flebit gözlenir. Bezlerde ağrısız simetrik genişleme göze çarpar. Ayrıca orbital tutulumla birlikte propitozis, ağrı, ekstraoküler kas ve optik sinir basısına bağlı görme değişiklikleri görülmektedir. Kuru göz görülmekle birlikte Sjögren sendromun-

daki kadar ciddi değildir. Üveit ve sklerit nadirdir. Ağrısız, yumuşak lenfadenopati de eşlik edebilmektedir. Beraberinde sistemik tutulum da görülebilmektedir. Daha nadiren pakimenejit, hipofizit, tiroidit, tiroid büyümesine bağlı bulgular, hipo-hiper veya ötiroidi, ve rinosinüzit görülür. Daha nadiren rinosinüzitle birlikte kemik yıkımı görülebilmektedir.

b) Retroperitoneal fibrozis ve büyük damar: Erkeklerde daha sık görülür. Ortalama yaş 58'dir. İnfrarenal aortu saran yumuşak doku kitlesi ile karakterizedir. Klinikte, kompresyona bağlı bulgular göze çarpar. Üretere ve iliak artere uzanabilir. Bazı olgular asemptomatik iken, bazılarında bel, kalça veya yan ağrısı, hidroüreteronefroza bağlı bulgular ve alt ekstremite ödemi gözlenir. Sklerozan mezenterit ve mediastinit de gözlenebilir. Aortit ve periaortit ile paravertebral yumuşak doku kitlesi bu bulgulara eşlik edebilir. Ayrıca baş boyun bölgesinde de orbital pseudotümör ve tirodit yapabilmektedir. Tanıya gitmek, biyopsi sadece fibrozisi gösterdiği için oldukça zordur. IgG4 seviyesi normal olması da tanıyı güçleştirmektedir.

c) Pankreato-hepatobilier hastalık: Erkekte daha sıktır, ortalama yaş 63'dür. Lenfoplazmositik sklerozan pankreatit en sık görülen tiptir. Ağrılı veya ağrısız ikter ve pankreatik kitle ile seyreder. BT/MR'da diffüz tutulum (sosis pankreas- patognomik) veya fokal tutulum gözlenir. Kronik süreçte pankreas normal görünümde olabilir. Kronik süreçte pankreas yetmezliği ön plana çıkmaktadır. Ekzokrin pankreas yetmezliğinde kilo kaybı ve yağda çözünen vitamin eksikliği gözlenirken, endokrin yetmezlikte diyabet görülmektedir. Hastaların ayrıca %20'sinde ayrıca sklerozan kolanjit gözlenmektedir. Steroid tedavisine yanıtı primer sklerozan kolanjitten daha iyidir. Karaciğer ve safra yollarında kitle, safra yolları dilatasyon ve anevrizmaları ile safra kesesi duvar kalınlaşması beraberinde görülebilen diğer klinik bulgulardır.

d) Glandüler genişlemelerle birlikte sistemik tutulum: Çok yüksek IgG4 seviyesi ile ilişkilidir. Erkeklerde daha sık ve yaş ortalaması biraz daha yüksektir (63 yaş). Klasik olarak, simetrik lakrimal ve/veya tükrük bezi tutulumu ile toraks, abdomen veya diğer bölgelerin tutulumu ile birlikte seyretmektedir. Akciğer tutulumu birçok şekilde karşımıza çıkabilmektedir. Interstisyel akciğer hastalığı görünümü, akciğerde infiltratlar (buzlu cam vs.), nodüller, kitleler, hiler-mediastinel LAP, bronşial ve plevral kalınlaşma ile plevral effüzyon başlıca akciğer tutulum şekilleri olarak gözlenmektedir. Plevral effüzyon çoğunlukla eksüdatif karakterdedir, bazen şilotoraks olarak da görülebilmektedir. Kalp tutulumu perikardit, perikardiyal effüzyon, perikardiyal kalınlaşma ve konstriktif perikardit gibi tablolarla görülebilmekte, koroner arter tutulumu ise akut koroner sendrom, koroner arter anevrizması ve kardiyak kitle ile kendini gösterebilmektedir. Renal tutulum ise tubülointersitisyel nefrit, membranoproliferatif glomerülonefrit ve renal pseudotümör olarak görülebilir. Görüntülemede yöntemlerinde başlangıçta renal hipertrofi, daha ileriki dönemlerde ise atrofi gözlenmektedir. Bunlara karşın, hastalığın son dönem böbrek yetmezliğine ilerlemesi sık görülmemektedir. Santral sinir sistemi tutulumu da sistemik tutulumda görülebilen bir tutulum biçimdir. En sık hipertrofik pakimenenjit (duramater tutulumu) görülmektedir. Genellikle asemptomatik seyretmekte ama daha az sıklıkla baş ağrısı, hidrosefali, kranial sinir paralizisi ile seyredebilmektedir. Hipofizit, sıklıkla asemptomatik bazı durumlarda ise hipofizer yetmezlik tablosu oluşturabilmektedir.

Bu geniş klinik yelpazede gerçek hayatta en sık görülen semptomlar hastalığın tanısını koymak açısından önem kazanmaktadır. Karadağ ve arkadaşlarının 2012-2016 yılları arasında Hacettepe Üniversitesinde takipli 52 hasta ile yaptıkları çalışmada medyan tanı yaşı 51.1±12.7 iken, medyan IgG4 düzeyi 280 mg/dl idi, En sık görülen semptomlar sırasıyla halsizlik-yorgunluk (%90.3), gece terlemesi (%28.8), kilo kaybı (%26.9) ve ateşti (%25). Tutulum olarak ise en sık retroperitoneal fibrozis gözlenirken (%44.2), lenfadenopati (%39.2), kardiyak tutulum (%28.8), orbital tutulum (23.1), pankreas tutulumu (23.1) ve tükrük bezleri (%21.2) ile lakrimal bez tutulumu (%17.3) izlemekte idi. %11.1 hastada mediastinal fibrozis vardı, bir hastanın ölüm sebebi olarak buna sekonder pulmoner yetmezlik bildirim yapılmıştı. Bir hasta konstriktif perikardite bağlı kalp yetmezliği ve bir hasta da MI ile kaybedilmiş ancak MI ile kaybedilen hastanın durumu hastalığa bağlanmamıştır. Ding ve arkadaşları, 2015-2021 tarihleri arasında Çin'de 113'ü erkek 47'si kadın toplam 160 hastayı multiorgan tutulumu olan ve olmayan olarak iki grupta incelemişler ve multiorgan tutulumunun iki kattan daha yüksek IgG4 düzeyi ve eozinofili ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Yaygın tutulumu olan 82 hastada en sık tutulan organlar lenf nodları (%73.1), tükrük bezleri (57.3), lakrimal kanal (%46.3), akciğer (%39) ve paranazal sinüsler (%19.3) olarak saptanmıştır. Yaygın tutulum olmayan 78 hastada ise en sık tutulan organlar pankreas (%42.3) lenf nodları (%26.9) ve akciğerdir (%20 .5). Çin'den Zhang ve arkadaşlarının 115'i erkek, 86'sı kadın toplam 201 hastalık çalışmalarında, en sık görülen başlangıç semptomları bezlerde veya gözde genişleme/büyüme (%42.79), kuru göz/ağız (%22.39), sarılık (%17.91), karın ağrısı ve halsizliktir (%14.93). En çok tutulan organlar ise pankreas (%45.77), tükrük bezleri (%41.29), lenf bezleri (%39.8), biliyer kanal (%28.36) ve lakrimal bezlerdir (%18.91). İki organ tutulumunda pankreas ve safra yolları en sık tutulurken (%36.4), ikinci sırada lenf nodları ve tükrük bezleri vardır. (%21.8). Üç organ tutulduğunda ise en sık lenf nodları, lakrimal bez ve tükrük bezleri (%46.6) tutulmuştur. A.B.D'de 114 hastada (%51 erkek) IgG4 seviyesi %46 hastada yüksek iken, IgG4/IgG oranı yüksekliğinin kanda sadece %20 hastada mevcut olduğu gözlenmiştir. Biyopsi incelemelerinde bu oran %58'e çıkmaktadır. Ayrıca biyopsiler incelendiğinde obliferatif flebit hastaların sadece %4'ünde görülmektedir. Tutulan organlar incelendiğinde en sık pankreasın tutulduğu (%36) bunu tükrük bezleri (%27), lenf nodu (%18), safra yolları (%18), sinüzit (%17) ve retroperitoneal fibrozis (%16) izlediği gösterilmiştir. Bir not olarak fibrozisli hastaların çoğunluğunun siyah kökenli olduğu bildirilmiştir.

Hiçbir test tanı koydurucu değildir, IgG4 yüksekliği ne sensitif ne de spesifiktir. Çok yüksek IgG4 yüksekliğinin (5 kattan fazla) bile sadece %73 sensitif olduğu gösterilmiştir. Biyopsi ile histopatolojik değerlendirme ana ölçüttür, ancak bazen sadece fibrozis saptanabilir. Obliferatif flebitin düşünülenden çok daha az görüldüğü saptanmıştır. Klinik, laboratuar ve patoloji tanı için birleştirilmelidir. Şu anda iki ölçüt yardımı ile tanıyı koymaktayız; ilki 2019 yılında American Collage of Rhematology ve European League against Rheumatism birleşerek ortaya koydukları ACR/EULAR kriterleridir. Giriş ve dışlama kriterleri konmuş; eğer hasta giriş kriterlerinden birini karşılar ve dışlama kriterlerine sahip

olmazsa, histopatoloji, laboratuar ve klinik tutulumlara göre puan almakta ve ≥20 puan alan hastaya IgG4 ilişkili hastalık tanısı konabilmektedir. Ancak kriterlerin klinik pratikte kullanımının zor olması sebebiyle 2020 yılında revize tanısal kriterler öne sürülmüştür.

1- Bir veya daha fazla organda IgG4 ile ilişkili olabilecek genişleme, şişlik, kitle veya nodül. Tek organ tutulumunda lenf nodu tutulumu şart değil!

2- Serum IgG4 düzeyinin 135 mg/dl'den büyük olması

3- Üç patolojik kriterden ikisinin pozitif olması

a. Fibrozis ile dense lenfosit ve plazma hücre infiltrasyonu

b. IgG4/IgG plazma hücre oranı>%40 ve IgG4 plazma hücreli varlığı (>10 HPF, >50 çok belirleyici)

c. Tipik doku fibrozisi, özellikle storiform fibrozis veya obliteratif flebit.

Her 3 kriter varsa kesin tanı, 1 ve 3. kriterler varsa muhtemel tanı, 1 ve 2. Kriterler varsa olası tanı olarak değerlendirilmiştir.

Tanı ve takip için IgG4 dışında çeşitli biyoişaretlerin yararlı olabileceği çalışmalarda gösterilmiştir. IgG4 remisyonla düşer ancak, genellikle tamamen normale dönmeyebileceği gösterilmiştir; ayrıca artışı hastalık progresyonu ile ilişkilidir. IgG1 düzeyi, IgE düzeyi, eozinofili, serum IgG4/IgG düzeyinin >%40 olması, düşük kompleman düzeyleri, yüksek sedimentasyonun tanıda ve takipte yeri olduğuna dair bulgular bulunmaktadır. Ayrıca ülkemizden yapılan bir çalışmada, sistemik immün inflamasyon indeksinin tanı ve takipte faydalı olabileceğine dair bulgular ortaya konmuştur. Ayrıca, PET-BT'nin tanı anında evreleme ve biyopsi yeri konusunda etkin olduğu, takipte ise tutulu lenf nodu aktivitesinin tedavi ile düştüğü görülmektedir.

Hematologlar olarak bu bilgiler ışığında klinik, laboratuar ve tanı konusunda nelere dikkat etmeliyiz? Glandüler dokuya lokalize olmaya meyilli storifom fibrozis ve obliferatif flebit genellikle kemik iliğinde ve lenf nodunda bulunmamaktadır, yani kemik iliğinde fibrozisi göstermek mümkün değildir. Lenfadenopatisi olan, eozinofilisi bulunan, poliklonal gammapati saptanan veya fibrotik kitlesel lezyonları bulunan hastalarda ayırıcı tanıda IgG4 ilişkili hastalığı düşünmeliyiz. LAP biyopsisinde özellikle Rosai-Dorfman veya Castelman hastalığı ile ayırıcı tanıya girebilen IG4 ilişkili hastalıkta dokuda ve serumda IgG4 düzeyi ve plazmablastların olmadığını ve tercihen tutulu organ veya LAP biyopsisine gitmek gerektiğini hatırlamalıyız. Hastaların %40'ında eozinofili saptanmaktadır, primer hipereozinofilik sendrom ile karıştırmamak gereklidir. IgG4 ilişkili hastalıkta Bcr-abl, Jak-2 veya Fipl1-pdgfr-α/β mutasyon pozitifliği bulunmaz. Bu mutasyonu olmayan bazı hipereozinofilik sendrom vakalarının aslında IgG4 ilişkili hastalık olduğu sonradan anlaşılmıştır. IgG4 ilişkili hastalıkta genellikle hafif-orta derece eozinofili gözlenmektedir (5000'in üzeri nadirdir). IgG4'ün IgG1 ile yükselişi bazen poliklonal hipervizkozite bulgularına yol açıp tanıda myelomla karışıklık yaratabilmektedir. Ayrıca IgE yükselişi, serum serbest zincirlerde artış gözlenmekte ve IgA ve IgM normal veya hafif yüksek bulunabilmektedir. Bir çalışmada, IgG4 ilişkili hastalık tanımlanmadan önce poliklonal gammapati (>30 g/L) sebepleri sırasıyla karaciğer hastalıkları (%66), bağ dokusu hastalıkları (%22), kronik enfeksiyonlar (%6) ve hematolojik hastalıklar (%5) olarak tanımlanmıştır. IgG4 myelom çok nadir görülen bir durumdur; IgG4 ilişkili hastalıkta kemik iliğinde myelom ile karışabilecek düzeyde plazma hücre artışı gözlenmez.

Ayırıcı tanıda baş boyun, böbrek, kalp, akciğer, batın pankreatobiliyer ve damarları tutan bütün otoimmün, enfeksiyöz ve malign hastalıklar düşünülmelidir. Hematologlar açısından, lenfoma, multisentrik castleman hastalığı, Rosai-Dorfman hastalığı, hipereozinofilik sendrom, multiple myelom/MGUS, vaskülitler ve Erdheim-Chester hastalığı gibi hastalıklar ön planda düşünülürken ayırıcı tanıda mutlaka Igg4 ilişkili hastalık akla gelmelidir.

Kortikosteroidler, tedavide ilk sırada kullanılan ajanlardır. Tedavi gereken hastalarda doz 30-40 mg/gündür (0.5 mg/kg/gün). Daha yüksek dozların ek katkısı bulunmamaktadır, ciddi hastalıkta 1 mg/kg a çıkılabilir. 3-6 ay devam edilip azaltarak kesilir. Asya'da 3 yıl 7,5-10 mg/gün idame dozu verilmektedir. Hastaların %40' yanıtsızdır veya 1 yıl içinde relaps olur ve idameye rağmen hastaları çoğunluğu 3 yıl içinde relaps olmaktadır. Relapsı azaltmak, remisyon süresini uzatmak ve streroid komplikasyonları için DMARD tedavileri denenmiştir. Tek başına steroid ile karşılaştırıldığında kombinasyon daha etkilidir. DMARD karşılaştırmalı tek prospektif çalışmada steroid+mikofenolat mofetil (1000 mg/gün), steroid+lefnamidden (20 mg/gün) daha etkin ve güvenli olduğu bulunmuştur. Rituximab ilk sırada kullanılan başka bir ajandır.2 haftada bir 1 gr ile %77 yanıt (PR+CR), IgG4'de hızlı düşme, lezyonlarda hızla gerileme görülmektedir. 12. ayda %47 hasta tam yanıtlı olarak kalmıştır. Başka bir çalışmada tek doz ile %93.5 yanıt vardır ancak relaps çok yüksektir. Yine başka bir çalışmada, tek doz ile yanıt benzerdir. 18 aylık takipte relaps %71 olarak bulunmuştur; eğer ilk tedaviye 6 ayda bir idame rituximab verilirse, relaps oranı %0 olarak saptanmıştır. Bu sebeple bazı otörler, steroid yerine rituximab +rituximab idameyi ilk sıra tedavi olarak önermektedirler. Günümüzde ilk sıra tedavi olarak rituximab, kortikosteroidler ve kortikosteroid+DMARD tedavisi verilmekte, idame olarak ise rituximab, kortikosteroidler ve DMARD verilmektedir. Patogenezde hem B hem de T hücrelerin rolü olması sebebiyle, hem B hem de T hücreler üzerine etkin tedavilerin denenmesi şaşırtıcı değildir. Obexelimab anti CD19 antikoru olarak plazmablastlara etkindir, ayrıca b hücre inhibitörüdür. 15 hastalık faz 2 çalışmasında 12 doz 14 günde bir 5 mg/kg verildiğinde 2 aylık steroid ile birlikte %93 yanıt sağlanmış, yanıtların %80'inde IgG4 seviyesinde 2 kattan fazla azalma (ilk 2 haftada) gözlenmiştir. Diğer çalışmaları devam eden B hücre tedavileri arasında Zanubrutinib, Rilzabrutinib, Lenalidomid-rituximab, Bortezomib, Belizumab (B hücre aktive edici faktöre karşı antikor) bulunmaktadır. Abatacept (Sitotoksik T lenfosit antijen-4 immun globülin) ve Elotuzumab (SLAMF7 antikoru-CD4 T lenfosit ve B hücreler arasındaki bağlantıyı hedefler) tedavileri ile denemeler devam etmektedir. Dupilumab (Anti insan IL-4 reseptör alfa monoklonal antikoru) steroid sparing etkisi olan ve IL-4 ve 13'ü inhibe eden bir ajandır. Vaka takdimleri IgG4'ün 6 ayda düştüğünü ve etkili olabildiğini göstermektedir.

IgG4 ilişkili hastalık, lenfadenopati, eozinofili ve poliklonal gammapatili hastalarda ayırıcı tanıda mutlaka düşünülmesi gereken bir hastalıktır. Tanı ve özellikle tedavisi sürekli gelişim göstermekte, yeni ajanların tedavi sonuçları beklenmektedir.

Kaynaklar

1. Chen LYC, Mattman A, Seidman MA, Carruthers MN. IgG4-related disease: what a hematologist needs to know. Haematologica. 2019 Mar;104(3):444-455.
2. Wallace ZS, Katz G, Hernandez-Barco YG, Baker MC. Current and future advances in practice: IgG4-related disease. Rheumatol Adv Pract. 2024 Apr 10;8(2).
3. Katz G, Stone JH. Clinical Perspectives on IgG4-Related Disease and Its Classification. Annu Rev Med. 2022 Jan 27;73:545-562.
4. Wallace ZS, Naden RP, Chari S, et al; American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism IgG4-Related Disease Classification Criteria Working Group. The 2019 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Classification Criteria for IgG4-Related Disease. Arthritis Rheumatol. 2020 Jan;72(1):7-19.
5. Umehara H, Okazaki K, Kawa S, Takahashi H, Goto H, Matsui S, et al. The 2020 revised comprehensive diagnostic (RCD) criteria for IgG4-RD. Mod Rheumatol. 2021; 31:529–533.

Dünyada ve Ülkemizde Talasemi Tarihi

Dr. Duran CANATAN
Antalya Bilim Üniversitesi, Antalya

Giriş ve Amaç

Talasemi ve anormal hemoglobinler, malarya hipotezi açıklanan doğal seleksiyon nedeni ile, özellikle tropikal ve subtropikal bölgelerde sık görülmesine karşın, göçler nedeni ile, tüm dünyanın sorunu olmaya devam etmektedir. Başta gelişmekte olan ülkelerde olmak üzere halen dünyada 300 milyon civarında talasemi ve hemoglobinopati taşıyıcısı vardır ve her yıl 300.000 civarında hasta çocuk doğmaktadır [1,2]. Bu derlemede amaç, talaseminin ve hemoglobinopatilerin dünyada ve ülkemizde bilinmeyen tarihi ve bilinen tarihinde yapılan çalışmaları özetlemektir.

Bilinmeyen Tarihi

Hipokrat kolleksiyonu:Yunan hekimlerden Caminopetros, Hipokrat kolleksiyonunda soluk, zayıf ve dalak büyüklüğü bacak ülserleri olan çocukların tanımladığını, talasemi ve orak hücre ile ilişkilendirildiğini yayınlamıştır [1].

Porotik Hiperostoz

Bir diğer yaklaşım talasemi benzeri kafa kemik değişikliklerinin İtalya'da Sicilya ve Sardinya'da ayrıca eski uygarlıkların yaşadığı Amerika topluluklarında, Peruda İnkalarda, Kolombiya yerlilerinde, Meksika Azteklerde ve Mayalarda görüldüğü yayınlanmıştır [3. Uzak doğuda 4000 yıl öncesine ait kemiklerdeki yapının talasemi ile ilişkisi yayınlanmıştır [4]. Porotik hiperostoz, Anadolu, Yunanistan ve Kıbrıs'ta MÖ yedinci ila ikinci binyıllar arasında, bataklık alanlarda yaşayan çiftçilerde sıklıkla görüldüğü, ancak kuru veya kayalık alanlarda yaşayanlarda veya son Paleolitik avcılarda nadiren görüldüğü, Helenistik dönemden Romantik döneme kadar sıtma vakalarındaki artış ile arttığı, falciparum sıtmasının neden olduğu mutasyonların M.Ö. yedinci bin yıldan önceye dayanıyor olabileceği yayınlanmıştır [5].

Sıtma ile İlişkisi

Haldane'nin doğal seleksiyon teorisine göre, dünya'da sıtmanın yüksek ölüm oranı ve yaygın etkisi, bu hastalığın yakın insanlık tarihindeki en güçlü evrimsel seçici güç olmasına yol açtığı yayınlanmıştır [6]. Akdeniz ülkelerinde sıtma da talasemi gibi anemi ve splenomegali yanında ateş atakları ile seyrediyordu. Bu bölgede ayrıca anemi ve splenomegali yapan Leishmania da yaygındı. Ayrıca tüberküloz, beslenme yetersizliğine bağlı demir eksikliği anemisi de çocuklarda anemi ve splenomegaliye neden oluyor, genetik anemi bilinmiyordu [1. Sıtmaya direnç kazandıran genetik varyantların 5.000-10.000 yıl önceden beri, talasemi, HbS, HbC ve G6PD eksikliği varyantlar olduğu, insanlarda sıtmaya karşı genetik direnç kazandıran genler hakkında daha fazla şey bildikçe, popülasyon genetiği yaklaşımlarının hem geçmiş seçilimi araştırmaya hem de bu varyantlar için gelecek nesillerdeki sonuçları tahmin etmeye katkıda bulunabilirliği yayınlanmıştır [7]. Anadoluda M.Ö. 6500-2000 yılları arasında sıtmanın doğal seleksiyon neden olduğu, en eski beta-talasemi alelinin (IVS-I-110 G-->A) olduğu yayınlanmıştır [8].

Eski dünya'da bulunan başlıca hemoglobin S, C ve E varyantlarının her birinin tek bir kökeni olduğu ve beta-talaseminin birçok farklı mutasyon olarak meydana geldiği, yaklaşık 100-150 nesil difüzyon ve seçilim yöntemi ile en iyi şekilde simüle edilmiştir [9].

Bilinen tarih

1900-1950 yılları: Yirminci yüzyıl başlarında Rudolf Von Jaksch Wartenhorst tarafından hastalık, ilk defa "anemia infantum pseudoleucaemica" olarak tanımlanmış, anemi, ateş, splenomegali ve lökositoz bulguları olan hastada otopside lösemi bulguları olmayınca daha sonra "Von Jaksch anemisi " olarak yayınlamıştır [10]. Yaklaşık 30 yıl bu isimle tanımlanmıştır. 1910 yılında, Prof. Dr. Herrick tarafından, ilk "Orak Hücre Anemi" hastası, tanımlanmıştır [11]. 1925 yılında, Amerikalı pediatri uzmanı Prof. Dr. Thomas B Cooley tarafından, İtalyan kökenli çocuklarda anemi, dalak büyklüğü ve kemik değişiklikleri bulgularını tanımlanmış ve "Cooley anemisi " olarak yayınlanmıştır. [12]. 1932 yılında, Whiple ve Bradford tarafından ilk defa "Mediterranean anemia" terimi kullanılmasına karşın, deniz olan başka yerlerde görülmesi nedeni ile thalassaemia": deniz kansızlığı olarak yayınlarda kullanmışlardır. [13]. 1936 da Janet Vaughan Anemiler kitabında" Erythroblastic Anemia of Cooley: Cooleyin Eritroblastik anemisi olarak yayınlamıştır [14]. 1938 yılında Caminopetros hastalığın mendel genetik geçişini tanımlamıştır [15]. 1945 yılında Silvestroni&Bianco tarafından "anemia microcitica constituzionale" yapısal mikrositik anemia olarak tanımlanmıştır [16]. 1949 yılında Chini ve Valeria tarfından Mediterranean Haemopathic Syndromes: Akdeniz Hemopoetik sendromları olarak tanımlanmıştır [3].

1950-1960 yılları: 1950 yılında Neel ilk defa hemoglobin elektroforezinde anormal hemoglobinleri yayınlamıştır [17]. 1954 yılında Chernof ve arkadaşları Asya'da talaseminin başka bir varyantı olarak Hb E talasemiyi tanımlamışlardır [18]. 1958 yılında Smith ve Torbert geniş bir Baltimore ailesinde ilk defa bir aile ağacında Hb S ve Hopkins2 taşıyıcıları göstermiştir [19]. 1950-1960 yılları arasında, Aksoy, Chatterja, Chernof, Le-İnjo, Minich, Vella, Vong ve Whetherall ülkemizde ve diğer ülkelerde TALASEMİ yi tanımlamışlardır [1].

1960-1980 yılları: 1960 -1970 yıllarında alfa, beta, gama ve delta zincirleri tanımlanmış, alfa ve beta gen lokuslarının farklı kromozomlarda olduğu yayınlanmıştır. Aynı yıllarda embriyonik hemoglobinler Hb Gower I, II ve Portland tanımlanmıştır [1]. 1960 yılların başında Yüksek Hb F ile seyreden, F Talasemi olarak, delta/beta talasemi: Hb Lepore ve herediter persistent fetal hemoglobin tanımlanmıştır [20]. 1960 yılında Wolman tarafından talasemi hastasına ilk kan nakli yapılmıştır [21]. 1 960 -1970 yılları arasında, alfa talasemi konusunda değişik ülkelerde yoğun çalışmalar dikkati çekmiştir. Yeni doğanlarda Hb H ve Hb Barts tanımlanmıştır. Alfa talaseminin tipleri belirlenmiştir [22,23,24]. 1960 lı yılların başında Ciba Geigy daha sonra Novartis olan firma tarafından "Streptomyces Pilousus" elde edilmiş olan ilk demir atıcı ilaç "Desferrioxamine" kullanıma girmiştir [25]. İlk yıllar intramüsküler olarak uygulanan ilaç, daha sonra intravenöz daha sonraki yıllarda ise uzun süreli subkutan uygulamaya girmiştir. Hastalarda demir yüküne bağlı ölümleri önemli bir şekilde azaltmıştır [26]. 1970 li yılların başında, moleküler çalışmalarda, hemoglobinde mRNA fonksiyonun tanımlanması alfa ve beta talasemide, delesyon mutasyonlarının, zincir terminasyon mutasyonlarının, füzyon mutasyonların tanımlanmasında çığır açmıştır [27]. 1972 yılında Kan ve arkadaşları ilk prenatal tanıyı Orak Hücre anemisinde gerçekleştirmişlerdir. [28]. 1970 li yılların sonunda, DNA yı jelden filtreye blotlama işleminin "southern blotting" (SB), "restriction fragment length polymorhism " (RFLP), globin genlerin haritalanması gibi yeni tanı yöntemlerinin gelişmesi tanıda önemli ilerlemelere yol açmıştır [29]. 1970 li yılların sonunda Sanger tarafından dizi analizi yöntemi geliştirilmesi başta talasemi olmak üzere tüm genetik hastalıkların tanısında çığır açmıştır, Sanger'e Nobel ödülü kazandırmıştır [30]. İtalya 'da talasemi heterojenitesi ayrıntılı incelenmiş, talasemi tipleri ve sıklıkları yayınlanmıştır [31]. 1970 li yıllarda Dünya Sağlık Örgütü, hastalığın önlenmesi konusunda başta İtalya Sicilya'da olmak üzere, Akdeniz Ülkelerinde "Talasemi Önleme Programını" başlatmıştır [32]. Bu programda toplum eğitimi, taramalar ve genetik danışmaya ve genetik testlere ve doğum öncesi tanıya önem verilmiş, on yılda İtalya, Yunanistan, İngiltere ve Kıbrıs'da talasemili hasta doğumu önlenmiştir [33]. 1976 yılında, Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyetinde,Türk Hematoloji Derneği başkanı Muzaffer Aksoy ve Dünya Sağlık Örgütünden Bernadatte Modell in danışmanlığında, ülkemizden Ayhan Çavdar, Çiğdem Altay, Ayten Arcasoy ve Şükrü Cin hocalar, talasemi ile mücadele çalışmaları başlatmış ve on yılda hasta doğumu sıfırlanmıştır [34].

1980-2000 yılları: 1980 li yılların başında globin dizi analizin gelişmesi ile, beta talaseminin ilk nokta mutasyonu IVS 1.110 β+ tanımlanmıştır. [35]. 1981 yılında Edward Thomas tarafından ilk kemik iliği nakli gerçekleştirilmiştir ve bu çalışması ile Nobel ödülünü kazanmıştır [36]. 1985 yılında keşfedilen polimeraz zincir reaksiyonu: PCR genetik dünyasında çığır açmıştır. PCR talasemi ve hemoglobinopatiler tanısında çok önemli ilerlemelere yol açmıştır [37. 1996 yılında bu alanda en yoğun çalışan Huismann ve ark. Tarafından İnsan Hemoglobin Varyantlarını düzenli takip için, Sybollus sistemi kurulmuştur [38]. 1990 lı yıllarda ilk oral şelatör "L1" olarak çalışmalarına başlanmış ve " Deferiprone" olarak olarak kullanıma girmiştir [39].

2000-2020 yılları: 2000 li yıllarda ikinci oral şelatör "ICL670" adında Faz-II çalışmalarına ülkemizden de dört merkezin katılımı ile başlanmış, 2008 yılında "Deferasirox" kullanıma girmiştir [40]. 2000 yılların başından beri, başta İtalya olmak üzere, bir çok ülkede Kök Hücre nakli ile tam kür sağlanma çalışmaları devam etmektedir [41]. 2010 yıllarının başında Yeni Nesil Dizileme yöntemi ile tüm genom dizilimi, ekzom dizilimi veya hedeflenen gen panelleri yapılmaya başlanmıştır [42]. 2010 yıllarından itibaren Gen nakli gündeme gelmiş, hastalarda başarılı bir şekilde uygulanmaya başlanmıştır [43].

Güncel olarak, talasemi ve hemoglobinopatilerin 1866 varyantı tanımlanmış, bir taraftan hastalara gen nakli yapılmaya başlanmış iken, diğer taraftan yoksul ülkelerde hala her yıl 300.000 hasta çocuk doğmakta ve tüm dünyaya yayılmaktadır.

Türkiye tarihine baktığımızda ise, hemoglobinopatilerin seksen iki yıllık öyküsü vardır. Çünkü ilk talasemi majorlu hasta 1942 yılında, ilk orak hücreli anemili hasta 1946 yılında Egeli ve Ergun tarafından tanımlanmıştır [44]. 1950 yılından itibaren Prof. Dr. Muzaffer Aksoy tarafından ülke genelinde çalışmalar başlatılmıştır ve Antalya, Mersin, Antakya ve Batı Trakya da taramalar yapılmıştır. Antakya'da Afrika kökenli olan, ancak

beyaz tenli olarak Eti Türk'ü olarak tanımlanan insanlarda orak hücre anemisi saptanmış, Afrika kökenli hastalar ile benzer yapıları olduğunu yayınlanmıştır [45]. 1970'li yıllarda Çavdar ve Arcasoy tarafından ülke genelinde sağlıklı toplumda beta-talasemi sıklığını %2,1yayınlanmıştır [46]. 1983 yılında Altay ve ekibi tarafından Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesinde ilk defa prenatal tanı işlemi gerçekleştirilmiştir [47]. 1987 yılında Akar ve arkadaşları tarafından Türk toplumunda talasemiye ait ilk moleküler çalışmalar yayınlamıştır [48]. 1991 yılında Özerkan ve ekibi tarafından, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesinde ilk kemik iliği nakli yapılmıştır [49]. 1992 yılında Başak ve arkadaşları tarafından Türk toplumunda, talaseminin moleküler spektrumu yayınlanmıştır [50]. 1993 yılında, Arcasoy ve Canatan girişimi ile, Türkiye Büyük Millet Meclisi'nde 3960 sayılı Kalıtsal Kan Hastalıkları ile Mücadele Kanunu kabul edilerek resmî gazetede yayınlanmıştır. 1994 yılında, Sağlık Bakanlığına bağlı ilk talasemi merkezi Canatan ve arkadaşları tarafından Antalya Devlet Hastanesinde kurulmuştur 51]. 1994-1997 yılları arasında Altay ve Cin öncülüğünde, Türkiye'de Talasemi konusunda çalışan bilim insanları ile BİRLİK te çalışma oluşumu toplantıları düzenlemişlerdir.

2000 yılında 9.Cumhurbaşkanımız Süleyman Demirel himayelerinde, Canatan başkanlığında Akdeniz Kan Hastalıkları Vakfı tarafından, Antalya'da yapılan ilk Uluslararası Talasemi Yaz okulunda tüm dünyadan yabancı ve yerli bilim insanları ile hastalar bir araya gelmiştir.

2000 yılında ilk defa Ulusal Talasemi Gençlik kampları düzenlemiştir. 2000 yılı ülkemizdeki hastaların yaşamında bir milat yılı olmuştur. 2000 yılında Sağlık Bakanlığı, üniversiteler, dernek ve vakıflar bir araya gelerek, Ulusal Hemoglobinopati Konseyini kurmuşlardır [52]. 2002 yılında Sağlık Bakanlığı ve Ulusal Hemoglobinopati Konseyi iş birliği ile, yönetmelik yayınlanmıştır. 2002 yılında ülkemizin 81 ilindeki hastaların durumunu içeren Talasemi haritası yayınlanmıştır [52]. 2002 yılında Altay son 40 yılda yapılan anormal hemoglobin çalışmalarını yayınlamıştır [53].

2003 yılında Sağlık Bakanlığı ve Ulusal Hemoglobinopati Konseyi ve 33 İl Sağlık Müdürü ile, Mersin'de 33 ilde Hemoglobinopati Kontrol Programı başlatılmıştır. [52]. 2004 yılında Kahraman ve arkadaşları tarafından ilk defa HLA uygun preimplantasyon genetik tanı yapılmıştır [54]. 2005 yılında, Canatan başkanlığında, Ulusal Hemoglobinopati Konseyi yerine Talasemi Federasyonu kurulmuştur. 2005-2013 yılları arasında, Sağlık Bakanlığı ve Talasemi Federasyonu, beş Uluslararası Talasemi Yazokulu ve Kongresi düzenlemiş, 2007 yılında Talotır eğitim projesi ve Formatör Öğretmen projesi ile eğitimciler ve sağlıkçılar eğitilmiş, 2009-2010 yılları arasında 18 ilde sağlık çalışanlarına eğitimler verilmiştir. 2010 yılında Hemoglobinopati Kontrol Programı ile, yeni hasta çocuk doğum sayısı yüzde doksan oranında önlenmiştir [55].

2011 yılında Sağlık Bakanlığı, Dünya Talasemi Federasyonu ve Türkiye Talasemi Federasyonu iş birliği ile, Antalya'da 12. Dünya Talasemi Kongresi düzenlenmiştir [56]. 2013 yılında, Sağlık Bakanlığı Hemoglobinopati Kontrol Programını 41 ile çıkarmıştır. 2018 yılında, Cumhurbaşkanlığı kararnamesi ile, Hemoglobinopati Kontrol Programı, 81 ile çıkarılmıştır.

2010 yılında ülke genelinde yeni doğan hasta sayısı yüzde doksan azalmış iken, 2011 yılından beri Suriye'den gelen göçmenler nedeni ile, hasta sayısı ve yeni doğan hasta sayısı artmış, bunun için Avrupa Birliği projeleri ile, göçmenlerin yoğun olduğu illerde hemoglobinopati kontrol çalışmalarına yoğunluk verilmiştir [57].

Ülkemizde güncel olarak, Sağlık Bakanlığı 2003 yılından beri, hemoglobinopati kontrol programı başarı ile yürütmektedir. Bugüne kadar ülke genelinde talasemili hasta doğumu önlenmiş iken, özellikle Suriyeli göçmenlerin gelmesi yeni doğan hasta sayısı artmış bunun için projeler devam etmektedir.

Hastalar bir taraftan güvenli kana kavuşmuş, şelasyon tedavilerini alarak yaşam kalite ve süreleri artar iken, diğer taraftan HLA uygun vericisi olan başarılı kök hücre nakilleri yapılmakta, gen nakil çalışmaları konusunda hazırlık çalışmaları sürmektedir.

Kaynaklar

1. Weatherall DJ and Clegg JB. The thalassemia syndromes (4thEdition) Blackwell Scientific Publications Oxford 2001 287-357.
2. De Sanctis V, Kattamis C, Canatan D, et.al. β-Thalassemia Distribution in the Old World: an Ancient Disease Seen from a Historical Standpoint.Mediterr J Hematol Infect Dis. 2017 Feb 20;9(1):e2017018. doi: 10.4084/MJHID.2017.018
3. Chini V&Valeria CM. Mediterranean hemopoetic syndromes Blood 1949;4.989.
4. Tayles N . Anemia, genetic diseases, and malaria in prehistoric mainland Southeast Asia. Am J Phys Anthropol. 1996 Sep;101(1):11-27
5. Angel JL.Porotic hyperostosis, anemias, malarias, and marshes in the prehistoric Eastern Mediterranean Science. 1966 Aug 12;153(3737):760-3. doi: 10.1126/science.153.3737.760
6. Haldane JB. The interaction of natüre and nurture. Ann Eugen. 1946. Nov;13(3):197-205. doi: 10.1111/j.1469-1809.1946.tb02358.x.
7. Hedrick PW:Population genetics of malaria resistance in humans. Heredity (Edinb). 2011 Oct;107(4):283-304. doi: 10.1038/hdy.2011.16. Epub 2011 Mar 23.
8. Tadmouri GO, Garguir N, Demont J, Perrin P and Başak AN.History and origin of beta-thalassemia in Turkey: sequence haplotype diversity of beta-globin genes. Hum Biol.2001 Oct;73(5):661-74. doi: 10.1353/hub.2001.0075.
9. Livingstone FB.Simulation of the diffusion of the beta-globin variants in the Old World. Hum Biol. 1989 Jun;61(3):297-309.
10. Von Jaksch R. Uber diagnose und therapie Erkrankungen des Blutes.Prog. Med. Wschchr.1890;15.389.
11. Herrick JB. Peculiar elongated and sickle-shaped red blood corpuscles in a case of severe anemia. 1910. Yale J Biol Med. 2001 May-Jun;74(3):179-84.
12. Cooley TB&Lee P. A series of cases of splenomegaly in children eith anemia and peculiar bone changes. Trans Am.Pediatr. Soc. 1925:37,29
13. Whipple GH&Bradford WL.Racial or familial anemiaof children.Associated with fundamental disturbance of bone and pigment metobolism (Cooley-Von Jaksch) Am.J. Dis. Child 1932;44,336.
14. Vaughan J. The anemias . 2 nd Edn. Oxford Medical Publications Oxford University Press. Oxford.1936
15. Caminopetros J. Recherches sur l'anemia erhthroblastique des peuples la Mediterranee orieantale. Premier Memorie:etude nosologique. Ann. Med 1938;43,27.
16. Silvestroni E & Bianco I: Microcytemia, constitutional microcytic anemia, and Cooley's anemia. Am J Hum Genet.1949 Sep;1(1):83-93.
17. Neel JV.Population genetics of two inherited blood dyscrasias in man. Cold Spring Harbor Symp.Quant. Biol.1950:15;141.
18. Chernof AI,Minnich V & Chongchareonsuk S.hemoglobin E, a hereditary abnormality of human hemoglobin. Science 1954;120,605.
19. Smith EW&Torbert JV.Study two anbormal hemoglobins with evidence for a new genetic locus for hemoglobin formation. Bull. John Hopkins Hosp.1958;102,38.

20. Baglioni C. The fusion of two peptide chains in hemoglobin Lepore and its interpretation as a genetic deletion.Proc. Natl Acad.Sci USA 1962;48,1880.
21. Wolman IJ.Transfusion therapy in Cooley anemia:growth and health as related to long -range hemoglobin levels, a progress report. Ann. N. Y. Acad. Sci. 1964; 119, 736.
22. Pootrakul S, Wasi P& Na-Nakorn S. Hemoglobin Bart's hydrops fetalis in Thailand.Ann. Hum Genet 1967;30,283.
23. Wasi P,Na-Nakorn S, Pootrakul S. The Alpha thalassemias. Clin. Haematol.1974;3,383.
24. Weatherall DJ. The thalassemia syndromes. Blackwell Scientific Publications. Oxford 1965.
25. Sephton-Smith R. Iron excretion in thalassemia majör after administration of chelating agents. Br Med Hyg.1962;ii,1577.
26. Modell B. Advanced in the use of iron chelating agents fort he treatment of iron overload. Prog. Hematol.1979;11,267.
27. Nienhuis AW&Anderson WF. Isolation and translation of hemoglobin Messenger RNA from thalassemia,sickle cell anemia and normal human reticulocytes.J Clin.Invest 1971;50,2458.
28. Kan YW,Golbus MS&Trecartin R.Prenatal diagnosis of homozygous Beta thalasemia. Lancet 1975;ii,790.
29. Southern EM.Detection of spesific sequences among DNA fragments separated by gel electrophoresis. J Mol Biol 1975;98,503.
30. Sanger F.Nicklen S, Coulson AR.DNA sequencing with chain-terminating inhibitors Proc Natl Acad Sci USA1977;Dec;74(12):5463-7
31. Cao A. Galanello R&Furbetta M.Thalassemia types and their incidence in Sardinia. 1978;15,43.
32. WHO. Community controlof hereditary anemias.Memorandum forum aWHO meeting.Bull WHO 1983;61,63.
33. Modell B&Kuliev AM. Impact of public health on human genetics. Clin Genet.1989;36,286.
34. Bozkurt G, Baysal E.Talasemi Sendromları. Kıbrıs'ta talasemi önleme programı ve sonuçları.2019 Lefkoşe. KKTC.
35. Spritz RA,Jagadeeswaran P,Choudary PV et.al.Base substition in intervening sequence of a β+ thalassemic human globin gene. Proc.Natl.Acad. Sci USA 1981;78,2455.
36. Thomas ED,Buckner CD, Sanders JE. Et.al. Marrow transplantation for thalassemia. Lancet 1982;ii.22.
37. Saiki RK,Scharf S,Falocna F et.al. Enzymatic amplification of β globin genomic sequences and restriction site analysis for diagnosis of sickle cell anemia.Science 1985;230,1350.
38. Huismann THJ, Carver MHF and Efremov GD. A syllabus of human hemoglobin variants. The sickle cell anemia foundation. Augusta,GA.1996.
39. Oliveri NF,Koren G,Hermann C, et al.Comparison of oral iron chelator L1 and desferrioxamine in iron loaded patients. Lancet 1990;336,1275.
40. Capellini MD, Bejaoui M, Agaoglu L, Canatan D et.al. Iron chelation with deferasirox in adult and pediatric patients with thalassemia major: efficacy and safety during 5 years' follow-up. Blood. 2011; 118(4):884-893.
41. Lucarelli G,Galimbretti M,Polchi P et.al.Bone marrow transplantation in patients with thalassemia.N Eng J Med 1990;322,417.
42. YangY, MuznyDM, Reid, JG. et al. (2013). Clinical whole-exome sequencing for the diagnosis of mendelian disorders. N. Engl. J. Med. 369, 1502–1511. doi: 10.1056/NEJMoa1306555
43. Seguara EER, Ayoub PG, Hart KL, Khon DB. Gene Therapy for β-Hemoglobinopathies: From Discovery to Clinical Trials. Viruses. 2023 Mar 9;15(3):713. doi: 10.3390/v15030713.
44. Aksoy M. Sickle-cell anemia in South Turkey; a study of fifteen cases in twelve white families. Blood 1956; 11:460-467.
45. Aksoy M. The history of beta-thalassemia in Turkey. Turk J Pediatr 1991; 33:195-197.
46. Çavdar AO, Arcasoy A. The incidence of beta-thalassemia and abnormal hemoglobins in Turkey. Acta Hematol 1971; 45:313-318.
47. Beksac MS, Gumruk F, Gurgey A, et.al. Prenatal diagnosis of hemoglobinopathies in Hacettepe University, Turkey. Pediatr Hematol Oncol 2011; 28:51-55.
48. Akar N, Çavdar AO, Dessi E, et.al. Beta thalassemia mutations in the Turkish population. J Med Genet 1987; 24:378-379.
49. Canatan D, Arcasoy A. Thalassemiada kemik iliği transplantasyonu. Ankara Ü. Tıp Fakültesi Mecmuası 1993; 46:173-186.
50. Başak AN, Ozçelik H, Ozer A et.al. The molecular basis of beta-thalassemia in Turkey. Hum Genet 1992; 89:315-318.
51. Canatan D. The thalassemia center of Antalya State Hospital: 15 years of experience(1994 to 2008). J Pediatr Hematol Oncol 2013; 35:24-27.
52. Canatan D, Köse MR, Üstündağ M, et.al. Hemoglobinopathy control program in Turkey. Community Genet 2006; 9:124-126.
53. Altay Ç. Abnormal hemoglobins in Turkey. Turk J Haematol 2002; 19:63-74.
54. Kahraman S, Karlıkaya G, Sertyel S, et.al. Clinical aspects of preimplantation genetic diagnosis for single gene disorders combined with HLA typing. Reprod Biomed Online 2004; 9:529-532.
55. T.C. Sağlık Bakanlığı AÇSAP Genel Müdürlüğü.Hemoglobinopati Kontrol Programı. (Editor: Canatan D) Talasemi Özel Sayısı Türkiye Klinikleri J Hem Onc.Special Topics 2010;3(1):5-8.
56. Canatan D. Thalassemias and Hemoglobinopathies in Turkey. Hemoglobin. 2014;38(5):305-7. doi: 10.3109/03630269.2014.938163.
57. Canatan D, Corrons JVL, Giorgio G, et.al. What health care professionals need to know about hemoglobinopathies in migrants and refugees? (5th Part) ENDOTHAL Rivista Italiana di Medicina dell 'Adolescenza - 2022; 20, n. 2:1-9.

Klonal Eozinofilik Hastalıklar

Dr. Eren Arslan DAVULCU
Bakırköy Dr Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul

Tanımlar ve Epidemiyoloji

Periferik kanda mutlak eozinofil normal değeri 350-500/mm^3, oranı %3-5 ve kemik iliğindeki oranı %1-6'dır. Eozinofil sayısı yenidoğanda erişkine göre daha yüksek iken yaşlandıkça azalmaktadır. Eozinofil değerleri cinsiyet ya da etnik farklılıktan etkilenmez [1]. Bir çalışmada eozinofili sıklığı (>500/mm^3) toplumda %4 olarak bildirilmiştir [2].

Periferik kanda eozinofil mutlak değeri >500/mm^3 olması eozinofili olarak adlandırılmakla birlikte hipereozinofili (HE) periferik kanda 2 hafta ara ile bakılan örneklerde ≥1500/mm^3 olması olarak tanımlanmaktadır. Hipereozinofilik sendrom (HES) ise HE kriterlerinin yanında doku hipereozinofilisine bağlı organ hasarı ve disfonksiyonunun olması ve organ hasarı yapacak diğer nedenlerin dışlanmış olması ile konur. Ayrıca 2023'te yayımlanan yeni sınıflandırmaya göre 'doku hipereozinofilisi' ve 'dokuya sınırlı HES' detaylı olarak tanımlanmıştır [3].

Hipereozinofili Nedenleri

Hipereozinofili nedenleri 4 ana grupta sınıflandırılabilir: 1- Herediter (familyal), 2-Önemi bilinmeyen, 3-Sekonder (reaktif) ve 4-Klonal (neoplastik) [3]. Bu nedenlerin ayırımı için her hastadan detaylı öykü alınıp fizik muayene yapılmalıdır. Eşlik eden astım, egzema vb alerji ile ilişkili bulgular, seyahat öyküsü, ilaç kullanımı, aile öyküsü önemlidir. Başka bir klinik bulgusu olmayan ve eozinofil değeri 500-1500/mm^3 arası olan kişilere ileri inceleme gerekmeyebilir ancak eozinofil >1500/mm^3'ün üstünde ise, uç organ hasarına bakılmaksızın tetkik edilmelidir [1].

Hipereozinofilinin en sık nedeni reaktif durumlardır. Allerjik hastalıklar, non-allerjik dermatolojik hastalıklar, ilaçlar, paraziter ve fungal enfeksiyon hastalıkları, primer gastrointestinal eozinofilik hastalıklar, kronik pankreatit, inflamatuar barsak hastalıkları, vaskülitler ve romatolojik hastalıklar, solunum yolu hastalıkları, neoplaziler, HES lenfosittik varyant, ateroembolik hastalıklar ve bir çok çeşitli hastalıklarda reaktif olarak eozinofil artışı görülebilir [1].

Klonal Eozinofilik Hastalıklar

Klonal eozinofilik hastalıklar 4 grupta değerlendirilir [4]:

1. Miyeloid/lenfoid neoplaziler- eozinofili ve tirozin kinaz gen füzyonu ile
2. Hipereozinofili ile seyreden diğer miyeloid neoplaziler
3. Kronik eozinofilik lösemi
4. İdiyopatik hipereozinofilik sendrom

Miyeloid/lenfoid neoplaziler- eozinofili ve tirozin kinaz gen füzyonu ile grubunda PDGFR A, PDGFR B, FGFR1, JAK2, FLT3 ve ETV6::ABL1 rearranjmanı ile meydana gelen 6 ayrı grup hastalık bulunmaktadır.

Hipereozinofili ile seyreden diğer miyeloid neoplaziler arasına kronik miyelositer lösemi (KML), miyelodisplastik sendrom, sistemik mastositoz (SM), kronik myeloproliferatif hastalıklar (KMPH), akut miyeloid lösemi gibi hastalıklar yer alır.

Kronik eozinofilik löseminin tanısı koymak için aşağıdaki kriterlerin hepsinin bulunması gerekmektedir:

1. Periferik kanda hipereozinofili (≥1500/mm3 ve ≥%10)
2. Klonal bir anormalliğin varlığı (sitogenetik ve/veya genetik mutasyon)
3. Kemik iliğinde hipersellülarite ve megakaryositik ve/veya diğer serilerde displazi ve genellikle belirgin fibrosis, eozinofilik infiltrasyon ya da blast artışı (≥%5 kemik iliğinde ve/veya ≥%2 periferik kanda)
4. Kemik iliği ve periferik kanda ≤%20 blast
5. Dünya sağlık örgütünün KML, Ph negatif KMPH, kronik miyelomonositer lösemi, SM, miyeloid/lenfoid neoplaziler-eozinofili ve tirozin kinaz gen füzyonu ile tanımlarına uymaması
6. Tirozin kinaz füzyonu olmaması: BCR: ABL1, diğer ABL1, PDGFRA, PDGFRB, FGFR1, JAK2 ya da FLT3 füzyonu

İdyopatik hipereozinofilik sendrom ise bir dışlama tanısıdır ve tanı koymak için kriterlerin hepsinin sağlanması gerekmektedir:

1. Periferik kanda persistan hipereozinofili (≥1500/mm3 ve ≥%10)
2. Doku eozinofil infiltrasyonuna bağlı organ hasarı ve/veya disfonksiyonu
3. Reaktif, otoimmun veya neoplastik hastalığa bağlı hipereozinofili kanıtı olmaması
4. Lenfosit varyant hipereozinofilik sendromun dışlanması
5. Artan eozinofiller dışında kemik iliğinin morfolojik olarak normal olması
6. Moleküler genetik klonal anormalliğin olmaması

Tedavi

HE'nin nedeni ne olursa olsun, uç organ hasarı varlığında ivedilikte steroid tedavisi başlanması önerilir. Metilprednizolon 1 mg/kg dozunda, 1-2 hafta boyunca verilip ve 2-3 ayda azaltılarak kesilebilir. Bu esnada olası fatal strongyloides enfeksiyonunun profilaksisi için ivermektin tedavisi verilmelidir [1]. HE ayırıcı tanısı için gerekli serolojik testler, görüntülemeler ve genetik incelemeler yapılıp gerekli doku/organlardan biyopsi alınmalıdır.

HE'yi tetkik ederken ulaşılan tanı miyeloid/lenfoid neoplaziler- eozinofili ve tirozin kinaz gen füzyonu ise saptanan tirozin kinaz mutasyonuna göre hedefe yönelik tedaviler verilmelidir (PDGFR alfa/beta için imatinib, FGFR1 için pemigatinib, JAK2 için ruxolitinib, FLT3 için FLT3 inhibitöleri, ETV6::ABL1 için nilotinib ve dasatinib). Kronik eozinofilik löseminin tedavi seçenekleri arasında hidroksiüre, hipometile edici ajanlar, imatinib ve pegile interferon yer alır. İdayopatik HES'in tedavisinde ön planda steroidler olmakla birlikte kronik eozinofilik lösemidekine benzer sitoredüksiyon yapan ajanların kullanımı gerekebilir. Hipereozinofili ile giden miyeloid neoplazilerde (örn kronik miyeloid lösemi-eo, miyelodisplasik sendrom-eo, miyeloproliferatif hastalıklar-eo vb) tedavi primer hastalığın tedavisidir [5].

HE ile seyreden klonal hastalıklarda allojeneik kök hücre nakli FGFR1 rearanjmanlı olgularda, kronik eozinofilik lösemi hastalarında, tirozin kinaz inhibitörleri ve konvansiyonel tedaviye dirençli veya intoleran, ileri organ hasarı bulunan idyopatik HES varlığında düşünülebilir [1].

Kaynaklar

1. Butt NM, Lambert J, Ali S, et al. Guideline for the investigation and management of eosinophilia. Br J Haematol. 2017;176(4):553-572.
2. Andersen CL, Siersma VD, Hasselbalch HC, et al. Association of the blood eosinophil count with hematological malignancies and mortality. Am J Hematol. 2015;90(3):225-9.
3. Valent P, Klion AD, Roufosse F, et al. Proposed refined diagnostic criteria and classification of eosinophil disorders and related syndromes. Allergy. 2023;78(1):47-59.
4. Arber DA, Orazi A, Hasserjian RP, et al. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. Blood. 2022;140(11):1200-1228.
5. Shomali W, Gotlib J. World Health Organization and International Consensus Classification of eosinophilic disorders: 2024 update on diagnosis, risk stratification, and management. Am J Hematol. 2024;99(5):946-968.

Soğuk Aglütinin Hastalığı

Dr. Esra Terzi DEMİRSOY
Kocaeli Üniversitesi, Kocaeli

Soğuk aglutinin hastalığı (SAH), monoklonal soğuk aglütininlerin aracılık ettiği ve altta yatan klonal B hücreli lenfoid proliferasyonun neden olduğu bir otoimmün hemolitik anemidir. Tüm otoimmün hemolitik anemilerin %15-30'unu oluşturur. SAH'a aracılık eden otoantikorlar; eritrositlerdeki I ve i antijenlerine karşı gelişen 37°C'nin altındaki sıcaklıklarda eritrositleri aglütine edip ve parçalanmasına yol açabilen IgM yapısında olup soğuk aglutininler (SA) olarak adlandırırlar (1-2).

SAH(genellikle birincil SAH olarak adlandırılır) iyi tanımlanmış bir klinikopatolojik bir antite iken; soğuk aglutinin sendromu(önceden ikincil SAH olarak adlandılırdı), çeşitli enfeksiyonlar (Mycoplasma pneumoniae pnömonisi, Epstein-Barr virüsü enfeksiyonu, SARS-CoV-2 enfeksiyonu vb.), kronik lenfositik lösemi, B hücreli lenfomalar, nadiren solid organ maligniteleri ve otoimmun hastalıklar gibi diğer klinik hastalıklara ikincil olarak ortaya çıkabilen heterojen bir grubu içermektedir(2-3). Birincil SAH, 2022 revize edilmiş 5. Baskı Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ve Uluslararası Konsensüs Sınıflandırmasında (International Consensus Classification/ICC) '' olgun B hücreli neoplaziler, plazma hücreli neoplazi ve paraproteinli diğer hastalıklar ''grubunda yeni bir tanı kategorisi olarak kabul edilmiştir(4-5). SAH, klonal yavaş seyirli olgun B-hücreli lenfoproliferatif bir hastalıktır. Bu nedenle, aşikar bir lenfoma ile ilişkili SAH vakaları ikincil SAH veya soğuk aglutinin sendromu olarak kabul edilmeli ve bu kategorinin dışında tutulmalıdır. SAH tanısı için başta lenfoplazmasitik lenfoma / Waldenström Makroglobulinemisi olmak üzere diğer yavaş seyirli B-hücreli lenfomalardan ayırıcı tanısı yapılmalıdır.

Patogenez

SAH'de eritrositlerdeki I ve i antijenlerine karşı çoğunlukla IgM yapısında antikorlar gelişir. Fizyolojik vücut sıcaklığında, IgM yapısındaki SA eritrosit yüzeyine bağlanmazken, vücudun daha soğuk olan uç bölgelerindeki kan dolaşımında SA geçici olarak eritrosit yüzeyine bağlanır. Bu da eritrositlerin aglütinasyonu ve kompleman C1 kompleksinin (C1qrs) IgM'e bağlanmasıyla sonuçlanır. IgM-C1 kompleksine sahip eritrositler vücudun daha sıcak bölgelerine geri döndükçe; bir serin proteaz olan C1'i aktive ederek klasik kompleman aktivasyon yolunu başlatır, bunu C3 konvertazının (C4b2a) oluşumu ve ardından C3'ü C3a ve C3b'ye ayırır. C3b ile kaplanmış eritrositler, retiküloendotelyal sistemdeki makrofajlar, özellikle karaciğerdeki Kupffer hücreleri tarafından fagosite edilerek eritrositlerin parçalanmasına ve damar dışı hemolize yol açar. Fagosite edilmeyen eritrositler vücut sıcaklığı normale döndüğünde, IgM eritrositlere bağlandığı yerden ayrılsa da C3b bağlı kalır. Bağlı kalan C3b daha fazla C3d'ye parçalanır, fagositler tarafından tanınmaz, ancak opsonize hücreler laboratuvarda doğrudan antiglobulin testi (DAT) ile tanımlanmasına olanak tanır. C3b, C5 konvertazı oluşturmak için bölünmüş ürünler C2a ve C4b ile reaksiyona girebilir ve bu da C5'i parçalar. Bu adım, hücre yüzeyinde C5b-9 kompleksinin oluşumuna ve damar içi hemolize yol açan terminal kompleman kaskadını başlatır. Ancak, SAH'de CD55 ve CD59 aracılı düzenleme mekanizması normal olduğu için, terminal kompleman aktivasyonu yani

damar içi hemolizin ciddi şekilde etkilenen hastalar ve akut alevlenmeler dışında sınırlı olduğu düşünülmektedir (1,6).

Klinik Özellikler ve Laboratuvar Bulguları

SAH tanısı konulan hastaların epidemiyolojisi coğrafya ve iklime göre büyük farklılıklar göstermektedir. SAH oldukça nadir görülür. Norveç'te insidansı yılda milyonda 1,9 vaka iken, İtalya'da ise yılda milyonda 0,5 vakadır. Hastalık geniş bir yaş aralığını etkilese de çoğu hasta 65 yaş üstündedir(1).

Hastaların bir kısmında semptom görülmeyebilir. Bununla birlikte soğuk ile ilişkili vasküler semptomlar hastaların %50-90'ında bildirilmiştir. En sık görülen semptomlar, olan akrosiyanoz, Raynaud benzeri bulgular ve livido retikülarisdir. Bu semptomlar hastanın hastalık seyri boyunca artıp azalabilir. Parmak uçlarında ülserasyon ve kangren nadiren görülür. Soğukla tetiklenen vasküler semptomlar kompleman aktivasyonuyla ilişkili olmayıp eritrosit aglütinasyonundan kaynaklanmaktadır.

Hastaların %90'ında hafif, kronik düzeyler ile eritrosit transfüzyonu gerektirecek kadar ağır düzeylerde hemolitik bir anemi tablosu vardır. Hemoliz soğuk havalarda tekrarlayabilir, ayrıca ateşli hastalıklar ve cerrahi girişimlerde de akut alevlenme dönemleri şeklinde kendini gösterebilir

SAH'de yorgunluk yaygın görülür. Yorgunluk yalnızca anemi nedeniyle değil, aynı zamanda çözünebilir kompleman ürünlerin anafilotoksin özellikleri ile ilişkilidir. Diğer otoimmun hemolitik anemilere benzer şekilde, SAH'da da venöz ve daha az oranda arteriyel tromboembolik riski artmıştır. Tromboz riski hemoliz derecesi ile ilişkili durmaktadır (1,6).

Tanısal Testler

Birçok vakada semptomların başlangıcı ile tanı arasında gecikmeler görülebilir. Tam kan sayımında tipik olarak hemoglobin/hematokrit uygunsuzluğu, genellikle artmış MCV ile birlikte kronik bir anemi saptanır. Bazen hemoliz hafif düzeydeyse anemi görülmeyebilir. Periferik yaymada tipik olarak eritrosit aglütinasyonu, az sayıda sferosit ve hemoliz ile uyumlu polikromazi görülür. Artmış laktat dehidrogenaz, indirekt bilirubin, retikülosit düzeyleri ve düşük haptoglobin altta yatan hemoliz tablosunu destekler. Açıklanamayan anemi ve hemolizli bir hastada SAH klinik olarak şüpheleniliyorsa yapılacak ilk test polispesifik DAT (Coombs)testidir. Bu pozitifse, C3d ve IgG için monospesifik bir DAT yapılmalıdır. Direkt Coombs testi kompleman C3d için pozitiftir ve SAH'de negatif bir C3d DAT görülmesi olası değildir. Ancak, KAH vakalarının %22'sine kadarında pozitif bir C3d DAT'a ek olarak pozitif bir IgG DAT olabilir. Pozitif bir C3d DAT durumunda, soğuk aglutinin titresi ölçülmelidir. Soğuk aglutinin titresi, antikorun gücünü (konsantrasyon ve aviditesini) yansıtır. Tanı için 1:64 veya daha fazla bir titre gereklidir. Tüm hastalarda serum protein elektroforezi ve kemik iliği biyopsisi önerilir. Malignite için klinik değerlendirme gerekirse radyolojik görüntüleme yapılmalıdır(6).

Primer soğuk aglütinin hastalığı için tanısal kriterler aşağıda tanımlanmıştır:

1) Kronik hemoliz bulguları,
2) Kompleman C3d için direkt Coombs pozitifliği,
3) +4°C'de soğuk aglütinin titresinin ≥ 64 olması
4) İkincil SAH neden olabilecek belirgin malignite veya spesifik enfeksiyonun olmamasıdır.

Tanı için gerekli olmayan ancak SAH'ı doğrulamak için yararlı olacak ek kriterler ise 1) serum veya plazmada monoklonal IgMκ (veya nadiren IgMλ veya IgG), 2) kemik iliği aspiratlarında κ ve λ pozitif B hücreleri arasındaki oran > 3,5 (veya nadiren <0,9), 3) kemik iliği histopatolojisi ile SA ile ilişkili lenfoproliferatif hastalığın gösterilmesi ve 4) MYD88 L265P mutasyonunun olmamasıdır.

Tedavi

Kompanse hemoliz veya hafif anemisi olan ve soğuk kaynaklı dolaşım semptomlarının olmadığı veya tolere edilebilen semptomları olan hastaların medikal tedaviden fayda gördüğü gösterilememiştir. Bu durum yakın zamana kadar etkili rejimlerin olmaması ve semptom yükünün hafife alınması nedeniyle ilaç tedavisine yönelik sınırlayıcı bir tutumdan kaynaklanıyor olabilir. Aslında gözlemsel çalışmalarda hastaların %70-80'inde ilaç tedavisi başlandığı gösterilmiştir. Sıcak tip otoimmun hemolitik anemilerde kullanılan tüm tedaviler SAH'da etkili değildir. Kortikosteroidlere yanıt %20'den azdır ve yanıt verenlerde yanıtın devam etmesi için yüksek dozlarda idame gerekmektedir. Bu da ciddi yan etkilere neden olmaktadır. Bu nedenle kortikosteridler tercih edilmemelidir. Damar dışı hemolizin çoğu karaciğerde gerçekleştiği için IgG aracılı hastalık veya termal genliğin 37°C'ye yaklaştığı bazı nadir vakalar dışında splenektomi etkisizdir. SAH'de etkili tedaviler B-hücre klonuna veya son zamanlarda kompleman sistemine yöneliktir (1,7).

B-hücresine Yönelik Tedaviler

Son 20 yılda yapılan birkaç gözlemsel retrospektif ve prospektif randomize olmayan çalışmalarda, anti-CD20 monoklonal antikor olan rituksimab tedavisi hastaların yaklaşık %50'sinde yanıt oluşturmuştur. Ancak, hastaların %5'inden azında tam yanıt görülürken ve yanıtın medyan süresi 1 yıldan azdı. Rituksimabın en önemli avantajı iyi tolere edilmesi ve özellikle ilk yanıttan en az 2 yıl sonra nüks meydana gelmesi durumunda yeniden tedavi mümkün olmasıdır.

Prospektif çok merkezli bir çalışmada rituksimaba fludarabin eklenmesi yanıt oranını %76'ya çıkardı (tam yanıt oranı %21) ve yanıt süresini 5 yıldan fazla uzattı. Ancak %41 hastada grade 3-4 hematolojik toksisite meydana geldi (8). Rituksimab +bendamustin kombinasyonu, rituksimab+fludarabin ile karşılaştırıldığında benzer genel yanıt oranı (%78), daha iyi tam yanıtlar (%53) ve daha uzun yanıt süresi (7 yıldan fazla) ile sonuçlandı. %33 hastada grade 3-4 nötropeni gelişti (9).

Bazı vaka raporları ve küçük randomize olmayan prospektif çalışma, proteozom inhibitörü olan bortezomibin SAH'deki etkinliğini bildirmiştir. Bortezomib tek başına, rituksimab-deksametazon veya siklofosfamid-deksametazon şeklinde kullanılabilir. 16 aylık ortalama yanıt süresi ile hastaların %32'sinde (tam yanıt %16) yanıt oranları gösterildi (10)

Dirençli/nüks SAH'de anti-CD38 monoklonal antikor olan daratumumab tedavisi vaka raporları şeklinde vardır. 2024 yılında daratumumab monoterapi sonuçları yayınlanan retrospektif bir çalışmada;7 dirençli SAH hastanın 4'ünde (%57) oranında yanıt sağlandı. 3 hastada ise tam hemoglobin yanıtı (Hb >12gr/dl) sağlandı. Daratumu-

mab aynı zamanda akrosiyonozlu 6 hastanın 4'ünde klinik iyileşme sağladı(11).

Bruton kinaz inhibitörü olan ibrutinib; daha önce çok sayıda tedavi alan 11'i ikincil ve 4'ü birincil SAH hastalarında değerlendirildi. İbrutinib, hem hemolitik anemi ve akrosiyanozda hızlı ve belirgin bir iyileşme sağlamıştır. Çalışmada ibrutinib tedavisinin medyan süresi 12 aydı ve 13 hasta halen tedaviye etmekteydi (12).

Anti- Kompleman Tedaviler

SAH'da hemolitik anemi patogenezinde kompleman sisteminin rolü göz önüne alındığında tedavide kompleman inhibitörleri araştırılmıştır. İlk olarak, anti-C5 kompleman inhibitörü olan ekulizumab 13 hastayı içeren prospektif bir çalışmada değerlendirildi. Hemolizde belirgin azalma olmakla beraber hemoglobin seviyelerinde küçük bir etki gösterildi. Gene de 13 hastanın 8'inde transfüzyon bağımsızlığı kazanıldı. Hemolizin aksine dolaşım semptomları üzerine herhangi bir etki saptanmadı.

Anti-C1s monoklonal antikor olan sutimlimab tedavisi 2022yılında hem FDA hem EMA tarafından SAH için onaylandı. Plasebo kontrollü faz 3 CADENZA çalışmasında, daha önce transfüzyon yapılmamış ancak Hb <10 g/dL olan 42 hastada sutimlimab tedavisi araştırıldı. Sutimlimab kolundaki hastaların %73'ü birincil son nokta kriterlerini(Hb artışı ≥1,5 g/dL ve transfüzyondan kaçınma) karşılarken, plasebo kolunda ise bu oran %10 idi. Sutimlimab uzun dönem sonuçlarında yanıtlar 2 yıl boyunca devam etti ve iyi bir güvenlik profili gösterdi. Ancak sutimlimabın kesilmesinden sonra çoğu hastada hastalık aktivitesi tekrar ortaya çıktı (12-13). Daha uzun yarı ömürlü ikinci nesil aktif C1s inhibitörü riliprubart ve anti-C3 inhibitörü pegcetacoplan ile ilgili çalışmalar devam etmektedir (1-2).

Kompleman inhibisyonuna yönelik tedaviler, hastalığın hemolitik anemiye yol açan mekanizması üzerine yöneliktir, ancak otoantikor üretimi üzerine etkisi yoktur. Bu nedenle sürekli uygulama gerektirir. Ayrıca eritrosit aglütinasyonunun neden olduğu vasküler semptomlar üzerine etkileri yoktur.

Tedavi Algoritması

CAD, genellikle enfeksiyonlar, soğuk maruziyeti, cerrahi gibi faktörler nedeniyle akut alevlenmelerle seyreden kronik seyirli oldukça heterojen bir hastalıktır. Bu nedenle, tedavi algoritması hazırlamak zordur ve tedaviler hasta bazında değerlendirilmelidir. Tedavi ile ilk adım soğuk ile semptomları düzeltme ve soğuktan korunmadır.

Hafif anemi ve dolaşım semptomları olan hastalar soğuktan kaçınma, folik asit desteği ve bekle -gör stratejisinden, ara sıra kan desteğinden ve rekombinant eritropoietin'den (retikülositopeni durumunda) yararlanabilir.

Hastaların çoğunluğunu oluşturan semptomatik anemi, yorgunluk ve ciddi dolaşım semptomları olan hastalar tedavi gerekmektedir. B-hücresini hedefleyen tedaviler ile anti-kompleman tedavilerini birebir karşılaştıran çalışmalar yoktur. Kontrendikasyon yoksa ve yanıta kadar geçen süre kabul edilebilecek düzeyde olan tüm hastalarda 1. Basamakta B-hücresini hedefleyen tedaviler kullanılmalıdır. Böylece hem hemoliz hem de vasküler semptomlara yönelik tedavi yapılmış olur. Bu grupta ciddi SAH sahip ve fit hastalarda rituksimab-bendamustin, kırılgan hastalarda veya daha hafif SAH hastalarında ise rituksimab monoterapisi kullanılabilir. Dirençli/tekrarlayan hastalarda ikinci basamakta B-hücresini hedefleyen tedavilerden bortezomib veya ibrutinib düşünülebilir. İkinci basamakta eğer ulaşılabiliyorsa sutimlimab ile anti-kompleman tedavide de iyi seçenek olabilir. Burada unutulmaması gereken sutimlimab gibi anti-kompleman tedaviler soğuk ile ilişkili vasküler semptomlar olmak üzere SAH'deki tüm semptomlar üzerine etkili olmayabilir. Sutimlimab şiddetli anemisi olan hastalarda ve kendiliğinden düzelmeyen akut alevlenmeleri olanlarda hızlı bir yanıt gerekiyorsa ilk sıra tedavide düşünülmelidir .Sutimlimab ayrıca daha yavaş etkili B hücresini hedefleyen tedavilere bir "köprü" olarak da kullanılabilir. Çok şiddetli veya kronik ortamda meydana gelen şiddetli hemolitik ataklar, derin yaşamı tehdit eden anemi veya akral ülser/kangren ile acil tk müdahaleye ihtiyaç duyar. Bu durumda kısa bir kortikosteroid, özellikle albumin ile yapılan plazma değişimi, kan transfüzyonları, vücut ısıtma, hidrasyon, profilaktik antikoagülasyon ve antiagregasyon tedavileri verilebir. Eğer ulaşılabiliyorsa bu hastalarda en önemli acil tedavi kompleman inhibisyondur. Sutimlimab, hızlı etkisi de göz önüne alındığında özellikle yararlı olabilir. Uzman görüşü olarak da, ekulizumab bu dramatik ve zor vakalarda faydalı olabilir (1,2,7).

Kaynaklar

1. Berentsen S, D'Sa S, Randen U, et al. Cold Agglutinin Disease: Improved Understanding of Pathogenesis Helps Define Targets for Therapy. Hemato. 2022; 3(4):574-594.
2. Barcellini W, Fattizzo B. The evolving management algorithm for the patient with newly diagnosed cold agglutinin disease. Expert Rev Hematol. 2024 Jul;17(7):287-294.
3. Hill QA, Stamps R, Massey E,et al; British Society for Haematology Guidelines. Guidelines on the management of drug-induced immune and secondary autoimmune, haemolytic anaemia. Br J Haematol. 2017 Apr;177(2):208-220.
4. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. Leukemia. 2022 Jul;36(7):1720-1748.
5. Campo E, Jafe ES, Cook JR, et al. The International Consensus Classifcation of Mature Lymphoid Neoplasms: a report from the Clinical Advisory Committee. Blood 2022;140:1229–1253.
6. Gabbard AP, Booth GS. Cold Agglutinin Disease. Clin Hematol Int. 2020 Jul 17;2:95-100.
7. Berentsen S. How I treat cold agglutinin disease. Blood. 2021 Mar 11;137(10):1295-1303.
8. Berentsen S, Randen U, Vågan AM, et al. High response rate and durable remissions following fludarabine and rituximab combination therapy for chronic cold agglutinin disease. Blood. 2010;116 (17):3180–3184.
9. Berentsen S, Barcellini W, D'Sa S, et al. Cold agglutinin disease revisited: A multinational, observational study of 232 patients. Blood 2020, 136, 480–488.
10. Rossi G, Gramegna D, Paoloni F, et al. Short course of bortezomib in anemic patients with relapsed cold agglutinin disease: a phase 2 prospective GIMEMA study. Blood. 2018;132(5):547–550.
11. Jalink M, Jacobs CF, Khwaja J, et al. Daratumumab monotherapy in refractory warm autoimmune hemolytic anemia and cold agglutinin disease. Blood Adv. 2024 Jun 11;8(11):2622-2634.
12. Röth A, Berentsen S, Barcellini W, et al. Sutimlimab in patients with cold agglutinin disease: results of the randomized placebo-controlled phase 3 CADENZA trial. Blood. 2022;140 (9):980–991. D
13. Röth A, Barcellini W, D'Sa S, et al. Sustained inhibition of complement C1s with sutimlimab over 2 years in patients with cold agglutinin disease. Am J Hematol. 2023;98(8):1246–1253.

Nötrofillerin Tromboz Patogenezindeki Rolü

Dr. Burcu BELEN APAK
Başkent Üniversitesi, Ankara

Nötrofiller, bağışıklık sisteminin en önemli hücrelerinden biri olarak, enfeksiyonlara karşı savunmada kritik bir rol oynamaktadır. Ancak son yıllarda, nötrofillerin tromboz gelişimindeki rolü üzerine yapılan araştırmalar, bu hücrelerin hemostaz ve tromboz süreçlerinde de önemli bir etkiye sahip olduğunu göstermiştir. Nötrofiller, trombositlerle etkileşime girerek ve çeşitli pro-inflamatuar sitokinler salgılayarak trombozun patogenezi üzerinde etkili olabilirler.

Nötrofillerin Aktivasyonu ve Tromboz

Nötrofiller, enfeksiyon veya inflamasyon durumlarında hızlı bir şekilde aktive olurlar. Aktivasyon süreci, kemokinler ve sitokinler gibi pro-inflamatuar moleküllerin etkisiyle başlar. Bu aktivasyon, nötrofillerin endotel hücreleriyle etkileşime girmesine ve trombositlerle birleşmesine olanak tanır. Nötrofillerin trombositlerle etkileşimi, trombosit agregasyonunu artırarak tromboz riskini yükseltmektedir.

Nötrofillerin Tromboz Türlerine Etkisi

Nötrofillerin tromboz üzerindeki etkileri, özellikle venöz tromboz ve arteriyel tromboz gibi farklı tromboz türlerinde farklılık gösterebilir. Venöz trombozda, nötrofillerin rolü genellikle inflamatuar yanıtlarla ilişkilendirilirken, arteriyel trombozda ise nötrofillerin trombositlerle olan etkileşimleri daha belirgin hale gelmektedir. Venöz tromboz, genellikle damar duvarındaki inflamasyon ve pıhtılaşma süreçlerinin bir sonucu olarak ortaya çıkar. Nötrofiller, venöz trombozda, inflamatuar sitokinler ve kemokinler salgılayarak damar endotel hücrelerinin aktivasyonunu artırabilir ve bu da trombositlerin ve diğer pıhtılaşma faktörlerinin birikimini teşvik eder.

Arteriyel trombozda ise, nötrofillerin trombositlerle olan etkileşimleri daha kritik bir rol oynamaktadır. Nötrofiller, trombositlerin aktivasyonunu artıran ve agregasyonunu teşvik eden çeşitli moleküller salgılar. Örneğin, nötrofillerin aktive olduğu durumlarda, trombositlerin üzerindeki P-selectin ile etkileşime geçerek trombositlerin aktivasyonunu artırdığı gösterilmiştir. Bu durum, arteriyel trombozun gelişiminde önemli bir mekanizma olarak kabul edilmektedir.

Nötrofillerin Tromboz Patogenezindeki Moleküler Mekanizmalar

Nötrofillerin tromboz üzerindeki etkileri, çeşitli moleküler mekanizmalar aracılığıyla gerçekleşir. Nötrofillerin tromboz patogenezindeki rolü üç ana mekanizma ile gerçekleşmektedir.

1. İnflamatuar Yanıtlar

Nötrofiller, inflamasyon sırasında aktif hale gelir ve çeşitli sitokinler ile kemokinler salgılar. Bu moleküller, damar endotel hücrelerinin aktivasyonunu artırarak tromboz riskini yükseltir. Venöz trombozda, nötrofillerin inflamatuar yanıtları, damar duvarındaki inflamasyonu

artırarak pıhtılaşma süreçlerini tetikler. İnflamatuar sitokinler, endotel hücrelerinin yüzeyinde pıhtılaşma faktörlerinin birikimini teşvik eden moleküllerin ekspresyonunu artırır.Bu durum, venöz trombozun gelişiminde önemli bir rol oynamaktadır.

2. Trombosit Aktivasyonu

Nötrofillerin trombositlerle olan etkileşimleri, arteriyel trombozda daha belirgin hale gelir. Nötrofiller, trombositlerin aktivasyonunu artıran ve agregasyonunu teşvik eden çeşitli moleküller salgılar. Örneğin, nötrofillerin aktive olduğu durumlarda, trombositlerin üzerindeki P-selectin ile etkileşime geçerek trombositlerin aktivasyonunu artırdığı gösterilmiştir. Bu etkileşim, arteriyel trombozun gelişiminde kritik bir mekanizma olarak kabul edilmektedir. Nötrofillerin trombositlerle olan bu etkileşimleri, trombozun patogenezinde önemli bir rol oynamaktadır.

3. Nötrofil Ekstraselüler Tuzakları (NET) Oluşumu

Nötrofiller, enfeksiyon ve inflamasyon sırasında Nötrofil Ekstraselüler Tuzakları (NET) oluşturarak tromboz süreçlerine katkıda bulunurlar. NET'ler, nötrofillerin DNA ve antimikrobiyal proteinleri bir araya getirerek oluşturduğu ağlardır. Bu yapılar, patojenleri yakalamak ve bağışıklık yanıtını güçlendirmek için önemli bir mekanizma olarak işlev görür. Ancak, NET oluşumu aynı zamanda tromboz riskini artırabilir. NET'ler, trombositlerin ve koagülasyon faktörlerinin birikimini teşvik ederek pıhtılaşma süreçlerini hızlandırır. Bu durum, özellikle sepsis gibi inflamatuar durumlarda trombozun gelişiminde önemli bir rol oynamaktadır. Nötrofillerin tromboz patogenezindeki rolü, inflamatuar yanıtlar, trombosit aktivasyonu ve NET oluşumu gibi üç ana mekanizma üzerinden anlaşılabilir. Bu mekanizmaların her biri, trombozun gelişiminde kritik bir etkiye sahiptir ve nötrofillerin hedeflenmesi, trombozun önlenmesi ve tedavisinde yeni stratejilerin geliştirilmesine olanak tanıyabilir. Gelecek araştırmalar, bu mekanizmaların daha iyi anlaşılmasını sağlayarak, klinik uygulamalara yönelik yeni terapötik yaklaşımların geliştirilmesine katkıda bulunabilir.

Nötrofillerin Hedeflenmesi ve Terapötik Yaklaşımlar

Nötrofillerin tromboz üzerindeki etkilerini azaltmak için çeşitli terapötik stratejiler geliştirilmiştir. Bu stratejiler, nötrofillerin aktivasyonunu inhibe etmeyi, trombositlerle olan etkileşimlerini azaltmayı veya NET oluşumunu engellemeyi hedefleyebilir. Örneğin, nötrofil aktivasyonunu inhibe eden moleküller veya trombositlerin P-selectin ile etkileşimini engelleyen antikorlar, tromboz riskini azaltma potansiyeline sahip olabilir.

Ayrıca, inflamatuar yanıtları azaltmaya yönelik tedavi yaklaşımları da tromboz riskini azaltabilir. Anti-inflamatuar ilaçlar, nötrofillerin aktivasyonunu ve dolayısıyla tromboz üzerindeki etkilerini azaltabilir. Bu tür tedavilerin etkinliği, klinik çalışmalarda daha fazla araştırma gerektirmektedir.

Kaynaklar

1. Kapoor S, Opneja A, Nayak L. The role of neutrophils in thrombosis. Thromb Res. 2018 Oct;170:87-96.
2. Maugeri N, Campana L, Gavina M, Covino C, De Metrio M, Panciroli C, Maiuri L, Maseri A, D'Angelo A, Bianchi ME, Rovere-Querini P, Manfredi AA. Activated platelets present high mobility group box 1 to neutrophils, inducing autophagy and promoting the extrusion of neutrophil extracellular traps. J Thromb Haemost. 2014 Dec;12(12):2074-88.
3. Demers M, Wagner DD. Neutrophil extracellular traps: A new link to cancer-associated thrombosis and potential implications for tumor progression. Oncoimmunology. 2013 Feb 1;2(2):e22946.
4. Engelmann B, Massberg S. Thrombosis as an intravascular effector of innate immunity. Nat Rev Immunol. 2013 Jan;13(1):34-45.
5. Papayannopoulos V. Neutrophil extracellular traps in immunity and disease. Nat Rev Immunol. 2018 Feb;18(2):134-147.

İmmun Trombositopenide Yeni Tedaviler

Dr. Gökhan PEKTAŞ
Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Muğla

İmmün trombositopeni (İTP), dünya çapında yaklaşık 20.000 kişiden birini etkileyen, kanama ve konstitüsyonel semptomlarla sonuçlanan otoimmün bir trombosit hastalığıdır (1). Trombopoietin reseptör agonistlerinin geliştirilmesi son 20 yılda İTP tedavisinde devrim gerçekleştirmiş olsada, karşılanmamış ihtiyacın yüksek olduğu birçok alan vardır. Bu nedenle İTP'de halen araştırmalar ve yeni ajanlar şu anda klinik geliştirme aşamasındadır. Hastalığın fizyopatolojisi aydınlandıkça hastalığın tedavisine yönelik hedeflerde değişmektedir. Yıllar önce otoantikorlara bağlı sadece periferik kanda trombosit yıkımının olduğu sanılan hastalık fizyopatolojisinin; kemik iliğindeki megakaryositlerin fonksiyon bozukluklarından T hücre aracılığı yıkımın da eşlik ettiği geniş yelpazeli bir otoimmün hastalık olduğu saptanmasıyla hedeflenen bölgeler de değişmiştir (Tablo 1).

Tablo 1. Yeni Ajanlar ve Hedef Bölgeleri (2)

Agent	Structure and mechanism of action	Mode of administration	Stage of development in ITP
Efgartigimod	Modified Fc fragment blocking the neonatal Fc receptor	Intravenous or subcutaneous	Completed phase 3
Rilzabrutinib	Small molecule Bruton's tyrosine kinase inhibitor	Oral	Completed phase 3
Ianalumab	Monoclonal antibody directed against BAFF-R	Intravenous	Ongoing phase 2 and phase 3
Povetacicept	Fc fusion protein that clears BAFF and APRIL	Subcutaneous	Ongoing phase 2
Daratumumab	Anti-CD38 monoclonal antibody	Subcutaneous	Ongoing phase 2
Mezagitamab	Anti-CD38 monoclonal antibody	Subcutaneous	Completed phase 2
CM313	Anti-CD38 monoclonal antibody	Intravenous	Completed phase 2
Sovlepenib	Small molecule spleen tyrosine kinase inhibitor	Oral	Completed phase 3
Cevidoplenib	Small molecule spleen tyrosine kinase inhibitor	Oral	Completed phase 2
Sutimlimab	Anti-complement C1s monoclonal antibody	Intravenous	Completed phase 1
Iptacopan	Small molecule complement factor B inhibitor	Oral	Ongoing phase 2

Abbreviations: APRIL, a proliferation-inducing ligand; BAFF, B-cell activating factor; BAFF-R, B-cell activating factor receptor.

Neonatal F_c Reseptör Antagonizması

(efgartigimod, rozanolixizumab, nipocalimab, batoclimab)

Neonatal Fc reseptörü (FcRn) antagonistleri, çeşitli hümoral otoimmün hastalıkların tedavisinde büyük umut vaat eden yeni bir parenteral terapötik sınıftır (3). FcRn, IgG'yi lizozomal yıkımından kurtaran ve IgG'nin yarı ömrünü 21 güne uzatan immünoglobulin (İg) reseptörüdür ve inhibe edildiğinde, IgG yarılanma ömrü yaklaşık 7 güne düşer (4). Jeneralize miyastenia gravis, İTP ve pemfigusta, FcRn antagonisti efgartigimod, serum IgG'de %60-70 aralığında güvenilir ve kalıcı azalmalar göstermiştir. FcRn antagonistleri, diğer İg izotiplerinin seviyelerini düşürmez. Fizyolojik IgG'de düşürüldüğü için, enfeksiyon riskini en aza indirmek için denge sağlanmalıdır. İTP'de hem efgartigimod hem de rozanolixizumab için veriler yayınlanmıştır ve insanlarda hem güvenlik hem de etkinlik göstermiştir. Efgartigimod alfa (Vyvgart, argenx SE, Hollanda), İTP'de her biri ilacın farklı bir uygulama şeklini değerlendiren iki çalışma ile faz 3'e girdi. İlk çalışma, ADVANCE IV, intravenöz efgartigimodu, ikincisi ise ADVANCE SC, İTP'de subkutan formu değerlendirildi. SC formu ikincil sonlanım noktalarının hiçbirini karşılayamadı. Bir insan IgG1 antikoru Fc fragmanı olarak, efgartigimod parenteral olarak uygulanmalıdır (5). Kanama olaylarını azaltmada ve plaz-

ma IgG düzeylerini düşürmede etkinliğini göstermiştir ve uygun bir güvenlik profili sağlanmıştır (baş ağrısı en sık gözlenen advers olaydır).

BTK İnhibitörleri

BTK, B hücresi olgunlaşması, antikor üretimi ve makrofaj Fcγ reseptörü aracılı sinyal yollarında çok önemli roller oynar. BTK inhibitörleri oral yoldan uygulanır ve B-hücresi gelişimi, otoantikor üretimi ve fagosit fonksiyonu dahil olmak üzere çok yönlü etkileri, onları İTP'nin yönetiminde oldukça umut verici kılmaktadır. İTP'de BTK inhibisyonunun kullanımının önündeki önemli bir engel, seçici olmayan doğasıdır. Tirozin kinaz inhibitörleri olarak, ibrutinib ve acalabrutinib gibi maligniteleri tedavi etmek için kullanılan BTK inhibitörleri, normal trombosit fonksiyonunda görevli bir dizi başka tirozin kinazları inhibe eder, böylece kollajen reseptörü GPVI, GPIb ve integrin gibi trombosit agregasyonunu ve adezyon mekanizmalarının inhibisyonuna yol açabilir. Ibrutinib'in, özellikle normal trombosit sayısına sahip olanlarda dahi kanama riskini arttırdığı gösterilmiştir.

Rilzabrutinib çok seçici BTK'nın oral bir inhibitörüdür. Diğer BTK inhibitörlerinin aksine, trombosit fonksiyonunu korurken güçlü BTK inhibisyonuna izin verir. BTK'yı kovalent olarak bağlar, ilaca maruz kaldıktan sonra hızlı bir şekilde güçlü bir inhibisyona neden olur, ancak daha sonra dolaşımdan hızla temizlenir. İlk (NCT03395210) faz ½ çalışmayı takiben faz3 LUNA çalışması yapılmış ve ilk veriler iyi güvenlik profili (hastaların yaklaşık üçte birinde gastrointestinal olaylar (ishal ve bulantı)) ile kronik İTP'li yetişkinlerde kalıcı bir trombosit yanıtının birincil son noktasına ulaştığı belirtilmiştir (6, 7).

B Hücre Aktive Edici Faktör (BAFF) Yolu İnhibisyonu

B hücrelerinin aktivasyonu, farklılaşması ve hayatta kalması için kritik olan sinyal yollarının blokajı, otoimmün hastalıkları tedavi etmek için umut verici bir araç olmaya devam etmektedir. Sitokinler B hücresi aktive edici faktör (BAFF) ve proliferasyonu indükleyen bir ligand (APRIL) ve BAFF reseptörü ve transmembran aktivatörü ve CAML etkileşimcisi (TACI) dahil olmak üzere bu karmaşık fizyolojik süreçte çoklu sitokinler ve reseptörler yer alır. İTP'li hastalarda hem BAFF hem de APRIL seviyeleri yüksektir. Bu yolakları hedef alan iki yeni ajan, ianalumab ve povetacicept, İTP, sıcak otoimmün hemolitik anemi ve soğuk aglütinin hastalığı dahil olmak üzere otoimmün sitopenilerin yönetimi için şu anda araştırılmaktadır (8, 9). Ianalumab (VAY736, Novartis), BAFF reseptörünü hedefleyen tamamen insan IgG1 monoklonal antikorudur. B hücrelerinin aktivasyonunu ve farklılaşmasını ve dolayısıyla uzun ömürlü plazma hücrelerinin indüksiyonunu önler (10). İTP'de ianalumab'ın üç klinik çalışması şu anda devam etmektedir (Faz II VAYHIT3 çalışması (NCT05885555)). Povetacicept (ALPN-303, Alpine Immune Sciences), BAFF ve APRIL sitokinlerinin ikili inhibitörüdür. Povetacicept şu anda İTP, sıcak otoimmün hemolitik anemi veya soğuk aglütinin hastalığı (RUBY-4) olan yetişkinlerin çok merkezli, grup sıralı, paralel kohort faz 1b çalışmasında değerlendirilmektedir (11).

Plazma Hücresi Azaltılması (anti-CD38 ajanları)

Trombosit otoantikorlarının İTP patofizyolojisindeki kritik rolü göz önüne alındığında, İTP tedavisinde plazma hücresi hedefli terapötiklerin mantığı nettir. CD38 (siklik ADP riboz hidrolaz olarak da bilinir), plazma hücrelerinin yüzeyinde yüksek oranda eksprese edilen enzimatik bir glikoproteindir. İTP tedavisinde şu anda üç anti-CD38 antikoru araştırılmaktadır. İTP'de daratumumab'ın faz II klinik DART çalışması (NCT04703621) şu anda devam ediyor. Mezagitamab (TAK-079, Takeda) İTP tedavisi için de değerlendirme aşamasındadır. Trombosit yanıtı "hızlı" ve tedavi sonrası yanıt korundu. İlacın güvenli olduğu ve iyi tolere edildiği bildirildi (12, 13). Son olarak, intravenöz olarak uygulanan yeni bir anti-CD38 monoklonal antikor olan CM313 şu anda Çin'de geliştirilme aşamasındadır (NCT06199089).

Yeni Syk İnhibitörleri

Syk sinyali, özellikle splenik makrofajlar tarafından fagositoz olmak üzere bir dizi bağışıklık sürecinde, aynı zamanda sitokin üretimi ve B hücresi olgunlaşmasında önemlidir. Syk inhibitörü fostamatinib, önceki tedaviye yetersiz yanıt veren kronik İTP'li hastaların tedavisi için ABD FDA ve EMA onaylıdır. Fostamatinib'in 2018 onayından bu yana FIT-1 ve FIT-2 denemelerinde gözlemlenenden çok daha yüksek yanıt oranları gösteren gerçek dünya verileri yayınlanmıştır. İTP tedavisi için iki yeni Syk inhibitörü geliştirilme aşamasındadır. Sovleplenib (HMPL-523, Hutchmed), Çin'de İTP için birkaç yıldır geliştirilmekte olan yeni, araştırma amaçlı bir Syk inhibitörüdür ve faz 3 denemesinden (NCT05029635) elde edilen pozitif sonuçlar vardır. En sık görülen advers olaylar artmış laktat dehidrogenaz, hematüri ve idrar yolu enfeksiyonuydu. Cevidoplenib (SKI-O-703, Genosco), uluslararası randomize faz 2 denemesi (NCT04056195) tamamlanmış Syk inhibitörüdür (14, 15).

Kompleman İnhibisyonu

Trombosit otoantikorları, komplemanı sabitleyebilir ve trombosit yüzeyinde kompleman birikimine neden olabilir, böylece trombosit opsonizasyonu ve yıkımının yanı sıra membran saldırı kompleksinin etkisi yoluyla doğrudan trombosit yıkımı ile sonuçlanır. Soğuk aglütinin hastalığı için zaten onaylanmış insanlaştırılmış bir anti-C1s monoklonal antikoru olan Sutimlimab (BIVV009, Enjaymo, Sanofi), İTP'li hastalarda umut verici sonuçlarla bir faz 1 çalışmasında (NCT03275454) değerlendirilmiştir. Son olarak, paroksismal noktürnal hemoglobinüri için zaten onaylanmış bir oral kompleman faktör B inhibitörü olan iptacopan (LNP023, Fabhalta, Novartis), İTP'de faz 2 çalışmasını (NCT05086744) tamamladı ve sonuçları bekleniyor (16, 17, 18).

Kaynaklar

1. Song F, Al-Samkari H. Management of adult patients with immüne thrombocytopenia (İTP): a review on current guidance and experience from clinical practice. J Blood Med. 2021;12:653-664.
2. Al-Samkari H. İmmün trombositopenide klinik deneyler hakkında 2025 güncellemesi. Ben J Hematol. 2024 Kasım; 99(11):2178-2190. doi: 10.1002/ajh.27448. Epub 2024 6 Ağustos. PMID: 39105413; PMCID: PMC11469945.
3. Ward ES, Ober RJ. Targeting FcRn to generate antibody-based therapeutics. Trends Pharmacol Sci. 2018;39(10):892-904.
4. Akilesh S, Christianson GJ, Roopenian DC, Shaw AS. Neonatal FcR expression in bone marrow-derived cells functions to protect serum IgG from catabolism. J Immunol. 2007;179(7):4580-4588.

5. Broome CM, McDonald V, Miyakawa Y, et al. Efficacy and safety of the neonatal fc receptor inhibitor efgartigimod in adults with primary immune thrombocytopenia (ADVANCE IV): a multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2023;402(10413):1648-1659.
6. Lopez-Herrera G, Vargas-Hernandez A, Gonzalez-Serrano ME, et al. Bruton's tyrosine kinase—an integral protein of B cell development that also has an essential role in the innate immune system. J Leukoc Biol. 2014;95(2):243-250.
7. Zheng TJ, Lofurno ER, Melrose AR, et al. Assessment of the effects of Syk and BTK inhibitors on GPVI-mediated platelet signaling and function. Am J Physiol Cell Physiol. 2021;320(5):C902-C915.
8. Kamhieh-Milz J, Ghosoun N, Sterzer V, Salama A. Effect of glucocorticoid treatment on BAFF and APRIL expression in patients with immune thrombocytopenia (ITP). Clin Immunol. 2018;188:74-80.
9. Semple JW. ITP has elevated BAFF expression. Blood. 2009;114(26):5248-5249.
10. Kuter DJ, Bradbury CA, Allepuz A, et al. VAYHIT3: an open-label, single-arm, phase II trial to evaluate the efficacy and safety of ianalumab in patients with primary immune thrombocytopenia (ITP) previously treated with at least 1 corticosteroid and 1 thrombopoietin receptor agonist (TPO-RA). Blood. 2023;142-(Suppl 1):5455.
11. Blair TC, Repash E, Lewis KE, et al. Upregulation of both APRIL and BAFF in systemic lupus erythematosus suggests non-redundant roles, further revealed by dual inhibition with povetacicept (ALPN-303). Arthritis Rheumatol. 2023;75(Suppl 9).
12. Tsykunova G, Holme PA, Tran H, et al. Daratumumab as a treatment for adult immune thrombocytopenia: a phase II study with safety runin (the DART study). Blood. 2021;138(Supplement 1):2088.
13. Fedyk ER, Zhao L, Koch A, et al. Safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of the anti-CD38 cytolytic antibody TAK-079 in healthy subjects. Br J Clin Pharmacol. 2020;86(7): 1314-1325.
14. Chen Y, Xu Y, Li H, et al. A novel anti-CD38 monoclonal antibody for treating immune thrombocytopenia. N Engl J Med. 2024;390(23): 2178-2190.
15. Bussel JB, Arnold DM, Boxer MA, et al. Long-term fostamatinib treatment of adults with immune thrombocytopenia during the phase 3 clinical trial program. Am J Hematol. 2019;94(5):546-553.
16. Najaoui A, Bakchoul T, Stoy J, et al. Autoantibody-mediated complement activation on platelets is a common finding in patients with immune thrombocytopenic purpura (ITP). Eur J Haematol. 2012;88(2):167-174.
17. Broome CM, Roth A, Kuter DJ, et al. Safety and efficacy of classical complement pathway inhibition with Sutimlimab in chronic immüne thrombocytopenia. Blood Adv. 2022;7:987-996.
18. Peffault de Latour R, Roth A, Kulasekararaj AG, et al. Oral iptacopan monotherapy in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. N Engl J Med. 2024;390(11):994-1008.

Hematolog Bakış Açısıyla Acil Transfüzyon Pratiklerinde Hasta Kan Yönetimi

Dr. Gül İLHAN
Antalya Şehir Hastanesi, Antalya

1. Acil Transfüzyon

Hayatı tehdit eden kanama veya anemi durumlarında, sıvı yüklenmesine yanıtın olmadığı, kan kaybının 100 mL/dk'dan fazla olduğu veya kan hacminin %30-40'dan fazla kaybının olduğu durumlarda standart transfüzyon öncesi standart testler yapılmadan yapılan transfüzyonlardır. Transfüzyon pratiğinde kullanılan "çok acil transfüzyon" kavramı hastaya 10-15 dakika içersinde transfüzyon yapılması gerekliliğinin olmasıdır ve bu durumda O Rh negatif eritrosit, kan grubu ve çapraz karşılaştırma yapılmadan kullanılabilir. Şayet plazma gerekli ise bu durumda Rh gözetilmeden AB grubu verilmelidir. "Acil transfüzyon" kavramı ise kan veya kan ürününün 1 saat içinde hazırlanıp hastaya verilmesi gerekliliği için kullanılır. "Öncelikli transfüzyon" olarak tanımlanan transfüzyonda ise bu süre 3 saat kadardır ve stoklarda mikrobiyolojik testleri yapılmış olan uygun gruplarda kan/kan bileşeni varsa, çapraz karşılaştırma ve antikor testleri yapıldıktan sonra hastaya kullanılabilir.

Acil transfüzyona genellikle travma, cerrahi, obstetrik ve anestezik tıbbi olaylarda, hasta yaşamının tehlikeye gireceği kanama ya da anemilerde ve doğal ve insan kaynaklı afetler sırasında ihtiyaç duyulmaktadır. Acil transfüzyonlar genellikle acil servisler, travma merkezleri, yoğun bakımlar ve ameliyathanelerde yapılmaktadır.

Acil kan ve kan bileşenleri istem formu hekim tarafından doldurulur. Çapraz karşılaştırma testini yapıp yapmamak durumun aciliyet derecesine bağlıdır. Transfüzyon merkezine kaç ünite kan istendiği ve bunları hazırlamak için ne kadar süre tanındığı bilgisi verilmelidir. Çok acil transfüzyonlarda örnek tüpüne kan alınmasından sonra 15 dakika içinde transfüzyon başlamalıdır.

Acil transfüzyonun yapıldığı hastanelerin stoklarında 2- 6 ünite O Rh negatif eritrosit tutulmalıdır. Bu kanlar hasta ile aynı gruptan kan bulunana kadar çapraz karşılaştırma yapılmadan kullanılabilir. Şayet 10-15 dakikalık bir süre var ise "immediate spin çapraz karşılaştırma" yapılabilir. Acil olarak yapılan bu çapraz karşılaştırma ile uygunluk saptanıp sonra kan bileşeni transfüzyon için gönderildikten sonra jel santrifügasyonu yapılmalıdır. ıStoklarda hepatit B, hepatit C ve HİV için testleri yapılmış eritrosit süspansiyonu varsa hastalara verilmelidir. Şayet yoksa hastane personeli gibi sık kan veren bağışçılar verici olarak kullanılabilir ya da mevcut kanlar "membran ELISA" yöntemiyle hızlı kart testleri yapılarak kullanılabilir.

Acil şartlarda plazma, trombosit veya kryopresipitat verilecekse Rh gözetilmeksizin AB grubu plazma verilebilir. Stokta AB plazma yoksa düşük titre A plazma verilebilir. (Kan bankası stoklarında düşük anti-B titreli A plazma bulundurmalıdır). Acil durumda, hasta kan grubu bilinmiyor veya stokta grup uygun ürün yoksa grup uyumu gözetilmeksizin trombosit süspansiyonu ve kriyopresipitat transfüzyonu yapılabilir.

Rh pozitif kanın Rh negatif hastaya kullanımı %20-50 oranında anti-D antikorlarının gelişimine neden olabilir. Doğurganlık çağında olmayan kadınlarda ve immunize olmayan erkeklerde stoklarda bulunmama durumunda veya bağışçı olmadığında kullanılabilir. Bu durumda proflaktik olarak 72 saat içerisinde anti-D kullanılmalıdır. Eğer hastaya 5 üniteden

daha fazla O Rh negatif eritrosit suspansiyonu transfüze edilmiş ise transfüzyona O Rh negatif eritrosit süspansiyonu ile devam edilmelidir.

Hasta ile aynı kan gruptan ama serolojik testleri yapılmamış bir kan yerine serolojik testleri yapılmış O Rh negatif kan verilmelidir. O Rh negatif eritrosit yoksa ve transfüzyon yapılmadığı durumda hastanın hayatının tehlikeye gireceğine dair kesin ölçütler bulunmalıdır. Bu bilgiler hastanın dosyasına da kaydedilmelidir. Çok acil durumlar için "membran ELISA tekniği" kullanan hızlı tarama testleri (hızlı kart testleri) kullanıldığında bağışcı örneklerinde mümkün olan en kısa sürede standart yöntemlerle mikrobiyolojik tarama testleri calışılmalıdır.

Acil durumlarda tansfüzyon alternatifi olarak kan ve plazmanın kaybı sonucu intravasküler sıvı hacminin azalması durumunda önce kristalloid sıvılar kullanılır. Kristalloid sıvılar gerekli kolloid osmotik basıncı karşılayamayacağı için, sıvı damar içi alandan damar dışı alana kaçar. Bu nedenle bir müddet sonra mannitol, dekstran ve nişasta jel çözeltileri gibi büyük moleküler ağırlıklı çözeltiler kullanılmalıdır. Özellikle travmalara bağlı aşırı kanamalar sırasında Rekombinant Aktive Faktor VII (rFVIIa) kullanımına ait yayınlar vardır. Ancak bu ilacın bu alanda kullanılması ülkemizde endikasyon dışı onaya tabidir.

2. Masif Transfüzyon

Yirmi dört saat içinde 10 ünite ve daha fazla tam kan veya eritrosit nakli olarak tanımlanmıştır. Dakikada 150 mL'yi aşan kan kayıpları, 4 saatte total kan hacminin yarısının veya 24 saatte tamamının kaybını yerine koymak için yapılan transfüzyondur. Ultra Masif Transfüzyon ise 24 veya 48 saat içinde 20 ünite ve üzeri eritrosit kullanımı olarak tanımlanmıştır. En sık kardiyak ve vasküler cerrahilerde gerekmekle beraber travma, gastrointestinal kanama, karaciğer nakli ve obstetrik olaylarda da gerekebilir. Travma durumunda hastaların yaklaşık %6'sı masif transfüzyona ihtiyaç duyabilir ve %1-2'si 24 saat içinde 10-20 ünite ES almak zorunda kalabilir.

Masif kan kaybında doku hipoksi/iskemi, hemodilüsyon ve hipotermi, endotelial disfonksiyon, koagülopati ve trombosit disfonksiyonu olmaktadır. Tam kan sayımı, INR, APTZ, fibrinojen, arteriyel kan gazı ölçüm sonuçları gelene kadar, ES, TDP ve TS (random) 1:1:1 (veya ES, TDPL, Aferez/Havuz TS 4:4:1) oranında hızla başlanmalıdır.Özellikle travma hastalarında ilk resusitasyon sıvısı TDP olmalı, kristaloidler sadece damar yolunu açık tutmak ve diğer ilaçların verilmesini sağlamak amaçlı kullanılmalıdır. Tercihen santral katater ve masif transfüzyon ile ilişkili hipotermiden kaçınmak için gibi ısı kontrollü kan ısıtıcılar kullanılmalıdır.

Masif transfüzyonda amaçlar volüm kaybının düzeltilmesi, hemostazın sağlanması, oksijen taşıma kapasitesinin düzeltilmesi, metabolik bozuklukların düzeltilmesi ve plazma onkotik basıncının düzeltilmesidir.

Sağlık merkezlerinin masif transfüzyon protokolünü çoklu disiplin katkısı ile hazırlaması önerilir. Acil tıp, yoğun bakım, anestezi, kan bankası, hemşirelik, laboratuvarlar, hematoloji ve cerrahi bölümleri bu protokolde yer almalıdır.

Kan hacmindeki eksikliğin kristalloid hacim genişleticilerle düzeltilmesi, hafif ve orta derecede hasta veya yaralı hastalar için genellikle iyi sonuç verir. Ancak, büyük hacimli kristalloid resüsitasyonu, masif kan kaybı olan şiddetli travmalarda, dilüsyonel koagülopatiye ve ayrıca volüm yüklenmesine yol açabilir. Daha ağır yaralanmış hastalar için, hacim resüsitasyonu için kan bileşenlerinin kullanılması yönünde bir kayma olmuştur.

Kanamalı hastaya ard arda 4 ünite ES ve sıvı verilmesine rağmen hastanın hemodinamik dengesi stabil hale gelmiyorsa veya kan kaybı, total kan hacminin %25-30'unu geçmişse tam kan transfüzyonuna gerek vardır. Tam kan (en çok 4 günlük) 4 üniteden fazla kullanılacak ise mikroagregat filtreleri kullanılmalıdır. Sitrat, kalsiyum glukonat ile nötralize edilmelidir. On üniteden fazla verilirse kan bileşeni ısıtılmalıdır. Koagulasyon fonksiyonları taranmalı ve trombosit sayısı kontrol edilmelidir. Hipotermiyi önlemek için bir kan ısıtıcısı kullanılmalıdır. Yetmiş kilo ağırlığındaki bir bireyde 2 litre kan veya kan bileşeni vücut sıcaklığını yaklaşık 1°C düşürür. Amerikan Anesteziyologlar Derneği, sağlıklı bireylerde hemoglobinin 6 g/dL'den daha düşük olmasından kaçınılmasını önermektedir. Kardiyovasküler hastalığı olan yaşlı ve hasta bireyler için, hemoglobinin 8 g/dL ve üzeri olması makul görünmektedir.

Masif transfüzyon yapılırken hasta her 5 ünite eritrosit transfüzyonu sonrası veya klinik duruma göre tam kan sayımı ve hemostatik kapasite açısından PTZ, aPTZ ve Fibrinojen bakılarak izlenmelidir. Viskoelastik testler hemen kullanılabiliyorsa ve klinisyenler bu testlerin kullanımına aşina ise, PT, aPTT ve fibrinojen yerine kullanılabilir, ancak viskoelastik testler daha az duyarlı, daha az spesifik, daha yavaş ve daha pahalıdır. Tromboelastografi (TEG) ve Rotasyonel tromboelastografi (ROTEM) transfüzyonun dilüsyonal etkilerini ve uygun bileşen oranlarıyla bu etkilerin önlenmesini doğrulamak ve ayrıca artan fibrinoliz gibi diğer komplikasyonların gelişimini izlemek için faydalı olabilen viskoelastik testlerdir. Ayrıca kan ph 'nın kan gazı ile, elektrolitlerin ve metabolik parametrelerin izlenmesi gereklidir.

Hb >7 g/dL, trombosit >75.000/µL, (SSS ve multiple travma için 100.000/µL), INR<1.7, laktat<2 mmol/L, baz açığı <3 mmol/L sürdürülmeli, Fibrinojen:1.5-2g/l, VI>36°C, pH>7,25, iyonize Ca>1,15 nmol/L olmalıdır. Laboratuvar veriler veya TEG sonucu beklenirken, hemorajik resusitasyonun başlangıcında 2 gram fibrinojen (veya 15-20 ünite kriyopresipitat) verilerek potansiyel hipofibrinojeneminin düzeltilmesi önerilmektedir.

Traneksamik asit 1 gram 10 dakikada infüzyonu ve sonrasında 1 gram 8 saat infüzyonla verilmesi hemostatik resusitasyonun bir parçası olarak önerilmektedir. Akut hemorajik şoktaki hastanın resusitasyonunda komponent kullanımı standart yaklaşım olarak tanımlanmakla beraber, taze tam kanın (22°C'de <24 saat) klinik etkinliği bilinmektedir.

Masif transfüzyon ile meydana gelebilecek komplikasyonlar arasnda olan dilüsyonel koagülopati nedeniyle PT veya aPTZ kontrol değerinin 1.5 katını aştığında 2 ila 8 ünite plazma, trombosit sayısı <50.000/mikroL'ye düşerse trombosit transfüze edilmelidir. Fibrinojen <100 mg/dL olduğunda (obstetrik kanamada <200 mg/dL), kriyopresipitat veya fibrinojen konsantresi kullanılabilir. Hipokalsemi, sitrat toksisitesi nedeniyle oluşabilir; semptomatik hipokalsemi, intravenöz kalsiyum klorür veya kalsiyum glukonat ile tedavi edilmelidir. Asit-baz anormallikleri ve hiperkalemi mevcutsa tedavi edilmelidir. Hipotermi kanamayı şiddetlendirebilir, aritmilere neden

olabilir ve diğer komplikasyonlara yol açabilir. İkiden fazla ünite transfüze edildiğinde kan bileşenlerini vücut sıcaklığına ısıtmak için yüksek kapasiteli ticari bir kan ısıtıcısı kullanılmalıdır. Dolaşım yüklenmesi, hipotermi ve TRALI de diğer komplikasyonlar arasındadır.

Kaynaklar

1. Ulusal Tanı Ve Tedavi Kılavuzu 2017
2. Ulusal Kan Ve Kan Bileşenleri Hazırlama, Kullanım Ve Kalite Güvencesi Rehberi 2016
3. British Committee for Standards in Haematology, Stainsby D, MacLennan S, et al. Guidelines on the management of massive blood loss. Br J Haematol 2006; 135:634.
4. American College of Surgeons Committee on Trauma. Advanced Trauma Life Support (ATLS) Student Course Manual, 10th ed, American College of Surgeons, Chicago 2018.
5. Dzik WS, Ziman A, Cohen C, et al. Survival after ultramassive transfusion: a review of 1360 cases. Transfusion 2016; 56:558.
6. Savage SA, Sumislawski JJ, Zarzaur BL, et al. The new metric to define large-volume hemorrhage: results of a prospective study of the critical administration threshold. J Trauma Acute Care Surg 2015; 78:224.

Fonksiyonel Yüksek Risk: Tanım ve Yaklaşım

Dr. Hakkı Onur KIRKIZLAR
Trakya Üniversitesi, Edirne

Multiple miyelom; tüm kanserlerin yaklaşık %1'i ve tüm hematolojik kanserlerin %10'unu oluşturmaktadır. Oldukça heterojen bir hastalık grubudur. Bu nedenle hem hastaların prognozu hem de tedavilerinde değişiklikler yaratabilmesi nedeni ile hastalığın tanısında risk sınıflandırılması önemli bir rol oynamaktadır. İlk yapılan risk sınıflandırmaları; zaman içerisinde yeni tespit edilen genetik belirteçlerin de etkisi ile birçok değişikliğe uğramıştır. Durie Salmon sınıflandırması zaman içerisinde yerini ISS'e bırakmış, ardından genetiğin eklenmesi ile R-ISS ve en son olarak da R-2-ISS sınıflandırmaları söz konusudur. Mevcut sınıflandırmalar tanı anında yapılmakla birlikte hastanın mevcut risk durumunu belirleyen birçok başka belirteç de vardır. Ekstramedüller hastalık varlığı, plazma hücreli lösemi, yüksek riskli gen ekspresyon profili, çevresel kanda dolaşan plazma hücre sayısı, double-hit/triple-hit miyelom gibi yüksek riskli hasta grupları tanımlanmıştır. Son zamanlarda tanı anındaki risk sınıflandırmasından farklı olarak bir grup hastanın tedaviye yanıtına göre yanıtsızlık ya da tedavi sonrası erken relaps durumunda da dinamik olarak diğer hasta gruplarına göre daha kötü prognoz gösterdiği izlenmiştir. Tedavi sonrası süresi birçok çalışmada farklı değerlendirilse de 12 ile 18 ay arasında erken relaps olan hasta grubu 'Fonksiyonel Yüksek Riskli' hasta grubu olarak tanımlanmaktadır. Günümüzde yeni tanı koyulan bir MM hastasında ortalama beklenen yaşam süresi artık 10 yıllara gelmekle birlikte fonksiyonel yüksek risk grubunda 2-3 yıllık sağ kalımlar söz konusudur. Bu nedenle bu grup hastayı tedavi başlangıcında veya tedavi sonlanımında tespit edebilmek için birçok yeni skorlama sistemi üzerinde halen çalışmalar devam etmektedir. Bu skorlamaların amacı, erken relaps etme riski yüksek hasta grubunu belirleyerek bu hasta grubuna ilk sıra-nakil sonrası ve relaps anında seçilecek tedaviler açısından bilgi sahibi olmayı sağlamaktır. Özellikle günümüzde hücresel tedavilerin giderek artan sayıda klinik çalışmalarda gösterdikleri başarılı sonuçlar ile bu grup hastada erken relaps anında kullanımları, hatta bu grup hastayı ileride daha net gösterebilmemiz halinde ilk sıra tedavilerde yenilikçi ajanları tercih edebilmeyi araştıran birçok çalışma söz konusudur. Günümüzde halen karşılanmamış ihtiyaca sahip ister konvansiyonel ister fonksiyonel yüksek riskli hastaların daha iyi tanımlanması, klinik araştırmalarda daha fazla temsil edilmeleri ve yaşam süresini arttırma amacı ile farklı tedavi kombinasyonları ile ilgili çalışmalar halen sürmektedir.

Heparine Bağlı Trombositopeni

Dr. Handan HAYDAROĞLU ŞAHİN
Gaziantep Üniversitesi, Gaziantep

Tanım

Heparin bağlı trombositopeni (HIT), herhangi bir form veya miktarda heparin ürününe maruz kalan hastalarda ortaya çıkabilen ciddi bir komplikasyondur. Trombosit sayımlarında düşüş ve hiperkoagülabilite durumu ile karakterizedir. HIT gelişen hastalarda ayrıca morbidite ve mortalite ile ilişkili ciddi tromboembolik komplikasyonlar da gelişebilir. Tromboembolizm tedavisi ve profilaksisi, katater/port yıkamaları ve heparin kaplı kateterlerin yaygın olarak kullanımından dolayı Heparin kullanan hastalarda HIT gelişimi önemli bir problem haline gelmiştir (1).

Etiyoloji

Heparin kullanımına bağlı olarak ortaya çıkan trombositopeni türleri:

Tip I HIT, eskiden heparin ilişkili trombositopeni (HAT) olarak da bilinen, immün olmayan bir reaksiyondur. Tip I HIT, tip II'den çok daha yaygındır ve tedavinin 1.günü gibi çok erken dönemde ortaya çıkabilir. Bu hafif bir reaksiyondur, herhangi bir komplikasyonla ilişkili değildir ve heparin devam ettirilse bile trombosit sayısı kendiliğinden normale dönecektir.

Tip II HIT, immun, antikor aracılı bir reaksiyondur. Antikorların oluşması zaman aldığından, genellikle heparin alındıktan 5 ile 14 gün sonra meydana gelir. Ancak, son 100 gün içinde heparin maruziyetinde, antikorlar sistemde kalabilir ve bu reaksiyonun heparine tekrar maruz kalındıktan sonraki ilk gün ortaya çıkmasına neden olabilir. Bu, hiperkoagülabilite durumuna neden olan ve yaşamı tehdit eden komplikasyonlara yol açabilen çok ciddi bir reaksiyondur. Bu metnin devamında tip II HIT ve yönetimine değinilecektir (2,3).

Epidemiyoloji

Hastane içi hasta popülasyonunda HIT insidansı yaklaşık 5000'de 1'dir, ancak hasta grupları arasında büyük ölçüde değişkenlik gösterir. Unfraksiyone Heparin (UFH) alan hastalarda %0,2 ile %5,0 arasında insidans bildirilmiştir. Düşük moleküler ağırlıklı heparin (LMWH) ile ilişkili HIT riski 5 ile 10 kat daha düşüktür ve heparin pentasakarit fondaparinux kullanımında risk ihmal edilebilir düzeydedir.

Heparinin herhangi bir dozunda ortaya çıkabilirse de, HIT'in ilacın daha yüksek dozlarına maruz kalan hastalarda meydana gelme olasılığı daha yüksektir ve tedavi süresi ne kadar uzunsa risk o kadar yüksektir. Ayrıca, kadınlar, yaşlı hastalar ve cerrahi hastalarda riskin daha yüksek olduğu görülmektedir (4).

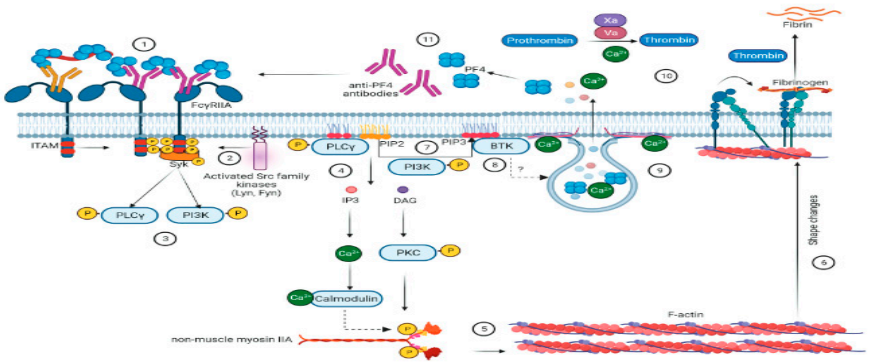
Patofizyoloji

Normal fizyolojik koşullar altında kemokin trombosit faktörü 4 (PF4) trombositlerin alfa granüllerinde depolanır ve trombosit aktivasyonu üzerine salınır ve yüksek bir afinite ile ekzojen heparine bağlanabilir.

HIT, PF4 ve heparinin multimoleküler komplekslerine karşı antikorların neden olduğu immun (antikor) aracılı bir ilaç reaksiyonudur. HIT antikorlarının monositler ve trombositler üzerindeki Fcγ reseptörlerine (FcγR) bağlanması hücresel aktivasyona neden olur; HIT antikorları ayrıca endotel hücreleriyle ilişkili PF4'e bağlanarak endotel hücrelerini aktive eder.

PF4'ün heparine bağlanması, heparin-PF4 kompleksine özgü IgG, IgA veya IgM antikorlarının oluşumunu tetikleyebilir. HIT yalnızca IgG, heparin-PF4 kompleksine bağlıyken trombosit yüzeyindeki FcγR bağlanırsa ve trombosit aktivasyonuna yol açarsa meydana gelir. HIT oluşumunda ilk adım, immünoreseptör tirozin bazlı aktivasyon motiflerini (ITAM'lar) içeren hücre içi sinyal iletim kaskadının aktivasyonunu sağlayan bağışıklık kompleksleri tarafından FcγR'nin kümelenmesidir [3]. Lyn ve Fyn gibi Src ailesi kinazları (SFK'ler), ITAM'ları fosforile eder (4), bunu dalak tirozin kinazının (Syk) aktivasyonu izler. Daha sonra fosfoinozitid-3 (PI3) kinazı gibi çeşitli proteinler aktive edilir. PI3 kinazı tarafından fosfatidilinositol-(3,4,5)-trifosfat (PIP3) üretimi, fosfoinozitid fosfolipaz Cγ (PLCγ) ve Bruton tirozin kinazı (BTK) gibi pleckstrin homologisi içeren proteinleri toplar.

PLCγ, inositol trifosfat (IP3) ve diasetil gliserol (DAG) üretmek için fosfatidilinositol-(4,5)-bisfosfat (PIP2) üzerinde etki eder. IP3 kalsiyum mobilizasyonunu başlatırken DAG, protein kinaz C (PKC) gibi alt sinyal yolaklarını aktive eder ve bunlar birlikte trombositlerin aktivasyonunu ve agregasyonunu başlatır. Özellikle, kas dışı miyozin IIa hafif zinciri PKC tarafından fosforile edilir ve miyozin hafif zincir kinazının kalsiyum-kalmodulin bağımlı aktivasyonu, sitoskeletal yeniden organizasyonunu ve integrinlerin, özellikle αIIbβ3'ün (glikoprotein IIb/IIIa [GPIIb/IIIa] reseptörü olarak da bilinir) aktivasyonunu tetikler. Bu, fibrinojenin bağlanmasını ve trombosit aktivasyonunun yayılmasını kolaylaştırır. Serbest bırakılan kalsiyum SNARE proteinlerine bağlanır ve alfa ve yoğun granül ekzositozunu başlatır. Veziküller, pıhtılaşma kaskadının yayılımını sağlayan kalsiyum dahil içeriklerini serbest bırakır. Alfa granül proteini PF4'ün salgılanması, özellikle anti-PF4 antikor aracılı bozukluklar için önemlidir, çünkü bu, trombositlerin FcγR aracılı aktivasyonunu artıran ek immüno-komplekslerin oluşumuna izin verir.



Şekil 1. FcγRIIA aracılı trombosit aktivasyonu

FcγR'ler yapılarına ve IgG afinitesine göre sırasıyla FcγRI, FcγRII ve FcγRIII olmak üzere üç alt sınıfa ayrılabilir. FcγRII'ler, aktive edici bir reseptör olan FcγRIIA'ya (ayrıca CD32a olarak da bilinir) veya inhibe edici bir reseptör olan FcγRIIB'ye (CD32b) ayrılır. FcγRIIA, antikor aracılı protrombotik bozukluklarda ve tromboinflamasyonda önemli bir role sahiptir. FcγRIIA'ya bağlı trombosit aktivasyonu, PF4/heparin komplekslerine bağlı anti-PF4 antikorlarının immünkompleksleri tarafından indüklenir.

Aktif hale gelen trombositler daha sonra protrombotik maddeler (trombin gibi) ve PF4 salgılar. IgG daha fazla trombositi aktive ettikçe, daha fazla PF4 salınır ve heparinle daha fazla kompleks oluşturur, böylece daha fazla trombosit aktive olur. Bu, ciddi derecede hiperkoagülabilite durumu ve yalnızca heparin kesildiğinde ve uygun tedavi başlatıldığında kırılabilen sürekli bir döngü yaratır (5) (Şekil 1).

Klinik Bulgular

HIT'in en karakteristik klinik özelliği trombositopenidir. Makrofajlar IgG kaplı trombositleri tüketir ve retiküloendotelyal sistem bunları ortadan kaldırır. Aynı zamanda, trombositler aktive oldukça kümelenirler ve trombüs oluştukça trombosit sayısı düşer.

HIT'in önemli en önemli komplikasyonlarından biri trombozdur. Tromboz, yeni teşhis edilen HIT vakalarının yaklaşık %50'sinde mevcuttur ve uygun tedavi uygulanmadığı takdirde heparin kesilmesinden sonraki ilk 10 gün içinde HIT'ten kaynaklanan asemptomatik trombositopenisi olan hastaların yaklaşık %40'ında gelişir. Venöz tromboz, arteriyel trombozdan iki kat daha sık görülür. HIT ile ilişkili tromboz, damar yaralanması bölgelerinde (örneğin, santral venöz kateterle ilişkili derin ven trombozu [DVT]) artan sıklıkta görülür. Bu nedenle, vasküler girişimsel prosedürler (arteriyel trombektomi dışında) ve vena cava filtreleri gibi intravasküler cihazların yerleştirilmesinden genellikle kaçınılmalıdır. Adrenal ven trombozuna sekonder adrenal enfarktüs, heparin enjeksiyon bölgelerinde cilt nekrozu ve intravenöz heparin bolusundan sonra anafilaktoid reaksiyonlar da PF4/heparin antikorlarının bir sonucu olarak ortaya çıkabilir. Serebral sinüsler, vasküler greftler, fistüller ve viseral damarlar gibi alışılmadık bölgelerde tromboz da gelişebilir. Bu komplikasyonların riski ilk 10 gün içinde en yüksektir, ancak protrombotik durum heparin kesildikten sonra 30 güne kadar devam eder (5).

Tanı

Heparin kullanan veya yakın zamanda heparin ürünlerine maruz kalmış bir hastada trombosit sayımlarında açıklanamayan bir düşüş olduğunda HIT'den şüphelenilmelidir. HIT tipik olarak trombosit sayımlarında sabit bir düşüş (dalgalanma yok) olarak ortaya çıkarken hemoglobin ve hematokrit sayıları nispeten sabit kalır.

HIT tanısında ilk adım 4T skorunun hesaplanmasıdır. Skor, bir hastanın HIT'ye sahip olma olasılığını belirlemek için kullanılan bir puanlama sistemidir. Skor aşağıdaki tablo kullanılarak hesaplanabilir: (Tablo 1).

4T Skoru: 0 ila 3 puanlık bir 4T skoru HIT'nin olası olmadığı anlamına gelir ve klinisyen trombositopeninin diğer nedenlerini ararken heparin tedavisine devam edilebilir. 4 ile 5 puanlık bir skor orta olasılığa karşılık

gelir ve 6 ile 8 puanlık bir skor yüksek olasılık anlamına gelir. Hat yıkamaları dahil tüm heparin formları derhal kesilmeli ve 4 veya daha fazla puan alan herhangi bir hastada alternatif bir antikoagülanla tedavi uygulanmalıdır. Ayrıca, 4T skoruyla klinik tanı PF4 ELISA ve Serotonin Salınım Testi (SRA) ile doğrulanmalıdır.

PF4 ELISA Testi: Antikorların varlığını tespit eden bir immünolojik testtir. Bu test oldukça hassastır ve yüksek negatif öngörü değerine sahiptir; bu test negatif çıkarsa HIT ekarte edilebilir. PF4 ELISA'nın özgüllüğü düşüktür ve bu da yanlış pozitif sonuçlara yol açar. Bunun nedeni, testin yalnızca IgG antikorlarını değil, aynı zamanda HIT'in patogenezinde yer almayan IgA ve/veya IgM'yi de tespit etmesidir. Optik yoğunluk (OD) 0,4'ten büyük olduğunda test pozitif kabul edilir. Optik yoğunluk ne kadar yüksekse, hastanın gerçek HIT'ye sahip olma olasılığı o kadar yüksektir ve tromboz şansı da o kadar yüksektir. ASH kılavuzu, pozitif ELISA'ya sahip herhangi bir hasta için doğrulayıcı bir SRA testi önermektedir; ancak hasta SRA'nın bulunmadığı bir bölgedeyse, OD 2'den büyük olduğunda (bu da HIT olma olasılığıyla ~ %90 oranında ilişkilidir) HIT tanısı pozitif ELISA ile doğrulanabilir.

Serotonin Salınım Testi (SRA): HIT tanısında altın standarttır. Antikorların varlığını tespit eden ELISA'nın aksine, SRA antikorların varlığında trombositlerin aktivasyonunu tespit eden bir fonksiyonel testtir. Heparin ve hastanın kanından alınan bir örnek (IgG içeren) varlığında aktive olan bir donör trombosit serotonin salgılayacaktır. Pozitif bir SRA HIT tanısını doğrular ve negatif bir SRA pozitif bir ELISA ortamında bile HIT'i dışlar (6).

Tedavi

HIT tedavisi, 4T skoru 4 veya daha fazla hesaplandığında hemen başlamalıdır. Tedavinin ilk adımı, heparin yıkamaları, heparin kaplı kateterler ve diyalizattaki heparin dahil olmak üzere tüm heparin formlarının kesilmesidir. Daha sonra, HIT kaynaklı trombozu önlemek veya tedavi etmek için alternatif bir heparin olmayan bir antikoagülan başlatılmalıdır. Yakın zamanda warfarin kullanmaya başlayan hastalarda warfarin kesilmeli ve protein C ve S depolarını doldurmak için fitonadion (K vitamini) uygulanmalıdır. Tanıyı doğrulamak için PF4 ELISA ve SRA gönderilmelidir.

Tablo 1. Test öncesi olasılık değerlendirmesi: 4 T skorlama

Puan	2	1	0
Trombositopeni	Trombosit sayısında >%50 düşüş veya en düşük değer 20-100x10^9/l arasında	Trombosit sayısında %30-50 arasında düşüş veya en düşük değer 10-19x10^9/l arasında	Trombosit sayısında <%30'den düşüş veya en düşük değer <10x10^9/l
Trombosit sayısında düşüş zamanı	Tedavinin ilk 5-10 günü içinde veya < ilk 24 saat içinde ve son 30 gün içinde heparin kullanma öyküsü varsa	Heparin başlanmasından 10 gün sonra veya başlama zamanı kesin bilinmiyor ise veya tedavinin ilk 24 saati içinde ve son 31-100 gün içinde heparin kullanım öyküsü varsa	Heparin tedavisinin ilk 4 günü içinde (yakın zamanlarda heparin kullanımı olmayan hastalarda)
Tromboz veya diğer olaylar	Kanıtlanmış yeni tromboz; deri nekrozu veya heparin bolusundan sonra akut sistemik reaksiyon	İlerleyici, tekrarlayıcı veya sessiz tromboz; eritemli deri lezyonları	Bulgu yok
Trombositopeniye yol açabilecek diğer sebepler	Yok	Olası	Var

2018 Amerikan Hematoloji Derneği (ASH) Kılavuzuna göre, aşağıdakiler dahil olmak üzere hastaların büyük çoğunluğunda terapötik yoğunlukta alternatif bir antikoagülan başlatılmalıdır: Yüksek olasılıklı 4T skoru (6-8) olan herhangi bir hasta, orta olasılıklı 4T skoru (4-5) olan ve terapötik antikoagülasyon için başka bir endikasyonu olan herhangi bir hasta veya orta olasılıklı 4T skoru (4-5) olan ve terapötik antikoagülasyon için herhangi bir endikasyonu olmayan, ancak yüksek kanama riski taşımayan herhangi bir hasta.

Alternatif olarak, farklı bir endikasyon için terapötik antikoagülasyona ihtiyaç duymamaları ve orta olasılıklı 4T skoruna sahip olmaları koşuluyla, kanama açısından yüksek risk altında olduğu düşünülen küçük bir hasta alt grubunda alternatif bir antikoagülanın profilaktik dozuna başlanabilir.

Bu kriterleri karşılayan bir hastada profilaktik antikoagülasyon başlatılırsa ve immünoassay pozitif gelirse, fonksiyonel test sonuçları beklenirken hastaya terapötik antikoagülasyon tedavisi verilmelidir.

Güncel uygulama kılavuzlarına göre, aşağıdaki antikoagülanlardan biri seçilebilir: argatroban, bivalirudin, danaparoid, fondaparinux veya direkt oral antikoagülan (DOAC).

Rivaroksaban, apixaban ve dabigatran gibi doğrudan oral antikoagülanlar (DOAC'ler) PF4 ile etkileşime girmez. Kullanımı kolaydır, düzenli izleme gerektirmez ve DOAC'lerin heparinle karşılaştırıldığında tamamen farklı bir yapıya sahip olması nedeniyle HIT antikorlarıyla çapraz reaksiyon göstermezler. DOAC'ler öncelikle klinik olarak stabil hastalar için önerilir. Yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) veya potansiyel olarak acil cerrahi müdahaleye ihtiyaç duyan hastalarda, direkt trombin inhibitörleri argatroban veya bivalirudin gibi daha kısa yarı ömre sahip tedavi seçenekleri tercih edilebilir (7).

Kaynaklar

1. Hogan M, Berger JS. Heparin-induced thrombocytopenia (HIT): Review of incidence, diagnosis, and management. Vasc Med. 2020 Apr;25(2):160-173.
2. Nonaka T, Harada M, Sumi M, Ishii W, Ichikawa T, Kobayashi M. A Case of Heparin-Induced Thrombocytopenia That Developed in the Therapeutic Course of Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. Case Rep Rheumatol. 2019;2019:2724304.
3. Bloom MB, Johnson J, Volod O, Lee EY, White T, Margulies DR. Improved prediction of HIT in the SICU using an improved model of the Warkentin 4-T system: 3-T. Am J Surg. 2020 Jan;219(1):54-57.
4. Nicolas, Diala, et al. "Heparin-Induced Thrombocytopenia." StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing, 2023.
5. Müller, Luisa, et al. "Therapeutic strategies in FcγIIA receptor-dependent thrombosis and thromboinflammation as seen in heparin-induced thrombocytopenia (HIT) and vaccine-induced immune thrombocytopenia and thrombosis (VITT)." Expert Opinion on Pharmacotherapy 25.3 (2024): 281-294.
6. Condon AJ, Hood AJ, Willenborg KL, Kumfer K, Rose AE. Pharmacist involvement in clinical assessment and laboratory testing for heparin-induced thrombocytopenia. J Thromb Thrombolysis. 2020 Jul;50(1):195-200.
7. Cuker A, Arepally GM, Chong BH, Cines DB, Greinacher A, Gruel Y, Linkins LA, Rodner SB, Selleng S, Warkentin TE, Wex A, Mustafa RA, Morgan RL, Santesso N. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: heparin-induced thrombocytopenia. Blood Adv. 2018 Nov 27;2(22):3360-3392

Transfüzyon Reaksiyonları: Ayırıcı Tanı ve Yönetim

Dr. İbrahim EKER
Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Afyonkarahisar

Sayın Oturum Başkanı, Değerli Meslektaşlarım,

Transfüzyon Reaksiyonları Ayırıcı Tanı ve Yönetimi , hem pediatrik hem de erişkin hematoloji pratiğimizde kritik öneme sahiptir ve hasta güvenliği açısından büyük önem taşımaktadır.

Giriş

Transfüzyon reaksiyonları, kan ve kan ürünlerinin transfüzyonu sırasında veya sonrasında ortaya çıkan istenmeyen olaylardır. Bu reaksiyonlar, hafif semptomlardan yaşamı tehdit eden durumlara kadar geniş bir yelpazede karşımıza çıkabilir. Erken tanı ve uygun müdahale, morbidite ve mortaliteyi önemli ölçüde azaltabilir.

Transfüzyon Reaksiyonlarının Sınıflandırılması

Transfüzyon reaksiyonlarını, akut ve geç reaksiyonlar olarak iki ana kategoride inceliyoruz. Akut reaksiyonlar transfüzyon sırasında veya sonraki 24 saat içinde ortaya çıkarken, geç reaksiyonlar günler,haftalar veya aylar sonra görülebilir.

Akut Transfüzyon Reaksiyonları:

1. Akut Hemolitik Transfüzyon Reaksiyonu (AHTR):

- En ciddi reaksiyonlardan biridir. ABO uyumsuzluğunun en sık nedenidir.
- Klinik: Ateş, titreme, bel ağrısı, hipotansiyon, hemoglobinüri.
- Tanı: Direkt Coombs testi pozitifliği, LDH yüksekliği, haptoglobin düşüklüğü.
- Yönetim: Transfüzyonu durdurma, sıvı resüsitasyonu, gerekirse vazopressörler.

2. Febril Non-Hemolitik Transfüzyon Reaksiyonu (FNHTR):

- En sık görülen reaksiyondur.
- Klinik: Ateş (≥1°C artış), titreme.
- Yönetim: Antipiretikler, gerekirse premedikasyon.

3. Alerjik Reaksiyonlar:

- Hafif (ürtiker) ile şiddetli (anafilaksi) arasında değişebilir.
- Yönetim: Antihistaminikler, şiddetli vakalarda adrenalin.

4. Transfüzyonla İlişkili Akut Akciğer Hasarı (TRALI):

- Nadir ancak ciddi bir komplikasyondur.
- Klinik: Akut solunum sıkıntısı, hipoksemi, bilateral pulmoner infiltratlar.
- Yönetim: Oksijen desteği, gerekirse mekanik ventilasyon.

5. Transfüzyonla İlişkili Dolaşım Yüklenmesi (TACO):

- Özellikle kardiyak sorunu olan hastalarda risk yüksektir.
- Klinik: Dispne, taşikardi, hipertansiyon, akciğer ödemi.
- Yönetim: Diüretikler, oksijen desteği.

6. Septik Transfüzyon Reaksiyonu

Geç Transfüzyon Reaksiyonları

1. Geç Hemolitik Transfüzyon Reaksiyonu (GHTR):

- Transfüzyondan 3-10 gün sonra ortaya çıkar.
- Klinik: Ateş, sarılık, anemi.
- Tanı: Direkt Coombs testi pozitifliği, yeni alloantikor varlığı.

2. Post-Transfüzyon Purpura (PTP):

- Nadir görülür, genellikle trombosit transfüzyonundan 5-10 gün sonra ortaya çıkar.
- Klinik: Ani trombositopeni, kanama.
- Yönetim: IVIG, kortikosteroidler.

3. Transfüzyonla Bulaşan Enfeksiyonlar:

- HIV, HBV, HCV, CMV gibi viral enfeksiyonlar.
- Bakteriyel kontaminasyon (özellikle trombosit süspansiyonlarında).

4. Transfüzyonla İlişkili Graft-Versus-Host Hastalığı (TA-GVHD):

- İmmünsüprese hastalarda risk yüksektir.
- Klinik: Ateş, deri döküntüsü, karaciğer disfonksiyonu, pansitopeni.
- Önleme: Kan ürünlerinin ışınlanması.

Ayırıcı Tanı ve Yönetimde Püf Noktaları

Transfüzyon reaksiyonlarının ayırıcı tanısı, klinik belirtiler, semptomlar ve laboratuvar bulgularının dikkatli değerlendirilmesini gerektirir. İşte bazı püf noktaları:

1. AHTR vs FNHTR: Hemoliz belirtileri (hemoglobinüri, indirekt bilirübin artışı) AHTR'yi işaret eder.
2. TRALI vs TACO: TRALI'de hipoksemi ön plandayken, TACO'da volüm yüklenmesi belirtileri (örn. boyun venlerinde dolgunluk) görülür.
3. Alerjik vs Anafilaktik: Anafilakside solunum sıkıntısı ve hipotansiyon tabloya eşlik eder.
4. Septik reaksiyon: Ateş, titreme ve hipotansiyon ile karakterizedir, ancak AHTR ile karışabilir.

Transfüzyon Reaksiyonlarına Müdahale

1. Hızlı Değerlendirme:

- Vital bulgular, cilt muayenesi, solunum değerlendirmesi.
- Laboratuvar testleri: Tam kan sayımı, biyokimya, koagülasyon testleri, direkt Coombs testi.

2. Reaksiyon Şiddetinin Belirlenmesi:

- Hafif (sadece cilt bulguları) ile şiddetli (anafilaksi, TRALI) arasında sınıflandırma.

3. Spesifik Reaksiyon Tipinin Tanımlanması:

- Klinik bulgular, laboratuvar sonuçları ve zamanlama kullanılarak ayırıcı tanı.

4. Uygun Müdahale:

- Transfüzyonun durdurulması.
- Sıvı resüsitasyonu.
- Spesifik tedaviler (örn. anafilaksi için adrenalin, TACO için diüretikler).

5. Dokümantasyon ve Bildirim:

- Sağlık Bakanlığı'nın "İstenmeyen Olay Bildirim Formu"nun doldurulması.
- KHBYS'ye gerekli girişlerin yapılması.
- Hemovijilans birimine bildirim.

6. Uzun Vadeli Yönetim:

- Gelecekteki transfüzyonlar için önlemler (örn. lökosit filtreleri, ışınlanmış ürünler).
- Alloimmünizasyon durumunda uygun kan ürünü seçimi.

Örnek Olgular:

Olgu 1:

45 yaşında erkek hasta, akut myeloid lösemi nedeniyle eritrosit süspansiyonu alırken aniden ateş (39°C), titreme ve bel ağrısı gelişiyor. Kan basıncı düşüyor ve idrar rengi koyulaşıyor.

Tanı: Akut Hemolitik Transfüzyon Reaksiyonu

Yönetim:

- Transfüzyonun hemen durdurulması
- Damar yolunun %0.9 NaCl ile yıkanması
- Sıvı resüsitasyonu
- Direkt Coombs testi, hemoliz paneli, kan grubu doğrulaması
- Gerekirse vazopressör tedavi
- Renal fonksiyonların yakın takibi

Olgu 2:

7 yaşında kız çocuğu, beta-talasemi major nedeniyle rutin eritrosit transfüzyonu alırken ani başlayan nefes darlığı, takipne (solunum sayısı: 40/dk) ve hipoksemi (SpO2: %88) gelişiyor. Akciğer grafisinde bilateral infiltratlar görülüyor.

Tanı: Transfüzyonla İlişkili Akut Akciğer Hasarı (TRALI)

Yönetim:

- Transfüzyonun durdurulması
- Oksijen desteği
- Gerekirse non-invaziv veya invaziv mekanik ventilasyon
- Sıvı yönetiminin dikkatli yapılması
- Steroid kullanımı tartışmalı

Olgu 3:

60 yaşında kadın hasta, myelodisplastik sendrom nedeniyle transfüzyon sonrası 10. günde sarılık ve idrar renginde koyulaşma fark ediyor. Laboratuvar tetkiklerinde indirekt hiperbilirubinemi ve LDH yüksekliği saptanıyor.

Tanı: Geç Hemolitik Transfüzyon Reaksiyonu

Yönetim:

- Direkt ve indirekt Coombs testleri
- Antikor taraması ve tanımlaması
- Destekleyici tedavi (sıvı, gerekirse transfüzyon)
- Gelecekteki transfüzyonlar için antijen-negatif kan ürünleri seçimi

Bu olgular, transfüzyon reaksiyonlarının çeşitliliğini ve yönetimindeki kritik noktaları vurgulamaktadır. Her vakanın dikkatli değerlendirilmesi ve uygun müdahale stratejisinin belirlenmesi hayati önem taşır.

Sonuç olarak, transfüzyon reaksiyonlarının yönetimi, hızlı tanı, doğru müdahale ve uzun vadeli stratejilerin belirlenmesini gerektirir. Hemovijilans sistemlerinin etkin kullanımı, düzenli eğitimler ve vaka analizleri, bu alandaki başarımızı artıracaktır.

Hemofilide Devam Eden Klinik Araştırmalar

Dr. Kaan KAVAKLI
Ege Üniversitesi, İzmir

Giriş

Ülkemizde yapılan uluslararası klinik ilaç araştırmaları ortalama %1 oranında gerçekleştirilirken Hemofili (ve doğumsal kanama hastalıkları) hakkında yapılan araştırmaların oranı %10 civarındadır. Klinik Araştırmalar alanında Israil'i yakalayıp geçtiğimiz tek alan olan bu alanda ülkemizde yoğun araştırma yapan 10 merkez dikkati çekmektedir. İlk 3 sırayı Ege Üniversitesi Pediatrik Hematoloji, Istanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü ve Adana Acıbadem hastanesi Çocuk Hematoloji oluşturmaktadır. Son 15 yılda uluslararası klinik ilaç araştırmalarında Prof. Dr. Kaan Kavaklı'nın International PI olduğu 8 hemofili araştırması;1- Novo Nordisk Mega Dose 270 mcg Study, Novo Nordisk SMART_7 study, BAYER- Leopold Prohylaxis study, PFIZER Benefix Once Weekly Study, AryoSeven F/ Study, AryoSeven Inhibitor study, SANOFİ – Fitusran Prohylaxis Study ve PFIZER- Hemofili-B Gen tedavisi (Benegene-2 Study)'dir. Hemofili alanında global düzeyde devam eden çok sayıda klinik araştırma nedeniyle çok sayıda innovatif ürün ve gen tedavisi seçenekleri ilgi alanı olmuştur. Geleneksel olarak ağır hemofili hastalarının hayat boyu sürmesi gerekli olan profilaksi programında haftada 2-3 kez intra-venöz faktör VIII veya IX uygulaması ön plana çıkmaktadır. Bu nedenle ev tedavisi ve self-infüzyon uygulamaları son 20 yılda ülkemizde de Hemofili alanındaki STK'ların odaklandığı konu olmuştur. Söz konusu eğitim programları sonrası halen hemofili hastalarımızın %80'i ev tedavisi imkanlarından yararlanmaktadır.

Tablo.1 Ülkemizdeki birçok merkezin de katkılarıyla devam eden uluslararası Hemofili klinik araştırmaları
A- "UZUN ETKİLİ FAKTÖRLER: Pediatric JIVI study (Bayer) Ultra- uzun etkili yeni FVIII ilacı: EFA (Sanofi)
B- DERİ-ALTI ETKİLİ MOLEKÜLLER: Emicizumab (Roche) Mim-8 (Novo Nordisk) Fitusuran (Sanofi)jj Concizumab (Novo Nordisk) Marstasimab (Pfizer) Serpin-PC (Centessa)
C- HEMOFİLİ GEN TEDAVİSİ ARAŞTIRMALARI HA: Affine Study (Faz-3) (Pfizer) HA – inhibitor: BMN- 270-205 Study (Faz-1) (Biomarin) HB: Benegene-2 Study (Pfizer)(Faz-3) HB-: Higher dose study (Pfizer)(Faz-2) HA: Spark (2024 sonunda başlayacak) HB: CSL- Behring (2024 sonunda başlayacak)

Uzun Etkili Faktör İlaçları

Öncelikle Tablo-1'de izlendiği gibi EFA (Altuviiio /Sanofi) adlı uzun etkili FVIII molekülü dikkati çekmektedir. Günümüzde ülkemizde HA hastalarında profilakside kullanımları

ön plana çıkan EHL-FVIII ilaçları grubunda 3 farklı seçeneğin olduğu bilinmektedir. Ancak söz konusu ürünler en çok haftada 2 kez kullanılabilmektedir. EFA adlı ürün ise erişkinlerde 10-15 günde bir, çocuklarda ise haftada sadece bir kez IV kullanılmasına karşın yüksek oranda FVIII düzeyi elde edilmektedir. Ülkemizde de pediatrik çalışması başarıyla devam eden bu molekül 2024 yılı içinde FDA ve EMA onayı alarak batı ülkelerinde HA profilaksisinde hızla yol almaya başlamıştır. Tanımlama olarak da ultra-yüksek etkili FVIII ifadesini fazlasıyla hak etmektedir. Doğal FVIII molekülünün kullanımı ile ön plana çıkmaktadır.

Derialtı Uygulanan İnnovatif Ürünler

Günümüzde hemofili tedavisi daha doğrusu profilaksi programları inovatif derialtı ilaçlara yönlenmektedir. Hemofilide gerçek bir devrim yaratan ve gelecek 5 yılda ön planda olacağı belli olan alan ise SC etkili ürünlerdir. Bu konuda öncelikle Emicizumab (Hemlibra, Roche) 4 yıl önce aldığı FDA-EMA onayları sonrasında Hemofili-A alanında global düzeyde batı ülkeleri ağırlıklı da olsa Emicizumab kullanımı İlaç piyasasının % 50'den fazlasına ulaşmıştır. Ülkemizde de 4 yıl önce tamamlanan HAVEN-2 STUDY adlı pediatrik inhibitör çalışmasını tamamlayan 8 çocuk hasta da günümüzde ilaca erken ulaşım programlarıyla SC ilaç kullanımına devam etmektedir. Günümüzde ise HAVEN-7 başlıklı bir yaş altı HA bebeklerin katıldığı PUP çalışması 4 ayrı merkezde (Ege Çocuk Hematoloji, Samsun Çocuk Hematoloji, Hacettepe Çocuk Hematoloji ve Acıbadem Adana) 11 bebekte çok başarılı olarak devam etmektedir. 12 yaş üstü ve erişkin HA grupta devam eden BEYOND-ABR STUDY ise çok sayıda çocuk ve erişkin merkezde devam etmektedir.

Halen SC ilaçlardan onaylı tek ilaç olan Emicizumab ile aynı etki mekanizmasında koruma sağlayan Mim-8 (Novo Nordisk) adlı ürün içinde erişkin Faz-3 araştırmaları ülkemizde tamamlanmış olup uzatma çalışmalarına alınan tüm hastalarda Emicizumab benzeri başarılı sonuçlar gözlenmektedir. Halen ülkemizde 6 farklı SC ilaç ile uluslararası klinik ilaç araştırmaları aktif olarak 10 farklı merkezde devam etmektedir. Emicizumab ve Mim-8 dışındaki diğer SC ürünler farklı etki mekanizmalarıyla görev yapmaktadır. Antitrombin (AT) inhibisyonunu RNA düzeyinde yapan Fitusuran (Sanofi) adlı ürün ayda veya 2 ayda bir SC enjeksiyonlarla etkin ve güvenilir Faz-3 sonuçları ile FDA onayı beklerken ülkemizin de içinde bulunduğu Pediatrik Fitusuran çalışmaları 2023 yılından beri inhibitörlü HA ve HB hastalarında devam etmektedir. Bu çalışmanın sonuçlarıyla EMA onayının çocuklarda da alınması beklenmektedir. Hem HA hem HB'de etkin olması ilgi çekicidir.

Anti-TFPI etkili iki ayrı ürünün başarılı Faz-3 çalışmaları dikkati çekmektedir. Concizumab (Alhemo, Novo Nordisk) Hemofili-B inhibitörlü grupta Kanada ve Japonya'da onay almıştır. Günde bir SC enjeksiyon gerekli olan bu ürün de HA ve HB de benzer etkilere sahiptir. Diğer Anti-TFPI inhibitörü etkili ürün ise Marstasimab (Pfizer) olup haftada bir SC enjeksiyonlarla hem HA hem de HB'de etkilidir. FDA onayını bekleyen bu üründe ülkemizin de içinde olduğu birçok ülkede pediatrik çalışmalar halen devam etmektedir. SC yoluyla etki eden Anti-PC etkili son molekül ise Serpin-PC (Centessa) olup ayda bir SC kullanımı ile Faz-3 çalışmasına başlamak üzeredir.

Halen Onaylı Olan Gen Tedavileri

Aslında bir tek gen hastalığı olan Hemofili-A ve Hemofili-B'de kalıcı tedavinin gen tedavisi olacağı 40 yıldır bilenen ve beklenen bir konuydu. Ancak karaciğerin hedeflendiği ve AAV virusların vektör olarak kullanıldığı gen tedavileri hemofili alanında klinik araştırmalarını tamamlayıp hızla FDA ve EMA onaylarını almaktadır. Hemofili-A için halen tek onaylı gen tedavisi ilacı Roctavian (Biomarin) olup 2023'te FDA ve EMA onayını almıştır. Gerçek hayat deneyimleri ise 3 ülkede yoğunlaşmaktadır. Almanya, İtalya ve ABD. Söz konusu çalışmaya ülkemizden katılan merkez olmamıştır. Hemofili-B için ise 2 farklı ürün FDA ve EMA onaylarını 2023 ve 2024'de almıştır. CSL-Behring (HEMGENİX) ve Pfizer (BEQVEZ) ürünleri ile gerçek hayat deneyimleri yaşanmaya başlanmıştır. Bu ürünlerden Pfizer Faz-2 ve Faz-3 düzeyindeki HB çalışmalarında ülkemizden 5 ayrı merkezin ciddi katkıları olmuştur. Hemofili-B tarafına sadece Ege Üniversitesi Çocuk Hastanesi Hematoloji Bilim dalı katkısı toplam 12 HB hastasına gen tedavisi uygulaması ve yıllarca sürecek takipleri ile olmaktadır. 5 yıllık takibe ulaşan ilk 3 hastada F-IX % ortalaması % 20 olup henüz kanama ve F9 kullanımı olmamıştır. Sekiz hastalık son grup ise ilk 1 yılını tamamlamış olup F9% ortalaması %30'dur. 12 HB hastasından 2'sinde gen tedavisi başarılı olmayıp eski profilaksi tedavisine tekrar başlanmıştır. Diğer 10 hasta ise 1-5 yıldır kanama olmaksızın takip altındadır.

Halen Ülkemizin Yer Aldığı Diğer Gen Tedavileri

Pfizer destekli Affine çalışması (Faz-3) 50 hastada 15 aylık primer analizini tamamlayarak FDA onayına başvurmuştur. 2025 yılı başlarında FDA-EMA onayları beklenmektedir. Bu çalışmaya ülkemizden 4 merkez ciddi katkılar vermiştir. Sadece Ege Üniversitesi Çocuk Hastanesi Hematoloji bilim dalının desteği 15 HA hastası ile olmuştur. Söz konusu HA hastalarının izlem süresi 1-3 yıl arasında olup henüz hepsi profilaksi gerekmeden ve F8 uygulamadan takip edilmektedir. Güvenlik sorunu yaşanmamıştır. Ancak hastaların en az yarısında T-cell aktivitesini baskılamak için kortizon kullanımı gerekli olmuştur. Ortalama FVIII% düzeyleri ise; 1. Yıl sonunda %60, ikinci yıl sonunda %48 ve üçüncü yıl sonunda ise %47 olmuştur. Kanama için tek doz F8 uygulanan sadece 2 hasta olmuştur. Biomarin destekli ve sadece inhibitör (+) HA grubunun alındığı ve dünyada sadece 10 HA hastasının alındığı **Faz-1 klinik çalışmasında** ülkemizden 2 merkez yer almıştır. Ege Üniversitesi Çocuk Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı ile İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü. Bu çalışmaya toplam 14 inhibitörlü hasta ülkemizden taranmış olmakla beraber sadece 2 hastaya İzmir'de gen tedavisi yapılması imkanı ortaya çıkmıştır. Hastaların takibi 6 aya ulaşmıştır. Ayrıca halen Sağlık Bakanlığı onayını bekleyen 2 yeni hemofili gen tedavisi projesi de mevcuttur. Spark (Roche) destekli HA -Faz-3 çalışmasının ve CSLŞ-Behring destekli HB- Faz-3 çalışmasına 2024 yılı sonlarında hastalara tarama süreci başlatılacaktır. Bu çalışmalara 5 ayrı merkezden katkı yapılacaktır (Tablo-1).

Ülkemizde Hemofili Gen Tedavisi Uygulayan 5 Merkez

Ülkemizde uygulanan ilk gen tedavisi 2019 yılında Ege Üniversitesi Çocuk Hastanesi Hematoloji ünitesinde (Prof. Dr. Kaan Kavaklı) uygulanan Hemofili-B gen tedavisi uygulamasıdır. İlk Hemofili-A gen tedavisi

de aynı merkezde 2021 yılında başlatıldı. Bu merkez dışındaki diğer 4 merkez Adana-Acıbadem hastanesi (Prof. Dr. Bülent Antmen), Gaziantep Üniversitesi – Hematoloji (Prof. Dr. Vahap Okan), Ege Üniversitesi Erişkin Hemofili Merkezi (Prof. Dr. Fahri Şahin) ve İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü (Prof. Dr. Bülent Zülfikar). 2024 yılı sonuna kadar ülkemizde gen tedavisi uygulanan hemofili sayısı 46 olup bunun 29'u Ege Üniversitesi Çocuk Hastanesinde gerçekleştirilmiştir.

Kaynaklar

1. Flora Peyvandi, Kaan Kavakli, Amal El-Beshlawy, Savita Rangarajan. Management of haemophilia A with inhibitors: A regional cross-talk. Haemophilia. 2022 Nov; 28(6): 950–961.
2. Zülfikar B, Mahlangu J, Nekkal SM, Ross C, Uaprasert N, Windyga J, Ettingshausen CE, Ploder B, Lelli A, Gazda HT. Reduced Volume and Faster Infusion Rate of Activated Prothrombin Complex Concentrate: A Phase 3b/4 Trial in Adults with Hemophilia A with Inhibitors. TH Open. 2024 Jul 8;8(3):e273-e282.
3. F. Peyvandi, A. Mamaev, J.-D. Wang, O. Stasyshyn, M. Timofeeva, N. Curry, A. R. Cid, T. T. Yee, K. Kavakli, G. Castaman, A. Sytkowski. Phase 3 study of recombinant von Willebrand factor in patients with severe von Willebrand disease who are undergoing elective surgery. J Thromb Haemost. 2019 Jan; 17(1): 52–62.
4. Prophylaxis with recombinant von Willebrand factor in patients with type 3 von Willebrand disease: Results of a post hoc analysis from a phase 3 trial.
5. Leebeek FWG, Peyvandi F, Tiede A, Castaman G, Escobar M, Wang M, Zülfikar B, Susen S, Miesbach W, Wang S, Wang Y, Zhang J, Özen G. Eur J Haematol. 2023 Jul;111(1):29-4.
6. Muhlis Cem Ar, Can Balkan, Kaan Kavaklı. Extended Half-Life Coagulation Factors: A New Era in the Management of Hemophilia Patients. Turk J Haematol. 2019 Sep; 36(3): 141–154.
7. Malec L, Peyvandi F, Chan AKC, Königs C, Zulfikar B, Yuan H, Simpson M, Álvarez Román MT, Carcao M, Staber JM, Dunn AL, Chou SC, d'Oiron R, Albisetti M, Demissie M, Santagostino E, Yarramaneni A, Wong N, Abad-Franch L, Gunawardena S, Fijnvandraat K; XTEND-Kids Trial Group.. Efanesoctocog Alfa Prophylaxis for Children with Severe Hemophilia A. N Engl J Med. 2024 Jul 18;391(3):235-246.
8. Guy Young 1, Ri Liesner 2, Tiffany Chang 3, Robert Sidonio 4, Johannes Oldenburg 5, Victor Jiménez-Yuste 6, Johnny Mahlangu 7, Rebecca Kruse-Jarres 8, Michael Wang 9, Marianne Uguen 10, Michelle Y Doral 3, Lilyan Y Wright 3, Christophe Schmitt 10, Gallia G Levy 3, Midori Shima 11, Maria Elisa Mancuso 12. A multicenter, open-label phase 3 study of emicizumab prophylaxis in children with hemophilia A with inhibitors (Haven-2 Trial). Blood 2019 Dec 12;134(24):2127-2138.
9. Steven W. Pipe, Peter Collins, Christophe Dhalluin, Gili Kenet, Christophe Schmitt, Muriel Buri, Víctor Jiménez-Yuste, Flora Peyvandi, Guy Young, Johannes Oldenburg, Maria Elisa Mancuso, Kaan Kavakli, Anna Kiialainen, Sonia Deb, Markus Niggli, Tiffany Chang, Michaela Lehle, Karin Fijnvandraat. Emicizumab prophylaxis in infants with hemophilia A (HAVEN 7): primary analysis of a phase 3b open-label trial. Blood. 2024 Apr 4; 143(14): 1355–1364.
10. Srivastava A, Rangarajan S, Kavakli K, et al. Fitusuran prophylaxis in people with HA or HB without inhibitors. Lancet Haematology 2023, 29 Mart 2023.
11. Young G, Srivastava A, Kavakli K, et al. Efficacy and safety of fitusiran prophylaxis in people with haemophilia A or haemophilia B with inhibitors (ATLAS-INH): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. Lancet. 2023;401(10386):1427-1437.
12. Gili Kenet, Beatrice Nolan, Bulent Zulfikar, Bulent Antmen, Peter Kampmann, Tadashi Matsushita, Chur-Woo You, Kateryna Vilchevska, Catherine N. Bagot, Azizan Sharif, Flora Peyvandi, Guy Young, Claude Negrier, Jiarui Chi, Barbara Kittner, Christian Sussebach, Fadi Shammas, Baisong Mei, Shauna Andersson, Kaan Kavakli. Fitusiran prophylaxis in people with hemophilia A or B who switched from prior BPA/CFC prophylaxis: the ATLAS-PPX trial. Blood. 2024 May 30; 143(22): 2256–2269.
13. Hermann Eichler, Pantep Angchaisuksiri, Kaan Kavakli, Paul Knoebl, Jerzy Windyga, Victor Jiménez-Yuste, Philip Harder Delff, Pratima Chowdary. Concizumab restores thrombin generation potential in patients with haemophilia: Pharmacokinetic/pharmacodynamic modelling results of concizumab phase 1/1b data. Haemophilia. 2019 Jan; 25(1): 60–66.
14. Amy D. Shapiro, Pantep Angchaisuksiri, Jan Astermark, Gary Benson, Giancarlo Castaman, Pratima Chowdary, Hermann Eichler, Victor Jiménez-Yuste, Kaan Kavakli, Tadashi Matsushita, Lone Hvitfeldt Poulsen, Allison P. Wheeler, Guy Young, Silva Zupancic-Salek, Johannes Oldenburg. Subcutaneous concizumab prophylaxis in hemophilia A and hemophilia A/B with inhibitors: phase 2 trial results. Blood. 2019 Nov 28; 134(22): 1973–1982.
15. Amy D. Shapiro, Pantep Angchaisuksiri, Jan Astermark, Gary Benson, Giancarlo Castaman, Hermann Eichler, Victor Jiménez-Yuste, Kaan Kavakli, Tadashi Matsushita, Lone Hvitfeldt Poulsen, Allison P. Wheeler, Guy Young, Silva Zupančić-Šalek, Johannes Oldenburg, Pratima Chowdary.Long-term efficacy and safety of subcutaneous concizumab prophylaxis in hemophilia A and hemophilia A/B with inhibitors. Blood Adv. 2022 Jun 14; 6(11): 3422–3432.
16. Tran H, von Mackensen S, Abraham A, Castaman G, Hampton K, Knoebl P, Linari S, Odgaard-Jensen J, Neergaard JS, Stasyshyn O, Thaung Zaw JJ, Zulfikar B, Shapiro A. Concizumab prophylaxis in persons with hemophilia A or B with inhibitors: patient-reported outcome results from the phase 3 explorer7 study. Thromb Haemost. 2024 Jun 17;8(4):102476.
17. Matsushita T, Shapiro A, Abraham A, Angchaisuksiri P, Castaman G, Cepo K, d'Oiron R, Frei-Jones M, Goh AS, Haaning J, Hald Jacobsen S, Mahlangu J, Mathias M, Nogami K, Skovgaard Rasmussen J, Stasyshyn O, Tran H, Vilchevska K, Villarreal Martinez L, Windyga J, You CW, Zozulya N, Zulfikar B, Jiménez-Yuste V; explorer7 Investigators. Phase 3 Trial of Concizumab in Hemophilia with Inhibitors. N Engl J Med. 2023 Aug 31;389(9):783-794.
18. Kaan Kavaklı, Bülent Antmen, Vahap Okan, Fahri Şahin, Selin Aytaç, Can Balkan, Ergül Berber, Zühre Kaya, Alphan Küpesiz, Bülent Zülfikar. Gene therapy in haemophilia: literature review and regional perspectives for Turkey. Ther Adv Hematol. 2022; 13: 20406207221104591.
19. Adam Cuker, MD, MS; Kaan Kavakli, MD; Laurent Frenzel, MD; Jiaan-Der Wang, MD, PhD; Jan Astermark, MD; Monica H. Cerqueira, MD; Alfonso Iorio, MD, PhD; Olga Katsarou-Fasouli, MD, PhD; Robert Klamroth, MD; Amy D. Shapiro, MD; Cédric Hermans, MD, PhD; Akira Ishiguro, MD, PhD; Andrew D. Leavitt, MD; Johannes B. Oldenburg, MD; Margareth C. Ozelo, MD, PhD; Jerome Teitel, MD; Francesca Biondo, MD; Annie Fang, MD, PhD; Joanne Fuiman, MS; John McKay, MS; Pengling, Sun, PhD; John E.J. Rasko, MBBS, PhD; Jeremy Rupon, MD, PhD; on behalf of the BENEGENE-2 Investigators. Gene Therapy with Fidanacogene Elaparvovec in Adults with Hemophilia B. N Eng J Med 2024; in press.

Mantle Cell Lenfoma Tedavisinde Yenilikler

Dr. Mehmet BAKIRTAŞ
T.C. Sağlık Bakanlığı, Dr. İsmail Fehmi Cumalıoğlu Şehir Hastanesi, Tekirdağ

Genel Bilgiler

Mantle Hücreli Lenfoma (MHL), çoğunlukla %70 oranında ileri evrede tanı alır. %90 hastada KI, periferik kan, karaciğer, GIS ve extranodal tutulum vardır. GI sistemin endoskopik incelemesinde MHL hastaların %95'inde tutulum görülebilmektedir. Non Hodgkin Lenfomaların yaklaşık % 5 ini oluşturmaktadır. Median yaş 65 tir. Erkek / Kadın oranı 3 tür.Tedavi edilebilir ancak kür sağlamak zordur.

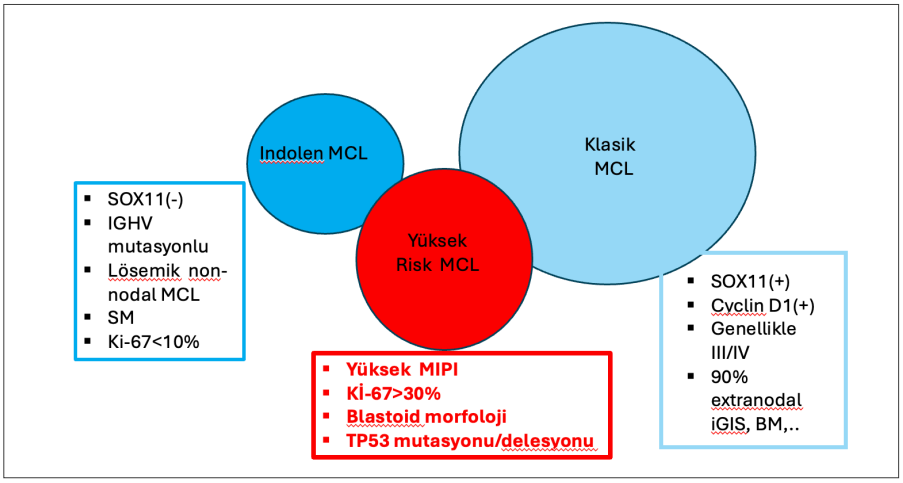
Klasik tip; agresif seyirli, nodal tutulumu mevcut, IGHV mutasyonsuz, SOX-11 + hastalarda 5 yıllık OS %36 dır. Non nodal tip; indolen seyirli periferik kan,Kİ,dalak tutulumu mevcut olup, lösemik formda ise 5 yıllık OS % 73 tür.

İndolen Hastalıkta Tedavi

Lösemik Non-Nodal MHL, düşük tümör yüklü klasik MHL de tedavisiz gözlem tercih edilir. 440 hastalık bir seride, 75 hasta izlem, 365 hasta erken tedavi koluna ayrılmış, izlem kolunun %72 si nodal tutulumlu olarak saptanmış. Ortalama OS izlemde 72 ay, erken tedavide 52 ay olarak görülmüştür.

Erken Evrede Hastalıkta Tedavi

%15 lik kesim bu gruptadır. Evre I ve bitişik evre II nonbulky hastalıkta RT, ya da daha az agresif kemoimmunoterapi sonrası RT uygulanabilir. Hastalığın tutulum bölgesine göre karar vermek gereklidir. Ayrık evre II, nonbulky hastalıkta daha az agresif KT verilir. Evre II bulky (>5cm) ileri evre gibi tedavi edilmelidir.

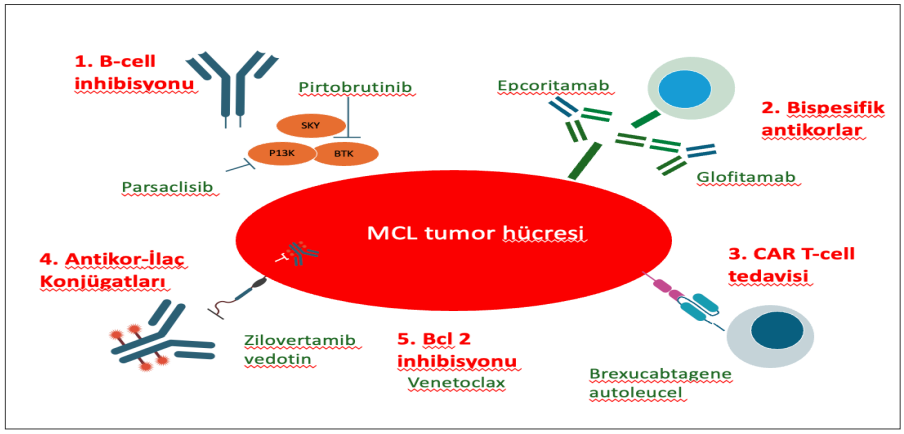


İleri Evrede Fit Hastalıkta Tedavi

Hasta otolog kök hücre nakli adayı ise yüksek doz ARA-C / Otolog Kök Hücre Nakli (OKHN) ve Rituximab idamesi standart tedavidir. Birinci basamak sonrası OKHN ile konsolidasyon ve Rituksimab idamesi PFS ve OS yi arttırmaktadır. OKHN sonrası R idame 375mg/m2 /2 ay, 3 yıl boyunca önerilmelidir. Tedavide CR(Komplet Yanıt) a ulaşmak önemlidir. MHL ye bağlı ölüm ; 1 sıra tedavi sonrası 7%, 2 sıra tedavi sonrası 23% ve 3 sıra tedavi sonrası 26% dır. OKHN e uygun olan grupta TRIANGLE çalışmasında Standart Ara-C bazlı + OKHN rejimi ile Ara-C bazlı + IBR indüksiyonu sonrası OKHN ve IBR idamesi mi?/ Yalnızca IBR idamesi mi? karşılaştırıldı. R-CHOP/R-DHAP+ OKHN kolunda 3 yıllık OS:%86. ; IR-CHOP/ R-DHAP+I kolunda 3 yıllık OS:%92. ; IR- CHOP/ R-DHAP+ OKHN+I kolunda 3 yıllık OS:%91 olarak görüldü. Bu çalışmada İbrutinib eklenmesi, OKHN yapılsın veya yapılmasın, etkin olarak görüldü. Mevcut standart yüksek doz rejimin, ibrutinibli rejimlerden etkin olmadığı açıkça gösterildi. İbrutinib içeren rejimlerde OKHN nin katkısının değerlendirilmesi zamana ihtiyaç olduğu görüldü. Mevcut sonuçlar genç MHL hastalarda İbrutinib kullanımını desteklemektedir.MHL de ilk sıra acalabrutinib çalışmaları devam etmektedir.

İleri Evrede Otolog Kök Hücre Nakline Uygun olmayan Hastalıkta Tedavi

Otolog kök hücre nakline uygun olmayan hastalarda BR, BR +ARA-C (R-BAC), BR + Len, R-CHOP, Len +R bazlı tedaviler uygulanır. BR sonrası idame Rituximab'ın PFS VE OS avantajı gösterilememiştir. R-CHOP sonrası Rituximab'ın PFS VE OS avantajı gösterilmiştir. SHINE çalışmasında ibrutinibin mevcut tedavilere eklenmesinin yararı araştırılmıştır. Standart BR + R-idamesi mi? Ibrutinib-BR + ibrutinib-R idamesi mi? sorularına yanıt bulunmaya çalışıldı. İbrutinib progresyonsuz sağkalımda 2,3 yıllık önemli bir uzamaya yol açmıştır (6,7 yıl, plasebo 4,4 yıl). Genel sağkalım, iki grupta benzer olarak saptanmıştır. Acalubritinib + Rituximab ın ilk sıra tedavide kullanıldığı çalışmada 2 yıllık PFS%92 ,2 yıllık OS: %96 olarak görüldü. BOVen çalışmasında Zanubrutinib + Obinituzumab+ Venetoclax ın kombine kullanımı değerlendirildi, BOVen'in ORR'si %98 ve CR oranı %79 bulundu. Ortalama 11 aylık takip süresinde hastaların çoğu hala tedavi



görüyor ve başvuru anında çok az progresyon kaydedildi. 13. Siklusun sonunda, tüm hastalar 1 x 10-5 duyarlılık seviyesine kadar tespit edilemeyen bir MRD elde etti.

Relaps/Refrakter Mantle Hücreli Lenfoma Tedavisi

Kumar. Am Soc Clin Oncol Educ Book. 2022;42:1.

Standart tedavi yaklaşımı yoktur. Hastanın performansı, önceki tedavileri ve aldığı yanıtlar tedavi seçimini etkileyen faktörlerdir. BTK İnhibitörleri, Venetoclax, Lenalidomid önerilen rejimlerdir.

İbrutunibin 111 hastalık ,15 ay takip süreli çalışmasında 560 mg ibrutinib kullanıldı. Hastaların %86 sı orta, yüksek risk grubuna sahipti, en az 3 basamak tedavi almış hasta grubuydu. CR %21, PR %47 oranında bulundu, PFS 13 ay saptandı, OS ye ulaşılamadı. 18. ay OS %58, hematolojik toksisite yüksek olarak görüldü. 2 yıl sonuçları I: PFS %31, OS %47 olarak saptandı. 6 hastada grade3-4 kanama, %11 AF, %5 sekonder kanser gelişti. İbrutinib + R kombinasyonu ile ilgili faz 2 50 hastalık, 16 ay izlem süreli çalışmada CR %44, PR %44 olarak saptandı. IR tedavi yanıtları Ibrutinib monoterapiye göre daha iyi ve daha uzun süreli remisyon sağladığı saptandı. Acalubrutinibin faz 2 çalışmasında PFS 22 ay, OS 59,2 ay olarak saptandı. Venetoclaxın 45, 3 aylık takip süresini, içerdiği 28 hastalık bir çalışmada ORR %73, CR %21, PFS 14 ay olarak görüldü. Venetoclax + İbrutinib in kombine kullanıldığı 23 hastalık 15 ay izlem süreli, %75 MİPİ yüksek, %50 TP53 + popülasyonda, ORR%71, CR %62 (17 p + de %50), %67 MRN negatifliği, 12 aylık PFS %75 olarak bulundu. %71 grade 3-4 diare, %33 nötropeni saptandı. Pirtobrutinibin faz 1/2. Çalışmasında 152 hasta daha önce cBTKi'ye maruz kaldığı, %84 önceki cBTKi'ye dirençli olduğu görüldü. Grade ≥3 kanama %0,6 saptandı, grade ≥3 AF görülmedi. Median PFS 5,6 ay, Median OS 23,5 ay olarak saptandı.

ZUMA-2 Brexucabtagene Autoleucel (KTE-X19) for Relaps/Refrakter MHL çalışmasında 12 aylık medyan takip ile ORR %93, CR %67 idi. 17.5 aylık daha uzun takip süresiyle, CR'deki hastaların %70'i yanıtlarını sürdürdü. CRS grade >3: 15%, Neurotoxicity grade >3: 31%, Tocilizumab kullanımı 59% oranında saptandı. Glofitamabın faz 1/2 çalışmasında İlk yanıta kadar geçen ortalama süre: 42 gün, 17,2 aylık ortanca takipten sonra, CR %59,6 olarak saptandı. Tüm hasta popülasyonu için medyan PFS 16,8 ay ve medyan OS 30 aydan biraz azdı. Daha önce BTK inhibitörü almış hastalarda medyan PFS 8,6 ay ve medyan OS yaklaşık 21 ay idi.

Allojenik kök hücre nakli halen kür elde edilebilecek tek tedavi seçeneği. Ancak, TRM yüksek görüldü. Graft versus lenfoma etkisi görülmektedir. 3 yıllık PFS ve OS ~%40-50 civarındadır.

Kaynaklar

1. Martin T, Usmani SZ, Berdeja JG, Agha M, Cohen AD, Hari P, Avigan D, Deol A, Htut M, Lesokhin A, Munshi NC, O'Donnell E, Stewart AK, Schecter JM, Goldberg JD, Jackson CC, Yeh TM, Banerjee A, Allred A, Zudaire E, Deraedt W, Olyslager Y, Zhou C, Pacaud L, Madduri D, Jakubowiak A, Lin Y, Jagannath S. Ciltacabtagene Autoleucel, an Anti-B-cell Maturation Antigen Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy, for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: CARTITUDE-1 2-Year Follow-Up. J Clin Oncol. 2023 Feb 20;41(6):1265-1274. doi: 10.1200/JCO.22.00842. Epub 2022 Jun 4. PMID: 35658469; PMCID: PMC9937098.

2. Abrisqueta P, Scott DW, Slack GW, Steidl C, Mottok A, Gascoyne RD, Connors JM, Sehn LH, Savage KJ, Gerrie AS, Villa D. Observation as the initial management strategy in patients with mantle cell lymphoma. Ann Oncol. 2017 Oct 1;28(10):2489-2495. doi: 10.1093/annonc/mdx333. PMID: 28961827.
3. NCCN Guideline Versions 2.2024 Mantle Cell Lymphoma
4. Minson A, Hamad N, Di Ciaccio P, Talaulikar D, Ku M, Ratnasingam S, Cheah C, Yannakou CK, Bishton M, Ng ZY, Agrawal S, McQuillan A, Johnston A, Choong E, Wong K, McQuillan J, Beekman A, Hawkes E, Dickinson M. Death from mantle cell lymphoma limits sequential therapy, particularly after first relapse: Patterns of care and outcomes in a series from Australia and the United Kingdom. Br J Haematol. 2024 Feb;204(2):548-554. doi: 10.1111/bjh.19179. Epub 2023 Oct 30. PMID: 37904342.
5. Le Gouill S, Thieblemont C, Oberic L, Moreau A, Bouabdallah K, Dartigeas C, Damaj G, Gastinne T, Ribrag V, Feugier P, Casasnovas O, Zerazhi H, Haioun C, Maisonneuve H, Houot R, Jardin F, Van Den Neste E, Tournilhac O, Le Dû K, Morschhauser F, Cartron G, Fornecker LM, Canioni D, Callanan M, Béné MC, Salles G, Tilly H, Lamy T, Gressin R, Hermine O; LYSA Group. Rituximab after Autologous Stem-Cell Transplantation in Mantle-Cell Lymphoma. N Engl J Med. 2017 Sep 28;377(13):1250-1260. doi: 10.1056/NEJMoa1701769. PMID: 28953447.
6. Dreyling. ASH 2022. Abstr 1, TRIANGLE Study
7. Wang, M. L., Jurczak, W., Zinzani, P. L., Eyre, T. A., Cheah, C. Y., Ujjani, C. S., Koh, Y., Izutsu, K., Gerson, J. N., Flinn, I., Tessoulin, B., Alencar, A. J., Ma, S., Lewis, D., Lech-Maranda, E., Rhodes, J., Patel, K., Maddocks, K., Lamanna, N., ... Shah, N. N. (2023). Pirtobrutinib in Covalent Bruton Tyrosine Kinase Inhibitor Pretreated Mantle-Cell Lymphoma. Journal of Clinical Oncology, 41(24), 3988-3997. https://doi.org/10.1200/JCO.23.00562
8. SHINE ClinicalTrials.gov number, NCT01776840.
9. Michael L Wang, Tadeusz Robak, Kami J Maddocks, Tycel J. Phillips, Stephen Douglas Smith, David Gallinson, Roser Calvo, Chuan-Chuan Wun, Veerendra Munugalavadla, Wojciech Jurczak, Acalabrutinib plus venetoclax and rituximab in treatment-naive mantle cell lymphoma: 2-year safety and efficacy analysis, Blood Advances, 10.1182/bloodadvances.2023012424, (2024)
10. Wang. EHA 2024. Abstr LB3439. NCT02972840
11. Kumar. EHA 2024. Abstr P1138. NCT03824483
12. Kumar. Am Soc Clin Oncol Educ Book. 2022;42:1.
13. Tam CS, Anderson MA, Pott C, Agarwal R, Handunnetti S, Hicks RJ, Burbury K, Turner G, Di Iulio J, Bressel M, Westerman D, Lade S, Dreyling M, Dawson SJ, Dawson MA, Seymour JF, Roberts AW. Ibrutinib plus Venetoclax for the Treatment of Mantle-Cell Lymphoma. N Engl J Med. 2018 Mar 29;378(13):1211-1223. doi: 10.1056/NEJMoa1715519. PMID: 29590547.
14. Wang M, Ramchandren R, Chen R, Karlin L, Chong G, Jurczak W, Wu KL, Bishton M, Collins GP, Eliadis P, Peyrade F, Lee Y, Eckert K, Neuenburg JK, Tam CS. Concurrent ibrutinib plus venetoclax in relapsed/refractory mantle cell lymphoma: the safety run-in of the phase 3 SYMPATICO study. J Hematol Oncol. 2021 Oct 30;14(1):179. doi: 10.1186/s13045-021-01188-x. PMID: 34717692; PMCID: PMC8556975.
15. Jurczak. EHA 2024. Abstr P1128
16. Wang. ASH 2021. Abstr 381. Lewis. Pan Pacific Lymphoma Conference 2022
17. Wang. NEJM. 2020;382:1331. Wang. ASH 2020. Abstr 1120
18. Palomba. ASH 2020. Abstract 118.
19. Phillips. EHA 2024. Abstr S231
20. Atilla E et al.Int J Hematol 2017;105:257-264

Multidisipliner Takip Klinikleri

Dr. M. Fatih ORHAN
Sakarya Üniversitesi, Sakarya

Sunum Planı:

1. Multidisipliner mi İnterdisipliner mi?
2. Multidisipliner Takip Kliniklerinin Amacı
3. İş birliği Yapan Bölümler
4. Multidisipliner Takip Kliniklerinin Faydaları
5. Yeni Bir Model Mümkün mü?

Multidisipliner ve interdisipliner yaklaşımlar arasındaki farkları belirten önemli noktalar şu şekildedir:

Multidisipliner Yaklaşım:

1. **Disiplinlerin Bağımsızlığı:** Farklı uzmanlıklar kendi disiplinleri içinde bağımsız olarak çalışır.
2. **Paralel Çalışma:** Her uzman kendi alanında ayrı bir katkı yapar ve genellikle diğer disiplinlerle doğrudan entegrasyon yoktur.
3. **Birleştirici Birey:** Kararlar her uzmanlık alanının ayrı ayrı katkıları ile alınır, genellikle hastanın veya bir koordinatörün her disiplinin sonuçlarını birleştirmesi gerekir.
4. **İletişim Kısıtlı:** Uzmanlar birbirleriyle sınırlı iletişimde olabilir, çalışmalarını daha çok kendi perspektiflerinden yaparlar.
5. **Uygulama Alanı:** Genellikle hastaların karmaşık sağlık sorunlarının farklı açılardan ele alındığı durumlarda kullanılır.

İnterdisipliner Yaklaşım:

1. **Disiplinler Arası Entegrasyon:** Farklı uzmanlık alanları bir arada çalışır, her disiplin diğer disiplinlerin bilgisi ile birlikte hareket eder.
2. **Ortak Çalışma:** Disiplinler, bilgi ve deneyimlerini harmanlayarak birlikte çözüm üretir.
3. **Ortak Karar:** Kararlar disiplinlerin birlikte değerlendirilmesiyle ve bilgi paylaşımıyla alınır.
4. **Sürekli İletişim:** Uzmanlar arasında sürekli ve doğrudan iletişim vardır, birbirlerinin süreçlerine dahil olurlar.
5. **Uygulama Alanı:** Genellikle araştırma projelerinde, eğitimde ve disiplinler arası çözüm gerektiren karmaşık problemlerde kullanılır.

Bu farklar, multidisipliner yaklaşımda disiplinlerin daha çok ayrı çalıştığını, interdisipliner yaklaşımda ise disiplinlerin iç içe ve daha bütünleşmiş çalıştığını göstermektedir.

Multidisipliner Takip Kliniklerinin amacı, tanı sürecinde olan, tedavi alan ve iyileşen hastaların sağlığını uzun vadede izlemek, olası geç yan etkileri tespit etmek ve yaşam kalitesini artırmaktır. Bu kliniklerin temel hedefleri şunlardır:

1. **Geç Yan Etkilerin Erken Tespiti:** Kanser tedavisi sonrası oluşabilecek organ ve sistem hasarlarını erken tespit etmek.
2. **Sağlıklı Yaşamın Desteklenmesi:** İyileşen hastaların sağlıklı bir yaşam sürmelerini sağlamak için yaşam tarzı önerileri ve sağlık eğitimleri sunmak.
3. **Kişiselleştirilmiş Tedavi Takibi:** Her hastanın genetik, sosyal ve çevresel faktörleri göz önüne alınarak bireyselleştirilmiş bir izlem planı oluşturmak.
4. **Multidisipliner İş birliği:** Farklı uzmanlık dallarının (onkoloji, endokrinoloji, kardiyoloji, psikiyatri vb.) koordineli çalışması ile hastanın tüm sağlık ihtiyaçlarını kapsamak.
5. **Psikososyal Destek:** Hastaların tedavi sonrası psikolojik ve sosyal ihtiyaçlarını değerlendirmek ve bu alanda destek sağlamak.
6. **Yaşam Kalitesini Artırmak:** Tedavi sonrası karşılaşılabilecek organik, psikolojik ve sosyal sorunları azaltarak hastaların yaşam kalitesini artırmak.

Hematolojik ve onkolojik hastaların takibi ve tedavisinde iş birliği yapan bölümler, hastaların çok yönlü sağlık ihtiyaçlarını karşılamak için farklı uzmanlık alanlarının bir araya gelmesiyle gerçekleşir. Bu multidisipliner iş birliği, hastaların tedavi süreci ve sonrasındaki bakımda oldukça önemlidir. İş birliği yapan başlıca bölümler şunlardır:

1. **Hematoloji:** Kan hastalıklarının teşhis ve tedavisi; özellikle lösemi, lenfoma gibi hematolojik kanserlerin yönetimi.
2. **Onkoloji:** Kanser tanısı, tedavi planlaması ve kemoterapi gibi onkolojik tedavilerin yürütülmesi.
3. **Radyasyon Onkolojisi:** Kanser tedavisinde radyoterapi uygulamaları.
4. **Cerrahi Onkoloji:** Kanserli dokuların cerrahi olarak çıkarılması ve tedaviye cerrahi müdahaleler.
5. **Endokrinoloji:** Kanser tedavisine bağlı hormonal bozuklukların ve büyüme sorunlarının izlenmesi.
6. **Kardiyoloji:** Kemoterapi ve radyoterapi gibi tedavilerin kalp üzerinde olası yan etkilerinin takibi.
7. **Nöroloji:** Beyin tümörleri ve nörolojik yan etkiler gibi merkezi sinir sistemiyle ilgili sorunların değerlendirilmesi ve yönetimi.
8. **Gastroenteroloji:** Kemoterapi ve radyoterapi sonrası sindirim sistemi yan etkilerinin izlenmesi.
9. **Nefroloji:** Kanser tedavisinin böbrekler üzerindeki etkilerinin takibi.
10. **Psikiyatri ve Psikoloji:** Hastaların ve ailelerinin psikososyal ihtiyaçlarının karşılanması, stres ve anksiyetenin yönetimi.
11. **Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon:** Hastaların kas-iskelet sistemi ile ilgili sorunlarını gidermek ve tedavi sonrası fiziksel iyileşmeyi hızlandırmak.
12. **Enfeksiyon Hastalıkları:** Tedavi sırasında enfeksiyon risklerinin azaltılması.
13. **Göz Hastalıkları:** Tedavi sırasında ve sonrasında göz sağlığının korunması ve olası yan etkilerin izlenmesi.
14. **Kulak Burun Boğaz (KBB):** Kanser tedavisinin baş ve boyun bölgesindeki etkilerinin izlenmesi ve yönetimi.
15. **Genetik:** Kanserle ilişkili genetik risklerin belirlenmesi ve kişiselleştirilmiş tedavi planlarının oluşturulması.
16. **Patoloji:** Kanser tanısının kesinleştirilmesi için doku örneklerinin incelenmesi.
17. **Radyoloji:** Tedavi sürecinin izlenmesi ve tedavi sonrası hastalığın tekrarının değerlendirilmesi için görüntülemesi

Bu bölümler, hematolojik ve onkolojik hastaların hem tedavi sürecinde hem de tedavi sonrası uzun dönem takiplerinde yakın iş birliği içinde çalışarak, hastanın bütüncül bir şekilde izlenmesini sağlarlar.

Multidisipliner takip klinikleri, karmaşık sağlık sorunları olan hastaların tedavi ve izlem süreçlerinde birçok fayda sağlar. İşte bu kliniklerin sunduğu önemli faydalar:

1. **Kapsamlı Bakım:** Farklı uzmanlık alanlarının bir araya gelmesi, hastaların tüm sağlık ihtiyaçlarını kapsayan bütüncül bir bakım sağlar.
2. **Geç Yan Etkilerin Erken Tespiti:** Tedavi sonrası olası geç yan etkiler daha erken tespit edilerek, gerekli önlemler ve müdahaleler zamanında yapılabilir.
3. **Kişiselleştirilmiş Tedavi Planları:** Her hastanın bireysel ihtiyaçlarına göre özelleştirilmiş izlem ve tedavi planları oluşturulur.
4. **İletişim ve Koordinasyon:** Uzmanlar arasında sürekli iletişim, hastanın tedavi sürecinin daha iyi koordine edilmesini sağlar. Bu, bilgi akışını hızlandırır ve sağlık profesyonellerinin birlikte çalışma yeteneğini artırır.
5. **Psikososyal Destek:** Hastaların ve ailelerinin duygusal, sosyal ve psikolojik ihtiyaçları daha iyi anlaşılır ve desteklenir, bu da tedavi sürecine olumlu katkıda bulunur.
6. **İleri Düzey Eğitim ve Bilgilendirme:** Hastalar ve aileler, sağlık durumları hakkında daha fazla bilgi alır ve sağlıklı yaşam tarzı değişiklikleri konusunda eğitim alır.
7. **Araştırma ve Yenilik:** Multidisipliner klinikler, yeni tedavi yöntemleri ve protokollerinin geliştirilmesine olanak tanır, bu da hasta bakımını sürekli iyileştirir.
8. **Risk Yönetimi:** Çok yönlü bir yaklaşım, tedavi sırasında ve sonrasında karşılaşılabilecek komplikasyonları ve riskleri daha etkin bir şekilde yönetmeyi sağlar.
9. **Yaşam Kalitesinin Artırılması:** Tedavi sürecinde ve sonrasında hastaların yaşam kalitesini artırmak için bütüncül bir yaklaşım benimsenir.
10. **Uzun Dönem Takip İmkânı:** Hastaların uzun vadeli sağlık durumları izlenerek, gerekli önlemler zamanında alınabilir.

Yeni Bir Yaklaşım Mümkün mü?

1. Kişiselleştirilmiş Yaklaşımlar:

- Bireysel İhtiyaçlara Göre Planlama: Her hastanın sağlık durumu ve geçmişine göre özelleştirilmiş takip ve tedavi

planları oluşturulabilir. Bunun için veri analitiği ve yapay zekâ kullanılabilir.

2. Teknokent ve Dijital Sağlık Uygulamaları:

- Uzaktan İzleme: Tele-tıp ve mobil sağlık uygulamaları, hastaların uzaktan izlenmesini sağlayarak, takip süreçlerini daha erişilebilir ve etkili hale getirebilir.
- E-Nabız gibi Sağlık Kaydı Sistemleri: Hastaların tüm sağlık verilerinin merkezi bir sistemde tutulması, uzmanların anında erişim sağlamasını kolaylaştırır.

3. Eğitim ve Bilinçlendirme Programları:

- Aile Eğitim Programları: Hastaların ve ailelerinin tedavi süreçleri hakkında bilinçlendirilmesi, tedaviye uyumlarını artırabilir.
- Psiko-eğitim Seminerleri: Psikolojik destek ve bilgi paylaşımı için düzenlenen etkinlikler, hastaların ve ailelerin duygusal olarak daha iyi başa çıkmalarına yardımcı olabilir.

4. İş birliği ve Koordinasyon:

- Çok Disiplinli Takımların Oluşturulması: Farklı uzmanlık alanlarından oluşan daha dinamik ve proaktif takımlar, hastaların ihtiyaçlarına göre hızlı yanıtlar verebilir.
- Koordinatör Rolü: Her hastaya atanan bir koordinatör, tüm süreçlerin takibini yaparak iletişimi güçlendirebilir.

5. Araştırma ve Gelişim:

- Yeni Tedavi Protokollerinin Geliştirilmesi: Klinik araştırmalar, mevcut yöntemlerin geliştirilmesine ve yeni tedavi yaklaşımlarının benimsenmesine olanak tanır.
- Veri Toplama ve Analiz: Hastaların uzun dönem izlenmesi için kapsamlı veri toplanması ve analizi, yeni modellerin oluşturulmasında önemli bir kaynak sağlar.

6. Hastaların Aktif Katılımı:

- Hastaların Sürece Dahil Edilmesi: Hastaların kendi sağlık süreçlerinde daha aktif rol alması, tedavi uyumunu artırabilir ve daha iyi sonuçlar elde edilmesini sağlayabilir.

7. Psiko-sosyal Destek Hizmetleri:

- Multidisipliner Psiko-sosyal Destek: Psikolog, sosyal hizmet uzmanları ve diğer destek personeli ile entegrasyon, hastaların sosyal ve psikolojik ihtiyaçlarını karşılamak için önemlidir.

Bu unsurlar göz önünde bulundurularak, multidisipliner takip polikliniklerinde yeni ve etkili bir modelin oluşturulması mümkündür. Bu tür yenilikçi yaklaşımlar, hastaların tedavi sürecini daha verimli ve etkili hale getirebilir.

Mastositozis

Dr. Merve PAMUKÇUOĞLU
Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Ankara

Mast Hücre

Mast hücreleri ve bazofiller 1878 yılında Paul Ehrlich tarafından bulunmuştur. Mast hücreleri çoğunlukla konak ile çevresel faktörler arasındaki ilişkiyi sağlayan hücrelerdir. Konak için zararlı olan dış etmeni ilk fark eden hücredir, mikroçevredeki diğer hücrelerle de etkileşim halindedirler. Mast hücre fonksiyon bozukluğunda allerjik/inflamatuar hastalıklar, kanser ve otoimmün hastalıklar gibi ciddi hastalıklar görülebilir (1). Kemik iliğinde üretilen bu hücreler dolaşımda $CD34^+$, agranüler, monositik vasıftadır. Dokuya geçtiğinde ise tipik olarak granüllü morfolojik yapısını alır. Tirozin kinaz reseptörü KIT'in, kök hücre faktörü ile uyarılması sonucu büyür ve gelişirler. Olgun formunda sitoplazmik granüllerinde histamin, heparin, serin proteazlar (şimaz, triptaz), sitokinler ve çok sayıda potent mediatörler bulundurur. Sitimülasyon durumunda mast hücreleri prostoglandin D2 (PG-D2) ve lökotreinler (LT) gibi eikasonoidler üretirler (1).

Mast hücre çok sayıda hastalıkta, değişik görevleri olan bir hücredir. Orak hücreli farelerde mast hücrenin ağrı ile ilgili olabileceği gösterilmiştir (2). Graft versus host hastalığında (GVHH) da etkili hücreler olduğu bilinmektedir (3).

Mastositoz nedir?

Mast hücrelerinin anormal çoğalması ve birikimi olarak tanımlanır. Bu birikim ciltte, organlarda veya herikisinde birden olabilir. Sistemik mastositozda mast hücreleri monoklonal (neoplastik) vasıftadır. Semptomlar: mast hücrelerinden mediatör salınımına ve organ infiltrasyonu ve fibrozis gelişimi ile organ disfonksiyonuna bağlı gelişir (4,5).

Mast Hücre Hastalıkları

Mast Hücre Hastalıkları aşağıdaki şekilde gruplandırılır (6).

1- Mastositozis: A) Kutanöz mastositozis (diffüz kutanöz mastositoz, makulopapüler mastositoz (ürtikerya pigmentoza), kutanöz mastositoma) B)Sistemik mastositozis (İndolent SM (ISM) (kemik iliği SM dahil), Smoldering SM (SSM)) C) İleri düzeyde SM (Agresif SM (ASM), Hematolojik neoplazi ile ilişkili SM (HNİ-SM), Mast hücreli lösemi (MHL) D) Klonal olmayan hastalık (Mast hücreli sarkom)

2- Mast hücre aktivasyon sendromu (MHAS): A) Primer mast hücre aktivasyon sendromu/ Monoklonal mast hücre aktivasyon sendromu/ Klonal mast hücre aktivasyon sendromu B) Sekonder mast hücre aktivasyon sendromu (Ig E ilişkili allerji, otoimmün nedenler, kronik enfeksiyon, nematode enfeksiyonu, kanser ilişkili) C) İdiopatik mast hücre aktivasyon sendromu D) Primer hastalıkla beraber allerjinin tetiklediği mast hücre aktivasyonu

3- İdiopatik anaflaksi: A) Allerjinin tespit edilmediği durumlar B) İdiopatik anaflaksi ilişkili kemik iliği mastositozu ve klonilitesi C) Ig A ilişkili klonal mast hücre aktivasyon sendromu ve /veya herediter alfa triptazemi

4- Hymenoptera Venom ve klonal mast hücre hastalığı: A) Kemik iliği mastositozu ve klonalite ile ilişkili B) MHAS ve klonalite ile ilişkili

5- Kemik iliği mastositozu

6- Herediter Alfa Triptazemi: A) İzole form B) Klonal mast hücre aktivasyon sendromu ile ilişkili SM ve varyantları, idiopatik anaflaksi ile ilişkili,

7- Kombine formlar

Sistemik mastositoz 2017 yılında dünya sağlık örgütünce (DSÖ) myeloproliferatif hastalık alt grubundan çıkarılmıştır. Dünya sağlık örgütüne göre sınıflama ise şu şekildedir:

1- Kutanöz Mastositoz: Ürtikerya pigmentoza/ Makülopapüler sistemik mastositoz (Monomorfik, Polimorfik)

2- Diffüz Kutanöz Mastositozis

3- Kutanöz Mastositoma (İzole mastositoma, Multilokalize mastositoma)

4- Sistemik Mastositozis (SM)

5- Kemik iliği mastositozu

6- İndolent SM

7- Smoldering SM

8- Agresif SM

9- Hematolojik neoplazim ile ilişkili SM

10- Mast hücreli lösemi

11- Mast hücreli sarkom

Sistemik mastositozda erişkin ve çocuklarda bulgular farklıdır. Erişkinde makulopapüler lezyon tipi; küçük, uyluk, gövdede ve monomorfik iken, çocuklarda büyük, baş, gövde, ekstremitelerde ve polimorfik yapıdadır. Erişkinde hastalık seyri kronikleşir iken çocuklarda geçici olabilmektedir (7). Sık görülen semptomlar ise şöyledir: erişkinde cilt lezyonları, anaflaksi, osteoporoz; çocuklarda ise cilt lezyonlarıdır. En sık görülen alt tip erişkinde ISM; çocuklarda ise KM'dir. Anaflaksi sıklığı erişkinde %50 iken, çocuklarda %10'un altındadır. Triptaz düzeyi erişkinde 20ng/ml'nin üstünde iken, çocuklarda 20ng/ml'nin altındadır. KIT mutasyonu lokalizasyonu erişkinde ekson 17'de, sıklıkla KIT D816V bölgesinde iken çocuklarda genellikle exon 8,9,11,17'dedir (3).

Tanı:

Dünya sağlık örgütüne göre tanı: 1 major ve 1minör veya 3'den fazla minör kriterle konulur. Major kriter kemik iliğinde veya ekstrakutanöz organlarda multifokal dens mast hücre (MH) infiltrasyonu (agregatta >15 MH) olmasıdır. Minör kriterler ise şu şekildedir: 1-Anormal MH sitolojisi (>25% fazla oranda mast hücrede spindle hücreler olması veya atipik morfoloji), 2- Mast hücrelerinde CD2, CD25 ve / veya CD30 sentezlenmesi, 3-Kemik iliğinde veya başka dokularda 816 nolu kodonda KIT mutasyonunun gösterilmesi, 4-Serum triptaz düzeyinin 20 ng/ml fazla olması (8).

Sistemik mastositozis olan olgularda MH oranı %20'den fazla ise mast hücreli lösemi tanısı konulur. Mast hücre oranı %20'den az ise ve C bulguları var ise agresif sistemik mastositoz (ASM) tanısı konulur. İkiden fazla B bulgusu var ise smoldering sistemik mastositoz (SSM) tanısı konulur iken, ikinin üstünde B bulgusu yok ise indolent sistemik mastositoz (ISM) tanısı konulur. Tüm alt tipler hematolojik neoplazi ile birlikte olabilmektedir (6). Şunlardan birinin olması durumunda B bulgusu varlığından bahsedilir: kemik iliği mastositozunun %30'un üstünde olması, serum triptaz düzeyinin 200 ng/ml'den fazla olması, mast hücre dışı hücrelerde displazi ve myeloproliferasyonun olması (DSÖ göre diğer hastalıklar dışlanmalı), fonksiyon bozukluğu olmadan hepatosplenomegali ve lenfadenopati olması (6). C bulgusu varlığında ise şunlardan biri vardır; kemik iliği: nötrofil değerinin 1000'in altında olması, hemoglobin değerinin 10 g/dl altında olması, trombosit değerinin 100.000'in altında olması, kemikte lokal mast hücre birikimi ile fraktürler oluşması (osteopeni, osteoporoz, osteolizis), gastrointestinal sistemde kilo kaybı, malabsorbsiyon ve hipoalbuminemi olması, hepatomegaliye asit ve karaciğer fonksiyon bozukluğunun eşlik etmesi, splenomegali ve hipersplenizm (portal hipertansiyon) olması, diğer organlarda mast hücrelerinin infiltrasyonu ile organ fonksiyon bozukluğu olması (6). Sistemik mastositozda alt grup belirlenmesi önemlidir. Çünkü hastaların sağkalımları ve tedavileri, alt grup analizlerine göre değişkenlik göstermektedir.

Nasıl Tanı Konulur?

Mast hücreleri tüm dokuları infiltre eder ve mast hücre aktivasyonu ile ilgili belirtiler ortaya çıkar. Mast hücre aktivasyonu sonucu solunum sistemi, gastrointestinal sistem ve cilt daha çok etkilenmektedir. Mast hücre aktivasyonu sonucu histamin, araşıdonik asit gibi vazoaktif mediatörler salınır. Mast hücre aktivasyon semptomları arasında ciltte kızarıklık, pruritis, anjioödem; baş-boyun bölgesinde nazal konjesyon, rinore, konjunktival bulgular; akciğerde wheezing, bronkospastik öksürük; gastrointestinal sistemde gastrik hiperaktivite, bulantı/kusma, ishal, karın ağrısı; kardiovasküler sistemde hipotansiyon ve taşıkardi yer alır. Bunların dışında halsizlik, letarji, zihinsel ve konsantrasyon problemleri gibi konstitusyonel semptomlar da görülür (9). Cilt lezyonları SM'de oldukça önemlidir. En sık görülen cilt lezyonu ürtekerya pigmentozadır (ÜP). İndolent SM formunda ÜP daha sık görülür iken ileri evre SM olanlarda ÜP görülme oranı düşer (10).

Serum triptaz düzeyi

Triptaz düzeyi yüksekliği ileri evre SM olan grupta mutlaka vardır. İndolent SM'de olabilir ama düzeyi ileri evre SM'den daha düşüktür. Triptaz düzeyi semptomlardan 4 saat sonra bakılmalıdır. Triptaz artışı mast hücre aktivasyonunu gösterir ve çoğunlukla 20ng/ml düzeyinin üzerindedir (11). Sistemik mastositoz tanısı konulurken serum triptaz düzeyinin arttığı diğer hastalıklar ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Bunlar kronik myelositer lösemi, kronik eozinofilik sendrom, eozinofilinin eşlik ettiği myelodisplastik sendrom, eozinofilinin eşlik ettiği myeloproliferatif hastalık, PDGFRA / PDGFRB/ FGFR mutasyonunun olduğu neoplazımlardır. Tabi bu hematolojik hastalıklar dışında; gebelikte, hepatik yetmezlikte, renal yetmezlikte, filariasis enfeksiyonunda ve Covid 19 enfeksiyonunda da serum triptaz düzeyi artar (12). Triptaz düzeyi yüksekliği ile seyreden bir başka durum herediter alfa triptazemi (HAT)'dir. Ailesel geçiş gösteren bu hastalıkta TPSAB1 geninde mutasyon vardır. (alfa triptaz enkoding). TPSAB1 genindeki alfa oranı artar. Her alfa artışı serum triptaz düzeyinin daha çok artmasına neden olur. Vasküler kaçış sendromu, allerji ve anaflaksi riskinde artış, pruritis, ürtiker, konnektif dokuda değişim (hipermobilite-Ehler Danlos sendrom), dispepsi, motolite sendromu gibi gastrointestinal semptomlar görülür. SM olanların % 17'sinde HAT olabilir (13,14).

KIT Mutasyonu

Yetişkin grupta ve pediatrik grupta KIT mutasyon bölgeleri birbirinden farklıdır. Yetişkinde % 90'dan fazla oranda KIT D816V mutasyonu bulunur iken KIT WT mutasyonu %5, diğer KIT mutasyonları %5 oranında bulunur. Pediatrik grupta ise %30 oranında KIT D816V mutasyonu, %30 oranında KIT WT mutasyonu ve diğer KIT mutasyonları, %40 oranında hücre dışı alan mutasyonu (ECD) bulunur. Bu farklılık klinik olarak şunu ifade eder: pediatrik grupta sadece cilt bulguları (ÜP) ile başvuru olabilir iken (SM olmadan), erişkin grupta ise ÜP varsa SM eşlik ediyordur. KIT mutasyonu olan diğer hematolojik hastalıklar da vardır. Bunlardan biri kronik myeloid lösemidir. KIT D816V mutasyonu pozitif KML hastalarında çoğunlukla başlangıç tanıda SM vardır ve tanısı atlanmıştır. Akut myeloid lösemide (AML) ise durum farklıdır, AML'de KIT D816V mutasyonu eşlik edebilir ve çoğu zaman SM yoktur. D816V bölgesini içermeyen KIT mutasyonu olan myeloid hastalıklarda da çoğu zaman SM yoktur. Bu durumun istisnası CBF mutasyonu olan AML'dir. CBF mutasyonu olan AML hastalarında SM eşlik edebilir (15).

Tanıda başka neler yapılmalı?

Pozitron emisyon tomografisi, magnetik rezonans görüntüleme (MRI), karaciğer sertliğinde artış tespiti için MRI veya ultrason elastografi gibi tetkikler de yapılabilir (16).

Prognoz:

İndolent SM ile ileri evre SM arasında bir takım farklılıkları vardır. İndolent SM'da, ileri evre SM'dan farklı olarak kemik iliği mast hücre infiltrasyon oranı, serum triptaz düzeyi, kemik iliği KIT D816V ve doku KIT D816V mutasyon oranı düşüktür. KIT D816V mutasyonun düşük düzeyleri iyi prognozla ilişkilidir. Bu nedenle ISM ileri evre formlardan daha iyi seyreder (17,18). KIT D816V mutasyonu dışında SM'de prognozda etkili faktörler: normal kemik mineral dansitometrisi, JAK-2, ASXL1, RUNX1, SRSF2, TET2 gibi değişik mutasyonların varlığı, yaş (>60 yıl), hemoglobin değeri (<10 gr/dl), trombosit değeridir (<100.000/L). SRSF2, ASXL1, RUNX1 gibi mutasyonların yapılan çalışmalarda daha çok orta ve yüksek riskli grupta olduğu gösterilmiştir (19,20,21). Sistemik mastositozda İnternational Prognostik Skorlama Sistemi (IPSM) ve Global Prognostik Skorlama Sistemi olmak üzere iki önemli prognostik skorlama sistemi vardır (22,23). İleri evre olmayan SM'da yaş ve alkalen fosfotaz (ALP) düzeyleri prognostik skorlamada yer alır iken, ileri evre SM'de yaş, triptaz düzeyi, beyaz küre değeri, hemoglobin değeri, trombosit değeri ve cilt lezyonları prognostik skorlamada yer alır (22). Global prognostik skorlama sisteminde ise hemoglobin değeri, trombosit değeri, ALP düzeyi, serum triptaz düzeyi, serum beta 2 mikroglobulin düzeyi, SRSF2, ASXL1, RUNX1, DNMT3A gen mutasyonları prognostik skorlamada yer alır (23).

Tedavi

Midostaurin: Midostaurin multikinaz inhibitördür. Mutant ve non-mutant KIT D816V'i hedef alır. Gotlib ve arkadaşlarının NEJM 2016'da midostraurin ile ilgili yayınladıkları faz 2 multisenter çalışmada (24) ortanca toplam sağkalım: 28,7 ay idi. Mast hücreli lösemi ve HNİ-SM'da midostaurin kullanıldığında sağkalım yaklaşık 3 yıl idi (25). Ayrıca midastraunin bir başka çalışmada ileri evre SM'de yaşam kalitesini arttırdığı ve mediatör ilişkili semptomları azalttığı gösterilmiştir (26). Midostaurin tedavisi altında hastalık progresyonu ile ilgili risk faktörlerine ilaç kullanımdan 6 ay sonra bakıldığında midostaurin tedavisi altında iken KIT D816V EAB ≥ % 25 düşüş gösterir ise prognozun iyi olduğu gösterilmiştir (27). Tedavi altında iken SRSF2, ASXL1, RUNX1 mutasyonları gelişir ise prognoz kötüdür (27).

Kladrabin: SM'de kullanılan bir başka ajandır. Kladrabin ve Midastaurinin karşılaştırıldığı bir çalışmada Midastaurinin KIT D816V EAB oranını kladrabine göre daha etkili azalttığı için sağkalımda daha etkin olduğu gösterilmiştir. Hem toplam sağkalım hem lösemisiz sağkalım açısından midastaurin kladrabine üstün bulunmuştur (28).

Avapritinib: İlk olarak Radia ve arkadaşları EHA 2019'da avapritinibi sundu (29). Bu çalışmada avapritinibin medyan sağkalım açısından MHL, HNİ-SM ve ileri evre SM'da 24 aylık takiplerde fark olmadığı tespit edilmiştir. Ancak MHL (28 ay) ve HNİ-SM (33 ay) sağkalımların daha iyi olduğu gösterilmiştir. Yan etki açısından bakıldığında genellikle az yan etki görülmüş ve hayatı tehdit eden yan etki görülmemiştir. Sadece 7 hastada intrakranial kanama görülmüştür. Bu nedenle trombosit değeri 50000 sınırı belirlenmiştir. Bu değerin altındaki hastalar çalışmaya alınmamış veya trombosit düşüklüğü çalışmaya alındıktan sonra oldu ise trombosit transfüzyonu ile çalışmaya devam edilmiştir (29). Avapritinibin özellikle ISM etkili olduğu Pioneer çalışmasından bilinmektedir (30). Bu çalışmada 25 mg gibi düşük dozların ISM'de etkili olduğu bulunmuştur. Avapritinibin hem ISM'de hem de ileri evre SM'de etkili olduğunu gösteren başka çalışmalar da vardır (31,32).

Bezuclastinib ve Elenestinib: Çalışmaları devam etmekte olan yeni tirokin kinaz inhibitörleridir (33,34,35)

Allojenik Kök Hücre Nakli: Sistemik mastositoz subtiplerine göre sağkalım analizleri allojenik kök hücre nakli sonrası değişmektedir. Mast hücreli lösemi ve ileri evre SM de çok başarılı sonuçlar yok iken HNİ-SM'de sağkalım daha iyidir (39). Midastraun AKHN sonrası idame tedavi olarak kullanılabilmektedir (36).

*HCT endikasyonları **(37)***

Kesinlikle evet:1- HNİ-SM, 2-Modern ve effektif tedavileri almış ilerleyeci hastalığı olan olgularda (Midostaurin ve avapritinib gibi)

Kesinlikle hayır: Tedaviye cevap var ise (tam yanıt veya kısmi yanıt veya tedavi ile derin yanıt alınabiliyor ise)

Gri zon: 1- Modern ve effektif tedavilere yetersiz yanıt veren genç yaş hastalar A) histopatolojik yanıt yok ise ve/veya yetersiz ise, B) Biyomarker cevabı: KIT cevabı (6. ayda <% 26), triptaz cevabı (6. ayda < %50), ALP cevabı (6. ayda <% 50), 2- Progresyon için yüksek risk faktörü oluşturan ek genetik mutasyonlar varsa (S/A/R).

Kaynaklar

1. da Silva EZ et al. Mast cell function: a new vision of an old cell. J Histochem Cytochem. 2014 Oct;62(10):698-738.
2. Vincent L et al. Mast cell activation contributes to sickle cell pathobiology and pain in mice. Blood. 2013 Sep 12;122(11):1853-62.
3. Ustun C et al. Tissue mast cell counts may be associated with decreased severity of gastrointestinal acute GVHD and nonrelapse mortality. Blood Adv. 2020 May 26;4(10):2317-2324.

4. Gotlib J et al. NCCN Guidelines® Insights: Systemic Mastocytosis, Version 3.2024. J Natl Compr Canc Netw. 2024 Jun;22(2D):e240030.
5. Leguit RJ et al. The international consensus classification of mastocytosis and related entities. Virchows Arch. 2023 Jan;482(1):99-112.
6. Jackson CW et al. Mastocytosis and Mast Cell Activation Disorders: Clearing the Air. Int J Mol Sci. 2021 Oct 19;22(20):11270.
7. Hartmann K, et al.. Cutaneous manifestations in patients with mastocytosis: Consensus report of the European Competence Network on Mastocytosis; the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology; and the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. J Allergy Clin Immunol. 2016 Jan;137(1):35-45.
8. Gotlib et al Proceedings from the Inaugural American Initiative in Mast CellDiseases (AIM) Investigator Conference J Allergy Clin İmmunol 2021
9. Ustun C et al. Consensus Opinion on Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation in Advanced Systemic Mastocytosis. Biol Blood Marrow Transplant. 2016 Aug;22(8):1348-1356.
10. Jennings SV, et al. Mast Cell Diseases in Practice and Research: Issues and Perspectives Raised by Patients and Their Recommendations to the Scientific Community and Beyond. J Allergy Clin Immunol Pract. 2022 Aug;10(8):2039-2051.
11. Valent P, et al. Study Group of the European Competence Network on Mastocytosis (ECNM). The Data Registry of the European Competence Network on Mastocytosis (ECNM): Set Up, Projects, and Perspectives. J Allergy Clin Immunol Pract. 2019 Jan;7(1):81-87.
12. Valent P et al. The serum tryptase test: an emerging robust biomarker in clinical hematology. Expert Rev Hematol. 2014 Oct;7(5):683-90.
13. Lyons JJ. Hereditary Alpha Tryptasemia: Genotyping and Associated Clinical Features. Immunol Allergy Clin North Am. 2018 Aug;38(3):483-495.
14. Greiner G, et al.. Hereditary α tryptasemia is a valid genetic biomarker for severe mediator-related symptoms in mastocytosis. Blood. 2021 Jan 14;137(2):238-247.
15. Craig JW et al. Detection of the KITD816V mutation in myelodysplastic and/or myeloproliferative neoplasms and acute myeloid leukemia with myelodysplasia-related changes predicts concurrent systemic mastocytosis. Mod Pathol. 2020 Jun;33(6):1135-1145.
16. Ozturk K et al. Non-hematologic diagnosis of systemic mastocytosis: Collaboration of radiology and pathology. Blood Rev. 2021 Jan;45:100693.
17. Greiner G et al. Molecular quantification of tissue disease burden is a new biomarker and independent predictor of survival in mastocytosis. Haematologica. 2020 Jan 31;105(2):366-374.
18. Hoermann G et al.. The KIT D816V allele burden predicts survival in patients with mastocytosis and correlates with the WHO type of the disease. Allergy. 2014 Jun;69(6):810-3.
19. Reiter A et al. An increased bone mineral density is an adverse prognostic factor in patients with systemic mastocytosis. J Cancer Res Clin Oncol. 2020 Apr;146(4):945-951.
20. Muñoz-González JI et al. Frequency and prognostic impact of KIT and other genetic variants in indolent systemic mastocytosis. Blood. 2019 Aug 1;134(5):456-468.
21. Jawhar M et al. MARS: Mutation-Adjusted Risk Score for Advanced Systemic Mastocytosis. J Clin Oncol. 2019 Nov 1;37(31):2846-2856.
22. Sperr WR et al.. International prognostic scoring system for mastocytosis (IPSM): a retrospective cohort study. Lancet Haematol. 2019 Dec;6(12):e638-e649.
23. Muñoz-González JI et al. Proposed global prognostic score for systemic mastocytosis: a retrospective prognostic modelling study. Lancet Haematol. 2021 Mar;8(3):e194-e204.
24. Gotlib J, et al. Efficacy and Safety of Midostaurin in Advanced Systemic Mastocytosis. N Engl J Med. 2016 Jun 30;374(26):2530-41.
25. DeAngelo DJ et al. Efficacy and safety of midostaurin in patients with advanced systemic mastocytosis: 10-year median follow-up of a phase II trial. Leukemia. 2018 Feb;32(2):470-478.
26. Hartmann K et al.Midostaurin improves quality of life and mediator-related symptoms in advanced systemic mastocytosis. J Allergy Clin Immunol. 2020 Aug;146(2):356-366.e4.
27. Jawhar M et al. Response and progression on midostaurin in advanced systemic mastocytosis: KIT D816V and other molecular markers. Blood. 2017 Jul 13;130(2):137-145.
28. Lübke J, et al. Superior Efficacy of Midostaurin Over Cladribine in Advanced Systemic Mastocytosis: A Registry-Based Analysis. J Clin Oncol. 2022 Jun 1;40(16):1783-1794.
29. Radia et al. Avapritinib, A Potent And Selective Inhibitor Of KIT D816V, Induces Complete And Durable Responses In Patients (Pts) With Advanced Systemic Mastocytosis (ADVSM)- Sozlu sunum-S830/2019
30. Gotlib, J et al.P1017: Reductions in indolent systemic mastocytosis biomarker burden with avapritinib in the registrational, double-blind placebo-controlled PIONEER trial Hemasphere. 2023; 7, e7796003
31. Gotlib J, et al. Avapritinib versus Placebo in Indolent Systemic Mastocytosis. NEJM Evid. 2023 Jun;2(6):EVIDoa2200339.
32. DeAngelo DJ et al. Safety and efficacy of avapritinib in advanced systemic mastocytosis: the phase 1 EXPLORER trial. Nat Med. 2021 Dec;27(12):2183-2191.
33. Vachhani et al.Safety and Efcacy of Bezuclastinib (CGT9486), a Novel,Highly Selective, Potent KIT D816V Tyrosine Kinase Inhibitor, in Patients with Advanced Systemic Mastocytosis (AdvSM): Results from Part 1 of the Phase 2 Apex Trial. The 65th ASH Annual Meeting Abstracts. Blood 142 (2023) 4567-4568
34. Bose et al. Initial Results from Summit: An Ongoing, 3-Part, Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 2 Clinical Study of Bezuclastinib in Adult Patientswith NonadvancedSystemicMastocytosis (NonAdvSM). Blood (2023) 142 (Supplement1): 77.(NCT05186753)
35. Tashi et al. Elenestinib, an Investigational, Next Generation KIT D816V Inhibitor, Reduces Mast Cell Burden, Improves Symptoms, and Has a Favorable Safety Prole in Patients with IndolentSystemic Mastocytosis:AnalysisoftheHarborTrial. Blood2 November2023 Volume142, Number Supplement 12023. By The American Society Of Hematology (NCT04910685)
36. Ustun C et al. Hematopoietic stem-cell transplantation for advanced systemic mastocytosis. J Clin Oncol. 2014 Oct 10;32(29):3264-74. doi: 10.1200/JCO.2014.55.2018.
37. Haas M, et al. Discordant Response of Systemic Mastocytosis Associated With Myelodysplastic Syndrome After Midostaurin and Allogeneic Hematopoietic Stem-cell Transplantation. Hemasphere. 2020 Oct 20;4(6):e478.

Ph (+) ALL'de Nakilsiz Yaşam Mümkün mü?

Dr. Muzaffer KEKLİK
Erciyes Üniversitesi, Kayseri

Philadelphia pozitif akut lenfoblastik lösemi (Ph+ ALL), yetişkin ALL'de en sık görülen genetik anormalliktir ve yaklaşık %25 ila %30 oranında görülür. Tarihsel olarak, Ph+ ALL'de prognoz kötü olup; tirozin kinaz inhibitörü (TKI) döneminden önce 5 yıllık sağ kalım oranı %20'lerde idi.Birinci tam remisyonda (CR1) uygulanan allojenik hematopoietik kök hücre nakli (allo-HSCT) ile uzun vadeli sağ kalımın %44'lere çıkması, kök hücre naklini bu hastalık grubunda ilk tedavi seçeneği durumuna getirmiştir. Takiben, TKI'lerin birinci basamak tedavi rejimlerine dahil edilmesi klinik sonuçları önemli ölçüde iyileştirmiş, imatinib destekli kemoterapi (siklofosfamid, vinkristin, doksorubisin, deksametazon (hyper-CVAD)) tedavisiyle 3 yıllık genel sağkalım (OS) oranı yaklaşık %50 iken, dasatinib ile %60 olarak bildirilmiştir. Son dönemde, üçüncü nesil TKI olan ponatinibin hyper-CVAD ile birleştirilmesinin, 2 yıllık hastalıksız sağkalımı (DFS) ve OS'yi sırasıyla %81 ve %80'e çıkardığı, 5 yıllık OS'nin de%75'lere yükseldiği rapor edilmiştir. Böylelikle, günümüze değin tek potansiyel küratif seçenek sayılan allo-HSCT'nin, özellikle ileri nesil TKI tabanlı indüksiyon tedavileri ile 3 ay içinde tam moleküler remisyona (TMY) ulaşan hastalarda gerekliliği sorgulanır olmuştur. Bu gelişmeleri, son yıllarda ileri sürülen 'kemoterapisiz-tedavi, nakilsiz-tedavi' önerileri izlemiştir. Yanısıra, tedavi yönetiminde BCR-ABL1 için ölçülebilir rezidüel hastalığın (MRD) değerlendirilmesi, günümüzde nüksü ve sağkalımı öngörmek için en değerli parametre olarak kabul edilmektedir.

Aslında, içinde bulunduğumuz çok hedefli ajanlar çağında Ph+ALL yönetiminde karşılık bekleyen soru(n)lar şu şekilde sıralanabilir:

1. Bu kadar etkin hedefe yönelik tedavi seçeneği varken, hastaların yoğun kemoterapiye gereksinimi var mı?

2. İlk basamak tedavi için hangi TKI tercih edilmeli?

3. İleri nesil TKI ve yoğun kemoterapi ile tam remisyon sağlanan hastalarda allo-HSCT'e gerek var mı?

4. Kemoterapisiz tedavi allo-SCT'siz kür sağlar mı?

2002 yılında, GIMEMA grubu Ph+ALL'de kemoterapisiz indüksiyon uygulamışlar; steroid ve dasatinib tedavisi ile 53 hastanın hepsinde de tam remisyon elde edildiğini bildirmişlerdir. Bir başka çalışmada, CD3 ve CD19 antikoru blinatumomab, dasatinib ve steroidden oluşan kemoterapisiz bir protokole dahil edilmiş ve yüksek moleküler yanıt oranı ve etkileyici 18 aylık sağ kalım oranı şeklinde çarpıcı sonuçlar tespit edilmiştir.

2023 itibariyle MD Anderson Kanser Merkezi'nin Ph+ALL yönetimi konusunda 40 yıllık deneyimini paylaşmasıyla, 3 aylık MRD durumunun prognozu öngörmedeki değeri belirgin olarak ortaya çıkmış, nakil öncesi MRD'nin nakil sonrası sağ kalımı doğrudan etkilediği, ayrıca, son yıllarda blinatumomab ve ponatinib ile kemoterapisiz rejimin, %85'lik TMY oranı ve tahmini %90'lık 3 yıllık OS oranı ile gayet etkili bulunduğu, hatta remisyona giren olgularda allo-HSCT'nin rolü ve gereksiniminin potansiyel olarak azaldığı görülmüştür. Bu deneyimlerle, geleneksel sitotoksik kemoterapi rejimlerinin tedaviden kaldırılması ve

kemoterapisiz indüksiyon uygulamaları hız kazanmıştır.

2023'de Jabbour ve arkadaşları, ortanca 57 yaşında olan 40 hastaya ponatinib ve blinatumomabı 5 döngüye kadar birleştirerek ve ardından ponatinib idame tedavisi uygulayarak gerçekleştirdikleri çalışma sonunda, tam yanıt oranını %96, 2 yıllık OS olasılığını da %95 olarak bildirmişler, sadece bir hastanın CR1'de allo-HCT olduğunu iletmişlerdir.

2023'de Xie ve ark.larının yayınladığı bir derlemede, 2000-2019 yılları arası, 5054 hastayı içeren 39 retrospektif ve prospektif tek kollu kohort çalışmasının Ph+ALL'de 3 aylık TKI tedavisinden sonraki hematolojik ve moleküler tam yanıt oranları değerlendirilmiştir. TMY'lı hastalarda tahmini 5 yıllık OS nakil yapılmayan alt grupta %64 iken, nakil yapılan alt grupta %58 olarak bildirilmiştir. Keza, 5 yıllık DFS da nakil yapılmayan alt grupta %58 iken, nakil yapılan alt grupta %51 olarak bildirilmiştir. Bu sonuçlarla, ileri nesil TKI döneminde Ph+ALL tedavisi için allo-HSCT'nin rolü sorgulanır olmuştur. Önerilen algoritmada, yeni tanı Ph+ ALL için (tercihen 2-3.nesil) TKI ve standart kemoterapi (tercihen hyper-CVAD) uygulanması, ilk remisyon sonrası 3. ayda MRD değerlendirilmesi, TMY durumunda allo-HSCT'siz bir konsolidasyon ve idame rejiminin seçilmesi uygun görülmüştür (kemoterapi + TKI/ Auto-HSCT/ blinatumomab vs). TMY elde edilemeyen hastalarda ise, blinatumomab VE/VEYA allo-HSCT şeklinde öneri sunulmuş, relaps Ph+ALL için de CAR T hücreler, blinatumomab, inotuzumab ve venetoklaks rejimleri uygun seçenekler olarak bildirilmiştir.

G.Sebastian, 2024'de sunduğu makalede, GRAAPH-2005 çalışmasını değerlendirmiş, imatinib, vinkristin, deksametazon (düşük yoğunluklu) tedavi grubunda tam yanıt oranının %98.5 olmasına karşılık imatinib + hyper-CVAD grubunda bu oranın %91 olduğunu, ikinci grupta artmış erken mortalite gözlendiğini, istatistiksel olarak anlamlı olmasa da 5 yıllık olaysız sağkalım (EFS) ve OS oranlarının düşük-yoğunluklu tedavi grubunda daha yüksek bulunduğunu bildirerek, güncel durumda Ph+ALL tedavisinin 'tedavi öncesi' steroid ile başlamasını, indüksiyonda imatinib +/- düşük doz kemoterapi +/- rituksimab verilmesini, konsolidasyonda imatinib +kemoterapi +/- rituksimab sonrasında allo-HSCT ile devam edilmesini, idamede de profilaktik ya da MRD düzeyine bağlı olarak TKI verilmesini önermiş, ancak öngörü olarak da 2-3. nesil TKI'lerin kullanımının, moleküler yanıtların artan oranına katkıda bulunabileceğini, yoğun kemoterapi ve/veya güncel immünoterapi ile birleştirildiğinde, Ph+ALL olguların allo-HSCT olmadan iyileşme potansiyeli bulunduğunu vurgulamıştır. Bu durumda, ileri nesil TKI tedavisinin yüksek başarı oranları dikkate alındığında, hastaların allo-HSCT olmadan yaşamını sürdürebileceği fikri makul gibi görünmektedir.

The New England Journal of Medicine'da 2020'de yayınlanan Foa ve ark.nın D-ALBA çalışmasında, 24-82 yaş arası 63 Ph+ALL hastasına dasatinib+steroid sonrasında 2-5 döngü blinatumomab ile dasatinib idame tedavisi verilmiş, tam remisyon oranı %98 ve 18 aylık takipte OS %95, DFS %88 olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada 24 hastaya relaps nedeniyle allo-HSCT yapılmış, takibinde 2 hasta eksitus olmuştur. Çalışmanın uzun vadeli takibinde ise, ortanca 40 ay sonunda 9/63 (%14) nüks olduğu, 29 (%46) hastaya allo-HSCT yapıldığı, transplantasyonla ilişkili ölüm oranının %10 olduğu bildirilmiştir. Çok değişkenli analizde, allo-HSCT'nin DFS veya OS üzerinde önemli bir etkisi görülmemiştir. Dikkat çekici olarak, allo-HSCT olan 23/29 hastada (%79) nakilden önce moleküler bir yanıt elde edilemediği görülmüştür.

Blood 2022'de yayınlanan bir başka çalışmada da, 230 hastaya TKI tabanlı indüksiyon kemoterapisi verilmiş, tanıdan 90 gün sonra TMY'ye ulaşan hastalarda allo-HSCT'nin rolü araştırılmış, ilk remisyonda allojenik naklin, TMY'ye ulaşan hastaların sağkalımını iyileştirmediği sonucu bildirilmiştir. Nakil hastalığın nüksetme insidansının daha düşük olmasıyla ilişkilendirilmiş, ancak tedaviyle ilgili mortalitenin de arttığı sonucuna varılmıştır.

Halen mevcut kılavuzlarda, Ph+ALL tedavisinde ilk remisyon sonrası allo-HSCT önerilmektedir. Ancak, güncel çalışmalar, yeni nesil TKI döneminde allo-HSCT'nin TMY statüsüne ulaşan hastalarda sağ kalım avantajı sağlamadığını göstermekte, ikinci nesil ve daha yeni TKI'lerin kemoterapi veya immunoterapiyle birlikte kullanımının derin moleküler remisyon sağlayarak hastaların sağkalımını nakil olmadan da önemli ölçüde iyileştirebileceğine işaret etmektedir.

Diğer taraftan, kimerik antijen reseptörü T (CAR-T) hücre tedavisinin relaps/refrakter B-ALL tedavisinde devrim yarattığı da bir grup tarafından savunulmaktadır. CAR-T hücre tedavisini takiben Ph+ ALL'de tam remisyon ve OS oranlarının hem pediatrik hem de yetişkin hasta popülasyonunda Ph -ALL'ye göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Güncel sonuçlar, CAR-T tedavisinin allo-HSCT kararını azaltabileceğini işaret etmekte olup, çalışmalar ilerledikçe fikirler de netleşecektir.

Geriatrik hasta grubunda ise, yoğun sitotoksik kemoterapi ve allo-HSCT uygun tedavi seçeneği olmayabilir. Rousselot ve ark.nın 2016'da Blood'da yayınlanan çalışmasında, yaşlı Ph+ALL popülasyonunda (>55 yaş) dasatinib ve düşük yoğunlukta kemoterapi kombinasyonu ile %96 tam remisyon, 5 yılda %36 OS sağlandığı, allo-HSCT oranının da %10 olduğu bildirilmiştir. Yakın zamanda yapılan bir faz II çalışma sonucunda da, yaşlı Ph+ALL hastalarında geleneksel kemoterapi yerine ponatinib ile birlikte blinatumomab kombinasyonunun %95'lik tam yanıt oranı ve %93'lük 2 yıllık OS sağladığı rapor edilmiştir.

Bu verilerden hareketle, allo-HSCT'in, MRD negatif hastalarda sağ kalım avantajı sağlamadığı, yeni nesil TKI kullanımının, daha fazla hastanın MRD negatif statüsüne ulaşmasını sağladığı ve nakil olmayan hastalarda sağ kalımı etkili bir şekilde iyileştirdiği söylenebilir.

Sonuç olarak, Ph+ALL tedavisinde günümüz itibariyle blinatumomab ile ikinci veya üçüncü nesil TKI kombinasyonlarının uzun vadeli sonuçları iyileştirmek için güvenli ve etkili bir kombinasyon durumunda olduğu, klasik kemoterapiden daha etkili ve güvenli bulunduğu görülmektedir. Bulguları güçlendirmek için daha büyük çok merkezli çalışmalara gereksinim duyulmaktadır. Ayrıca, erken TMY'ye ulaşılması durumunda günümüze değin ön saflarda yer almış olan allo-HSCT'in rolünün ortadan kalkabileceği öngörülmektedir. Ancak, indüksiyondan sonra kalıcı BCR-ABL1 transkript seviyeleri olan hastalar ve IKZF1 gibi eş zamanlı yüksek riskli kromozomal anormallikleri olan hastalar, uygun HLA uyumlu donör belirleme ve nakil prosedürünü derhal gerçekleştirme sürecini başlatmak için bir allo-HSCT merkezine yönlendirilmelidir. İlk basamakta verilmesi durumunda dasatinib veya ponatinibin blinatumomab ile

kombinasyonunun gayet etkin bir tedavi seçeneği olabileceği ve bu uygulamanın yoğun kemoterapi ve allo-HSCT'nin komplikasyonlarından kaçınmaya olanak sağlayabilecek umut verici bir strateji olduğu düşünülmektedir.

Kaynaklar

1. Xie M, Shi T, Jiang Q, Jia Y, Zhou D, Tong H, Jin J, Zhu HH. Chemotherapy with the use of next-generation tyrosine kinase inhibitors based on measurable residual disease has the potential to avoid hematopoietic stem cell transplantation in treatment for adults with Philadelphia chromosome–positive acute lymphoblastic leukemia. Cancer 2023;129:1523-1536.
2. Jabbour E, Short NJ, Jain N, Haddad FG, Welch MA, Ravandi F, Kantarjian H. The evolution of acute lymphoblastic leukemia research and therapy at MD Anderson over four decades. Journal of Hematology & Oncology 2023;16:22.
3. Foà R, Bassan R, Vitale A, Elia L, Piciocchi A, Puzzolo M-C, Canichella M, Viero P, Ferrara F, Lunghi M. Dasatinib–blinatumomab for Ph-positive acute lymphoblastic leukemia in adults. New England Journal of Medicine 2020;383:1613-1623.
4. Abou Dalle I, Jabbour E, Short NJ, Ravandi F. Treatment of Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. Current treatment options in oncology 2019;20:1-13.
5. Badar T, Alkhateeb H, Aljurf M, Kharfan-Dabaja MA. Management of Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia in the current era. Current Research in Translational Medicine 2023;71:103392.
6. Shi T, Zhu H-H. Chemo-free treatment of adult patients with Ph-positive acute lymphoblastic leukemia: latest updates from the 2023 ASH annual meeting. Journal of Hematology & Oncology 2024;17:18.

Yaşlı Hastada Tedavide Kırılganlık Değerlendirmesine Gerek Var mıdır? Hayır

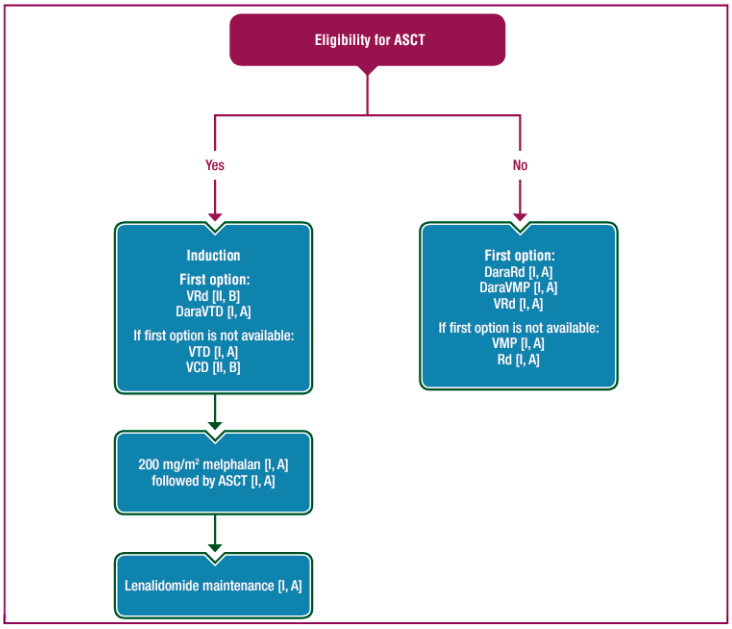
Dr. Müfide OKAY ÖZGEYİK
Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Eskişehir

Aslında bu sorunun cevabı tam tersi olsa da, size konu gereği hayır cevabı vermem gerekmektedir.

Multipl myelom hastalarının %65'i 65 yaş üstü hastalardan oluşmaktadır (1). Hastalığın ortanca tanı yaşı altmış dokuzdur. Hastalığın tedavisi uzun soluklu bir süreçtir. Tedavi kararı verilirken birçok faktör göz önünde bulundurulmalıdır, bu faktörlerden biri de hastanın yaşam kalitesidir.

Kırılganlık, birden fazla fizyolojik sistemde kümülatif bir düşüş demektir (2). Myelom için standart kullanılan bir kırılganlık değerlendirme sistemi olmasa da, şu anda altın standart değerlendirme yöntemi uluslararası myelom çalışma grubunun (IMWG) kırılganlık skorudur (3).

Kök hücre nakli myelom tedavisinin bel kemiği tedavi yöntemlerinden biridir. Nâkile karar verilirken çoğu merkez için yaş önemli bir ölçüt olmaktan çıkmıştır. Yaşlı hasta grubunda bile (70-75 yaş) otolog kök hücre nakli ile sağkalım avantajı gösterilmiştir. Çalışmada ayrıca 70 yaş üzerindeki hasta grubunda nakil ile ilişkili mortalite veya morbidite artışı gösterilememiştir (4). Yine de yaşlı hastada bir çok merkezde nakile uygunluk sırasında kırılganlık değerlendirilmesi yapılmaktadır.



Şekil 1. Yeni tanı almış myelom hastası tedavi rehberi

Avrupa Hematoloji derneği ve Avrupa kanser hastalıkları derneği (EHA-ESMO) myelom tedavi rehberinde yeni tanı almış multipl myelom hastalarında tedavi kararında kırılganlık bulunmamaktadır (5). Tedavi önerileri arasında monoklonal antikor temelli dörtlü indüksiyon rejimleri bulunmaktadır.

Proteozom inhibitörü olan karfilzomibin ortanca yaşı 73 olan, nakile uygun olmayan hasta grubunda lenalidomid ve deksametazon ile kombinasyon tedavisinde iyi bir güvenlik profiline ve etkinliğe sahip olduğu gösterilmiştir (6).

Kaynaklar

1. https://seer.cancer.gov/statfacts/html/mulmy.html
2. Curr Opin Oncol 2021 Nov 33 (6):648-657.
3. Blood 2015, 125 (13): 2068-2074.
4. Haematologica 2022, 107 (1): 231-242.
5. Dimopoulos, M.A. et al. Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology, 32 (3), 309 – 322.
6. Carfilzomib-Lenalidomide-Dexamethasone (KRd) Vs. Lenalidomide-Dexamethasone (Rd) in Newly Diagnosed Fit or Intermediate-Fit Multiple Myeloma Patients Not Eligible for Autologous Stem-Cell Transplantation (Phase III EMN20 Trial): Analysis of Sustained Undetectable Minimal Residual Disease (MRD). Blood 142 (2023) 205–208.

Lösemide Tedavi İlişkili Gastrointestinal Komplikasyonlar ve Tedavisi

Dr. Neslihan ÇALIŞKAN
Kartal Dr Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi, İstanbul

Çocukluk çağı lösemileri, 15 yaş altı kanserlerin yaklaşık %32'sini oluşturur (1). Bunların %76'sı akut lenfoblastik lösemi (ALL), %20'si akut miyelositer lösemi (AML), %1'i farklılaşmamış lösemi, kalan %3'ü ise kronik miyeloid lösemi ve juvenil miyelomonositer lösemidir (2). Burada tedavi ilişkili gastrointestinal sistem (GIS) komplikasyonları tartışılmıştır. En önemli komplikasyonlar mukozit, gastrit, tifilit, akut hepatit, akut pankreatit ve ileus olarak ifade edilebilir.

Gastrointestinal sistem tutulumu multifaktörialdir. Barsak mukozasının lösemik hücrelerle infiltrasyonu, kemoterapötik ajanlarla (örn: metotreksat: MTX) mukozal hasar oluşumu, otonom nöropati (örn: vinkristin) GIS komplikasyonlarında rol oynar. Tedaviyle beraber epitelyal rejenerasyonu destekleyen antioksidan havuzun azalması da mukozal bariyerin bozulmasına katkıda bulunur. Mukozal bariyerin bozulmasına nötropeni de eklendiğinde bakterial intramural invazyon kolaylaşır (3).

Tedavide kullanılan steroid ve antrasiklinler gastritin en önemli nedeni olarak karşımıza çıkmaktadır. Vinkristin ise gastroparezi, paralitik ileus ve kolonik atoniye neden olabilir (3). Barsak mikrobial florasının değişmesi, ince barsakta bakterial aşırı çoğalma ve kemoterapi sonrası gelişen pro-inflamatuvar durum, GIS'i febril nötropenide odak olmaya yatkın hale getirir (3).

Tifilit

Nötropenik enterokolit (tifilit) hayatı tehdit eden bir komplikasyondur. Bir çalışmada AML'de ALL'den daha sık bildirilmiştir (sırasıyla %28,5 ve %7,4) (4). Patofizyolojisi tam aydınlatılamamış olsa da, nötropeninin mukozal bariyeri bozduğu, barsak duvarına bakterial invazyon sonucunda nekroz ve perforasyon gelişebildiği kabul edilen görüştür (5). Hemen her zaman çekumu etkilediği için tifilit olarak da ifade edilir (5). Tanısı, yoğun kemoterapiyi takiben gelişen nötropeni, ateş ve karın ağrısı varlığında görüntüleme yöntemleriyle (USG veya BT) barsak duvar kalınlığının artmasıyla konulur (4-6). Gram negatif basiller, gram pozitif koklar, enterokoklar, funguslar, virüsler tifilit gelişiminde rol oynayabilirler (5). Ayırıcı tanıda pseudomembranöz kolit, apendisit ve iskemik kolit yer alır. Tedavide yoğun sıvı- elektrolit desteği, total parenteral nütrisyon, enteral beslenmenin kesilmesi, geniş spektrumlu antibiyotikler kullanılır. Trombositopeni ve pıhtılaşma bozukluklarının düzeltilmesi ve seçilmiş hastalarda G-CSF kullanımı önerilir. Kolonoskopi ve baryumlu enema perforasyon riski nedeniyle genel olarak önerilmez. Cerrahi endikasyonlar ise perforasyon, kontrolsüz masif kanama, apse ve apendisit sayılabilir (3).

Hepatotoksisite

Konjuge hiperbilirubinemi ve transaminaz yüksekliği kemoterapinin bilinen yan etkisidir. Metotreksat, L-asparajinaz, 6-merkaptopurin (6-MP), daunorubisin ve vinkristin en çok suçlanan kemoterapötik ajanlardır. İlaç doz ayarlaması veya tedaviye ara verilmesi gerekebilir. MTHFR ve ABCB1 gen polimorfizmleri yüksek doz MTX (HD-MTX) tedavisi gören çocuklarda MTX'in vücuttan atılımını ve toksik etkilerini etkileyebilir. Bu gen polimorfizleri

yakın zamanda pediatrik ALL'de yapılan bir çalışmada incelenmiş, polimorfizmlerin gecikmiş MTX klirensi ile ilişkili olduğu ancak hepatotoksisite ve nefrotoksisiteyle ilişkili olmadığı bulunmuştur (7). HD-MTX kullanımında ilaç düzeyi takibi, idrar alkalinizasyonu, kalsiyum folinat kullanımı MTX toksisitesini önlemek için standart yaklaşımlardır.

6-MP kullanımı esnasında persistan karaciğer enzim yüksekliği varlığında tiyopurin metiltransferaz aktivitesinin değerlendirilmesi önerilir (3). Son zamanlarda *NUDT15* gen polimorfizminin de 6-MP metabolizması ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar dikkati çekmektedir. Güncel bir metaanalize göre *NUDT15* c.415C>T polimorfizmi olan bireylerde 6-MP ilişkili lökopeni ve nötropeni sıklığının arttığı, ancak hepatotoksisiteyle ilişkili olmadığı öngörülmüştür (8).

Allopurinol, 6-MP metabolizmasını değiştirerek çalışır. Bu ilaç, ALL idame tedavisi esnasında 6-MP'nin yan etkilerini azaltırken, terapötik mutlak nötrofil sayısının sağlanmasında etkili olabilir (9-11). Bu konuda güncel çalışmalar mevcut olup daha çok veriye ihtiyaç vardır.

Akut pankreatit

Akut pankreatit ALL tedavisinde önemli bir komplikasyondur. İnsidansı %7-18, mortalitesi %2-5'tir (12). Sıklıkla indüksiyon döneminde L-asparajinaz kullanımı ile ilişkilidir (3). Akut pankreatit her çeşit asparajinaz kullanımı sonrasında gelişebilir (13).

Yakın zamanda yapılan geniş popülasyonlu bir çalışmada SCCLG-ALL-2016 protokolü ile tedavi edilen 1063 pediatrik ALL hastasının verileri incelendiğinde, bu hastaların 35'inde asparaginazla ilişkili pankreatit geliştiği görülmüştür (13). Akut pankreatitin, peg-asparajinazın ikinci kullanımından sonra daha sık geliştiği, yaşın akut pankreatit gelişimini etkileyen bir risk faktörü olduğu ve rekürren akut pankreatitin ALL nüksü ile ilişkisi olmadığı tespit edilmiştir (14).

Hiperlipidemi ALL tedavisi sırasında yaygın olarak görülür. Bir metaanalizde pediatrik ALL vakalarında yaş (>10 yıl), asparaginaz ve glukokortikoid tedavisinin hiperlipidemi gelişimi ile ilişkili olduğu; hipertrigliseridemi, osteonekroz riskini artırmakla birlikte, pankreatit veya tromboz gelişimi ile ilişkili olmadığı gösterilmiştir (15).

Ponte di Legno Toksisite Çalışma Grubu verilerine göre ALL tedavisi esnasında akut pankreatit geçiren 465 çocuk hastanın %8'inde mekanik ventilasyon ihtiyacı, %26'sında psödokist gelişimi, %21'inde akut insülin ihtiyacı ve %2'sinde ve ölüm (%2) bildirilmiştir (16). Bu çalışmanın sonuçlarına göre yaş arttıkça komplikasyon riski artmaktadır. (komplikasyonsuz hastalarda ortalama yaş 6.1 iken, komplikasyonlu hastalarda 10.5 yıl; $P < 0.0001$) (16).

Tedavisi ilişkili pankreatit riskini değerlendiren genetik belirteçler incelendiği bir çalışmada, CFTR, ASNS ve ABAT genlerinde değişiklikler saptanmıştır. Özellikle CFTR genindeki V470M varyantı, pankreatit riski ile ilişkili saptanmıştır (17).

Kaynaklar

1. Gutierrez A, Silverman LB. Acute Lymphoblastic Leukemia. In: Orkin HS, Fisher DE, Ginsburg D, Look T, Lux SE, Nathan DG, editors. Nathan and Oski's Hematology and Oncology of Infancy and Childhood. Philadelphia, Elsevier, 2015: 1527-1554
2. Carroll WL, BhatlaT. Acute Lymphoblastic leukemia. In: Lanzkowsky P, Lipton JM, Fish JD, editors. Manual of Pediatric Hematology and Oncology. London: Elsevier, 2016: 367-389
3. Devarapalli UV, Sarma MS, Mathiyazhagan G. Gut and liver involvement in pediatric hematolymphoid malignancies. World J Gastrointest Oncol. 2022 Mar 15;14(3):587-606. doi: 10.4251/wjgo.v14.i3.587. PMID: 35321282
4. Altınel E, Yarali N, Isık P, Bay A, Kara A, Tunc B. Typhlitis in acute childhood leukemia. Med Princ Pract. 2012;21(1):36-9. doi: 10.1159/000331587.
5. Rodrigues FG, Dasilva G, Wexner SD. Neutropenic enterocolitis. World J Gastroenterol. 2017 Jan 7;23(1):42-47. doi: 10.3748/wjg.v23.i1.42. PMID: 28104979
6. Alioglu B, Avci Z, Ozcay F, Arda S, Ozbek N. Neutropenic enterocolitis in children with acute leukemia or aplastic anemia. Int J Hematol. 2007 Nov;86(4):364-8.
7. Zhou Y, He H, Ding L, Wang T, Liu X, Zhang M, Zhang A, Fu J. Effects of gene polymorphisms on delayed MTX clearance, toxicity, and metabolomic changes after HD-MTX treatment in children with acute lymphoblastic leukemia. Eur J Pediatr. 2024 Feb;183(2):581-590.
8. Du S, Huang X, He X, Mao M, Chen M, Zhang R, Shao H, Lv Z, Liu X, Chuan J. Association of NUDT15 gene polymorphism with adverse reaction, treatment efficacy, and dose of 6-mercaptopurine in patients with acute lymphoblastic leukemia: a systematic review and meta-analysis. Haematologica. 2024 Apr 1;109(4):1053-1068
9. Barone T, Dandekar S, McKeone D, Mulieri K. Assessment on the use of allopurinol to improve safety and efficacy of mercaptopurine in pediatric patients with Acute Lymphoblastic Leukemia and Lymphoma during maintenance therapy. Cancer Rep (Hoboken). 2024 Feb;7(2):e1987
10. Källström J, Niinimäki R, Fredlund J, Vogt H, Korhonen L, Castor A, Palle J, Harila A, Borssén M, Abrahamsson J, Ek T. Effects of allopurinol on 6-mercaptopurine metabolism in unselected patients with pediatric acute lymphoblastic leukemia: a prospective phase II study. Haematologica. 2024 Feb 15.
11. Lines M, Kemper RM, Wallace J, Alexander T, Echols C, Garner LM, Kaplan JB, Thompson P, Crona DJ, Phillips K. Use of allopurinol to manage skewed 6-mercaptopurine metabolism in pediatric maintenance acute lymphoblastic leukemia treatment. Eur J Haematol. 2024 Jul 11
12. Stefanović M, Jazbec J, Lindgren F, Bulajić M, Löhr M. Acute pancreatitis as a complication of childhood cancer treatment. Cancer Med. 2016 May;5(5):827-36.
13. Stefanović M, Jazbec J, Lindgren F, Bulajić M, Löhr M. Acute pancreatitis as a complication of childhood cancer treatment. Cancer Med. 2016 May;5(5):827-36. doi: 10.1002/cam4.649
14. Wang J, Jia WG, Yang LH, Kuang WY, Huang LB, Chen HQ, Wang LN, Zhou DH, Liao N. Clinical summary of pediatric acute lymphoblastic leukemia patients complicated with asparaginase-associated pancreatitis in SCCLG-ALL-2016 protocol. Hematology. 2023 Dec;28(1):2171723.
15. Laumann RD, Pedersen LL, Andrés-Jensen L, Mølgaard C, Schmiegelow K, Frandsen TL, Als-Nielsen B. Hyperlipidemia in children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia: A systematic review and meta-analysis. Pediatr Blood Cancer. 2023 Dec;70(12):e30683.
16. Wolthers BO, Frandsen TL, Baruchel A, Attarbaschi A, Barzilai S, Colombini A, Escherich G, Grell K, Inaba H, Kovacs G, Liang DC, Mateos M, Mondelaers V, Möricke A, Ociepa T, Samarasinghe S, Silverman LB, van der Sluis IM, Stanulla M, Vrooman LM, Yano M, Zapotocka E, Schmiegelow K; Ponte di Legno Toxicity Working Group. Asparaginase-associated pancreatitis in childhood acute lymphoblastic leukaemia: an observational Ponte di Legno Toxicity Working Group study. Lancet Oncol. 2017 Sep;18(9):1238-1248.
17. Grimes AC, Chen Y, Bansal H, Aguilar C, Perez Prado L, Quezada G, Estrada J, Tomlinson GE. Genetic markers for treatment-related pancreatitis in a cohort of Hispanic children with acute lymphoblastic leukemia. Support Care Cancer. 2021 Feb;29(2):725-731.

Katater İlişkili Komplikasyonlar

Dr. Nilgün EROĞLU
Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Ankara

Santral venöz kateterler; kemoterapi, total parenteral nütrisyon ve kan ürünü verilmesi, kan örneklemesi yapılması, aferez işlemleri ve hemodiyaliz işlemleri için; hızlı ve sürekli bir damar yolu imkanı sağlamaktadır.

Santral Venöz Erişimde Kullanılan Kateterler

Kullanım süresine göre kısa ve uzun süreli olarak ikiye, kateter tipine göre ise tünelsiz SVK, tünelli SVK (Hickman, Broviac, Groshong, Quinton), tamamen implante edilmiş (port) kateter olarak üç gruba ayrılabilir. Katater takılma sırasında absolü nötrofil sayısının 500 K/µl'nin altında olması, katater komplikasyon oranını 1,92 kat artırırken; Cher ve arkadaşları, özellikle akut myeloblastik lösemide, kateter yerleştirilmesinden sonra uzamış nötropeninin erken kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonunu artırdığını bildirmiştir (1, 2). Erken (tedaviden önce veya tedavi gününde) ve geç (15. günden sonra) katater yerleştirme zamanlamasında, enfeksiyon oranları açısından fark saptanmaması nedeni ile tanı veya erken indüksiyon tedavisi sırasında kataterlerin güvenli bir şekilde yerleştirilebileceği, böylece kemoterapinin konforlu bir şekilde uygulanabileceği ve ağrılı kan örneklemelerinin azaltılabileceğini düşündürmektedir (3). Genellikle SVK'ler; internal juguler, eksternal juguler, subklavyen ve daha az sıklıkla femoral venlerden yerleştirilmektedir. Sağ internal juguler venöz giriş, kateterin damar duvarına temas etmeden kalbe direkt ulaşmasını sağladığı için semptomatik stenoz ve trombüs gelişme olasılığı daha düşüktür. Femoral bölge yüksek oranda mikroorganizma kolonizasyonu olması nedeniyle enfeksiyon açısından en risklidir.

Santral Venöz Kateter İlişkili Komplikasyonlar

Santral venöz kateter komplikasyonları gelişim zamanına göre erken ve geç komplikasyonlar olarak temel iki ana başlık altında incelenebilir. Tablo 1'de SVK komplikasyonları yer almaktadır.

Tablo 1. Katater İlişkili Komplikasyonlar

Erken Komplikasyonlar	Uzun Dönem Komplikasyonlar
Pulmoner Yaralanmalar Pnömotoraks Pnömoperikardiyum Hemotoraks	***Enfeksiyonlar*** Katater Kolonizasyonu Flebit Kateter Çıkış Yeri Enfeksiyonu Tünel Enfeksiyonu Cep Enfeksiyonu Kateter İlişkili Kan Dolaşımı Enfeksiyonu
Arteriyel Ponksiyon/Arter yaralanmaları	Katater Fraktür
Kanama ve Hematom	Tromboz
Aritmiler	Kateter Disfonksiyonu
Perikardiyal Tamponad	Kateter Rüptürü
Kalp ve Büyük Damar Yaralanmaları	Kateter Göçü
Sinir Yaralanmaları	Kateter Embolizasyonu
Hava Embolisi	Ekstravazasyon
Katater Malpozisyonu	

Erken Komplikasyonlar

Kateter yerleştirme işlemi sırasındaki tekniğe veya anatomik komşuluğu olan organların yaralanmasına bağlı olarak görülen komplikasyonlardır. Bunlar arasında pulmoner yaralanmalar, arteriyel ponksiyon ve arter yaralanmaları, kanama ve hematom, aritmiler, hava embolisi, kalp ve büyük damar yaralanmaları, sinir yaralanmaları, kateter malpozisyonu bulunur.

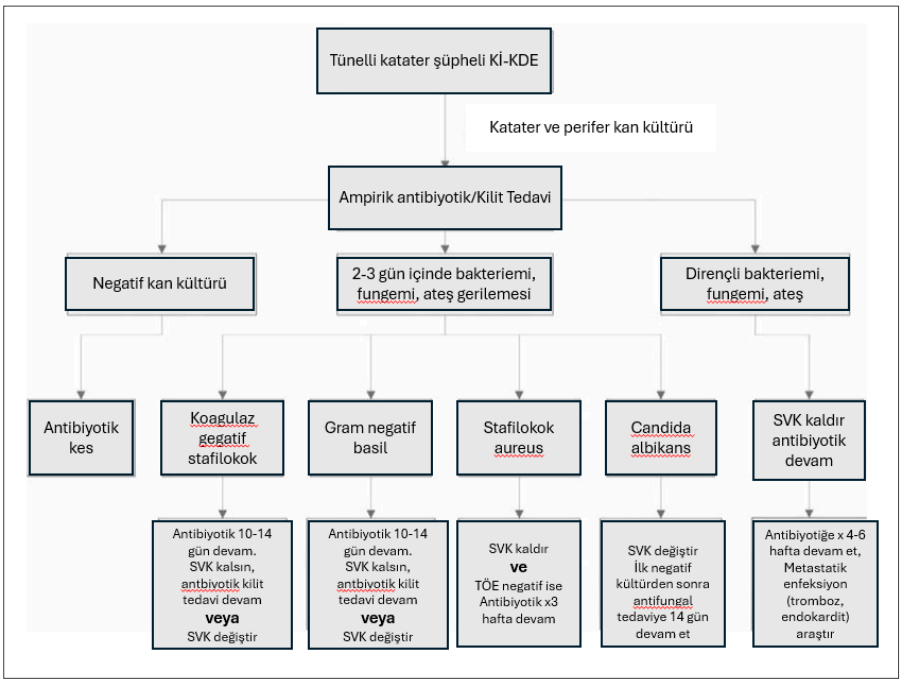
Geç Komplikasyonlar

Kateter kullanımı sırasında (çoğunlukla gereksiz veya yanlış kullanımı sonucu) gelişen komplikasyonlardır. Kateter yerleştirildikten haftalar veya aylar sonra ortaya çıkabilirler. Bunlar arasında enfeksiyonlar, tromboz ve mekanik komplikasyonlar yer almaktadır.

Enfeksiyonlar

Kateter Enfeksiyonlarında Patogenez ve Risk Faktörleri

Kateter enfeksiyonları; konak, yabancı bir cisim olan katater ve patojen mikroorganizma arasındaki etkileşimlerin sonucu oluşur. Konak ile katater arasındaki etkileşim sonucu inflamasyon meydana gelir. İnflamasyon bölgesine gelen makrofajlardan hidrolaz, tümör nekroz faktör, komplemanlar, interlökinler, prostaglandinler, plazminojen aktivatörü, koagülasyon faktörleri salgılanır. Bu etkileşimde; kateterin tipi (kateter yüzeyinin fiziksel özellikleri; yüzey düzensizlikleri), uygulama yeri, hidrofobisite ve "slime" yapımı gibi bakteri özellikleri önemli olduğu gibi konağın genel durumu da (altta yatan hastalık, bağışıklık baskılanması) önemlidir. Kateter yüzeyleri konak kaynaklı immünglobulinlerle birlikte fibronektin, fibrin ve kollajen gibi plazma ve matriks proteinleri başta olmak üzere çeşitli proteinlerden oluşan bir biyomateryal ile kaplanır. Özellikle deri florasından bulaşan bakteriler veya kan yoluyla vücudun başka yerinden gelen bakteriler bu biyomateryale yapışınca biyofilm oluşması için gerekli zemin hazırlanmış olur ve enfeksiyon başlar. Kateterin yapıldığı materyal, enfeksiyon gelişimini etkileyebilmektedir. Politetrafluroetilen (teflon) ve poliüretan kateterler; polivinil klorid veya polietilen olanlara göre daha az enfeksiyonla ilişkilidir. Lümen sayısının artışı enfeksiyon oranında artış ile doğru orantılıdır. Yapılan



Şekil 1. Tünelli kataterlerde katater ilişkili kan dolaşımı enfeksiyon (Kİ-KDE)'larına yaklaşım (12). TÖE: Transözofageal ekokardiyografi, SVK: Santral venöz katater

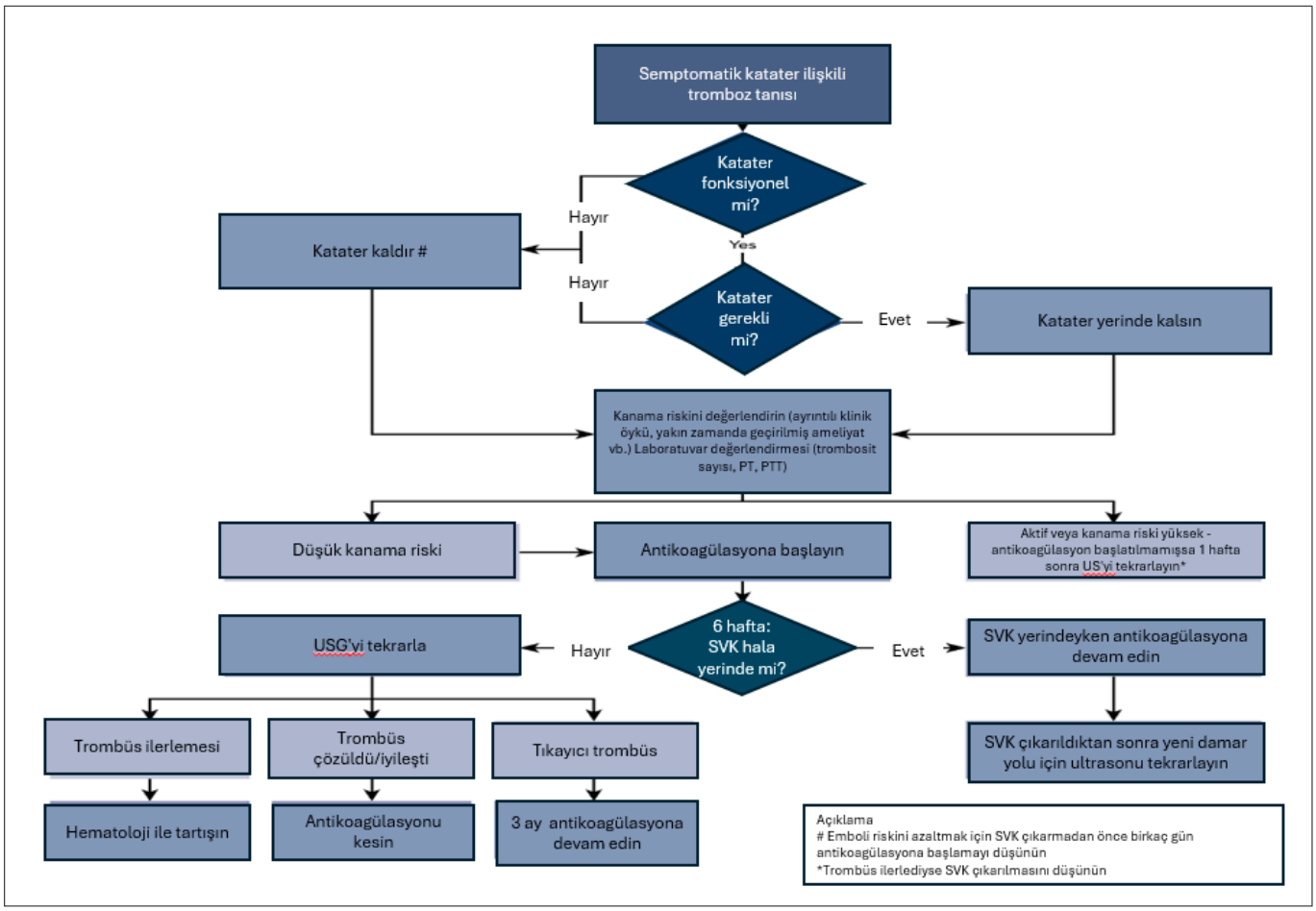
çok sayıda çalışmada tünelli ve tünelsiz kateterlerin enfeksiyon oranları karşılaştırıldığında, tünelli kateterlerin enfeksiyon oranları daha düşük bulunmuştur (4). Farklı mikroorganizma türlerinde katater ilişkili kan dolaşımı enfeksiyon (Kİ-KDE)'larına yaklaşım şekil 1'de özetlendi.

Tromboz

Santral venöz kateterin yerleştirilmesi lokal venöz hasara neden olur. Kanserli hücrelerden direkt doku faktörü salgılanır ve FVII'yi uyararak aktif FXa ile koagülasyon kaskadını uyarır. Ayrıca kanser hücreleri yüzeylerinde prokoagülan maddeleri bulundurabilir ve bu maddeler de direk FX'nun aktifleşmesini sağlar. Bu şekilde aktif FXa vasküler endotelde mikrotrombüslerin oluşumuna neden olur (5). Lösemi hastası çocuklarda tromboz gelişimi için birden fazla risk faktörü bulunmaktadır. Bunlar arasında kanser türünün protrombotik yapısı ve hiperkoagülable blast hücrelerinin varlığı ile L-asparaginaz kemoterapisi ve steroid tedavisi yer almaktadır (6). Çocuklarda kalıtsal trombofili için test yapılması genel olarak tartışmalıdır ancak çalışmalara göre trombozu saptanan pediatrik kanser hastalarında trombofili testi önerilmez (7). CHEST 2012 pediatri kılavuzu, SVK'li pediatrik hastalarda düşük molekül ağırlıklı Heparin (DMAH) veya Unfraksiyone Heparin (UFH) ile tedavinin ardından DMAH'i önermektedir (8).

Antikoagülan tedavi ile kateterin tekrar açılması sağlanamayan vakalarda trombolitik ajanlar verilebilir. Ürokinaz, streptokinaz ve rekombinant doku plazminojen aktivatörü (R-TPA) tıkalı kateterlerin açılmasında kullanılmaktadır. Pediatride en çok kullanılan ilaç rekombinant doku plazminojen aktivatörü (rtPA) olan alteplazdır. Alteplazın yarı ömrü kısadır (3-5 dakika) ve sistemik olarak veya tromboz bölgesine uygulanabilir. Sistemik tromboliz için rtPA'nın dozaj rejimleri büyük ölçüde değişir. Genel olarak, 6 ile 72 saat boyunca "düşük doz" infüzyonları (0,01-0,06 mg/kg/saat) veya 2 ile 6 saat boyunca "yüksek doz" infüzyonu (0,1-0,6 mg/kg/saat) önerilir. Sistemik tromboliz sırasında adjuvan UFH kullanımı da değişir. Tromboliz için "terapötik aralık" olmasa da, kanama ve trombolitik yanıt riskini değerlendirmek için sistemik tromboliz sırasında her 6 ile 12 saatte bir laboratuvar takibi (tam kan sayımı, protrombin zamanı, kısmi tromboplastin zamanı, fibrinojen, D-dimer) önerilir. Yenidoğanlarda, intrakraniyal kanamayı değerlendirmek için başlangıç ve takip transfontonel ultrason yapılmalıdır. Hastalar, yoğun bakım ünitesinde klinik iyileşme ve kanama açısından yakından izlenmelidir (6).

Pediatrik hastalarda standart antikoagülan tedavinin, rivaroksaban ile karşılaştırıldı-



Şekil 2. Yenidoğanlarda ve çocuklarda akut santral venöz katater (SVK) ile ilişkili trombozun yönetimi (13). PT, protrombin zamanı; PTT, kısmi tromboplastin zamanı; USG, ultrason

ğı bir çalışmada; 5-9 günlük UFH, DMAH veya fondaparinux ile antikoagülasyonun tamamlanmasının ardından katater ilişkili trombozlarda rivaroksaban tedavisi (günde bir kez (≥30 kg vücut ağırlıkları için), günde iki kez (12-<30 kg vücut ağırlıkları için) veya <12 kg vücut ağırlıkları için günde üç kez verilen vücut ağırlığına göre ayarlanmış 20 mg eşdeğer doz) uygulanmıştır. Standart tedaviye benzer şekilde rivaroksaban; tekrarlayan venöz tromboembolizmde ve klinik olarak ilgili kanama riskinin düşük olmasıyla, tekrarlanan görüntülemelerde standart tedaviye kıyasla trombüste daha fazla azalmayla sonuçlanmıştır (9). Çocuklarda katater ilişkili arteriyal trombozlar için CHEST Kılavuzları, 5-7 gün boyunca UFH veya DMAH kullanılmasını, tromboliz veya cerrahi trombektomi önermektedir (8). Pediatrik kanser hastalarında DMAH dahil tromboprofilaksi kullanımı, çocuklarda tromboemboli insidansı çok düşük olduğundan rutin uygulama değildir. Santral venöz katater ile ilişkili trombozun yönetimi şekil 2'de yer almaktadır.

Katater Komplikasyonlarından Korunma

Eritrosit süspansiyonları gibi hipertonik sıvılar verildikten sonra kateterlerin yıkanması, kontrastlı radyolojik görüntüleme sırasında kateterin kullanılmaması, kateter disfonksiyonunun erken teşhisi ve kateter çıkarılıncaya kadar her 2 ayda bir düzenli yıkama yapılması konplikasyonları azaltabilir (1). Profilaktik antibiyotik kullanımına ilişkin çoğu çalışma, bu stratejinin kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonlarının oranında azalma ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Ancak antibiyotiklerin bu şekilde kullanılması, antibiyotik dirençli organizmaların ortaya çıkmasını teşvik edeceği endişesi nedeniyle önerilmemektedir.

Santal Venöz Kateter Çıkarılması

Amerika Bulaşıcı Hastalıklar Derneği (IDSA) 2009 önerilerinde, uzun süreli kateterler: şiddetli sepsis; süpüratif tromboflebit; endokardit; enfekte edici mikropların duyarlı olduğu 72 saatlik antimikrobiyal tedaviye rağmen devam eden kan dolaşımı enfeksiyonu; veya S. aureus, P. aeruginosa, mantar veya mikobakterilerden kaynaklanan enfeksiyonlar ile birlikte ise kataterin çıkarılmasını önermektedir (A-II). Kısa süreli kateter ile ilişkili sistemik enfeksiyon durumunda, gram negatif basil, S. aureus, enterokok, mantar ve mikobakteri üremesi saptanması durumda katater çıkarılmalıdır (A-II). Eğer kateter hasta için çok gerekliyse, sistemik antibiyoterapi ile birlikte antibiyotik kilit kapama tedavisi yapılabilir. Etanol kilit tedavisi (EKT)'nin pediatrik hastalarda kullanımı tartışmalıdır. Trombolitik ajanlar SVK tıkanıklığı önlenmesinde bir seçenek olabilirken, EKT bazı çalışmalarda önerilmemiş (10) ancak farklı çalışmalarda pediatrik yoğun bakım ünitelerinde kateter kurtarma ve profilaksi için poliüretan kateterlerde 30 dakikadan 2 saate kadar değişen bekleme sürelerinin güvenli olduğu bildirilmiştir (11).

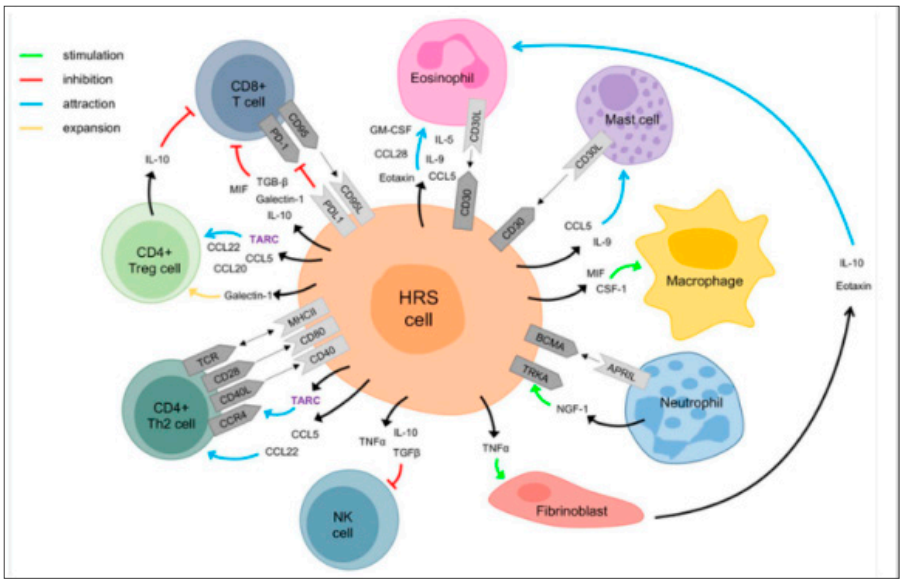
Kaynaklar

1. Evim MS, Yörük G, Güler S, Parlak A, Çelik F, Çelebi S, et al. The Evaluation of Central Venous Catheter-related Complications in Pediatric Acute Leukemia Patients: Single Center Experience. Journal of pediatric hematology/oncology. 2023;45(1):e92-e6.
2. Cher WQ, Lee V, Wang R, Cheah S-M, Lee YT, Saffari SE, et al. Postoperative rather than preoperative neutropenia is associated with early catheter-related bloodstream infections in newly diagnosed pediatric cancer patients. The Pediatric Infectious Disease Journal. 2022;41(2):133-9.
3. Ataseven E, Yilmaz S, Tüfekçi Ö, Ören H. Timing of Central Venous Line Insertion During Induction in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia. Journal of pediatric hematology/oncology. 2023;45(1):25-8.
4. Böll B, Schalk E, Buchheidt D, Hasenkamp J, Kiehl M, Kiderlen TR, et al. Central venous catheter–related infections in hematology and oncology: 2020 updated guidelines on diagnosis, management, and prevention by the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO). Annals of hematology. 2021;100:239-59.
5. GÜNEŞ AM. Çocukluk Çağında Malignite ve Tromboz. Turkiye Klinikleri Pediatric Hematology and Oncology-Special Topics. 2020;1(3):40-3.
6. Jaffray J, Witmer C, O'Brien SH, Diaz R, Ji L, Krava E, et al. Peripherally inserted central catheters lead to a high risk of venous thromboembolism in children. Blood, The Journal of the American Society of Hematology. 2020;135(3):220-6.
7. Hansen RS, Nybo M, Hvas A-M, editors. Venous thromboembolism in pediatric cancer patients with central venous catheter—a systematic review and meta-analysis. Seminars in Thrombosis and Hemostasis; 2021: Thieme Medical Publishers, Inc.
8. Monagle P, Chan AK, Goldenberg NA, Ichord RN, Journeycake JM, Nowak-Göttl U, et al. Antithrombotic therapy in neonates and children: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012;141(2):e737S-e801S.
9. Male C, Lensing AW, Palumbo JS, Kumar R, Nurmeev I, Hege K, et al. Rivaroxaban compared with standard anticoagulants for the treatment of acute venous thromboembolism in children: a randomised, controlled, phase 3 trial. The Lancet Haematology. 2020;7(1):e18-e27.
10. Takashima M, Ezure Y, Furuya-Kanamori L, Wolf J, Dufficy M, Gibson V, et al. Pediatric central venous access device lock solutions: A network meta-analysis. Pediatrics. 2024;153(2):e2023063264.
11. Weber MD, Woods-Hill C, Resendiz K, Nelson E, Ryan M, Brennan L, et al. Safety and Efficacy of Ethanol for Catheter Salvage and Central Line-Associated Bloodstream Infection Prophylaxis in Polyurethane Catheters in the PICU. Pediatric Critical Care Medicine. 2024;25(5):e232-e8.
12. Mermel LA, Allon M, Bouza E, Craven DE, Flynn P, O'Grady NP, et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clinical infectious diseases. 2009;49(1):1-45.
13. Witmer C, Raffini L. Treatment of venous thromboembolism in pediatric patients. Blood, The Journal of the American Society of Hematology. 2020;135(5):335-43.

Birinci Basamak Tedavide Monoklonal Antikor Kullanırım

Dr. Nurhilal BÜYÜKKURT
Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Adana

Klasik Hodgkin lenfoma (HL) sıklıkla germinal merkezli B hücrelerinden köken alan lenfoid dokunun malin bir hastalığıdır. Kendine özgü bir hücresel yapısı ve immünotipik özellikleri olan Hodgkin Reed-Sternberg (HRS) hücrelerinin varlığı ile karakterizedir[1]. Hastalığın ana karakter hücreleri olan HRS hücrelerinin kendileri için hücreler arası iletişim mekanizmalarının hemen hepsini kullanarak oluşturduğu güvenli limanları tümör mikroçevresi oldukça karmaşık bir yapıya sahiptir. Bu yapının hücreler arası iletişim ağında kullanılan sitokinler, kemokinler ve hücre yüzey antijenlerinin zaman içindeki keşifleri HL tedavisinde de konvansiyonel kemoterapi ajanları dışında yeni monoklonal antikorla tedavi seçeneği oluşturmuştur (Şekil 1)



Şekil 1. Hodgkin Reed-Sternberg (HRS) hücreleri ile tümör mikro çevresi arasındaki etkileşimler (doğrudan hücresel etkileşimler ve çözünür aracılar aracılığıyla).

Mevcut standart protokoller ile tedavi edilen Hodgkin lenfoma (HL) hastalarının uzun vadeli sağ kalımı mükemmeldir. Erken evre hastalıkta kombine tedavi rejimleri (ABVD+ radyoterapi) ve ileri evre HL'de PET/BT ile değerlendirilen erken metabolik yanıta göre tedavi yoğunluğu adaptasyonu, risk gruplarının oluşturulması ve tedavi kararı almanın temel taşları olmuş, tedaviyle ilişkili komplikasyonları en aza indirirken etkinliği korumuştur. Bununla birlikte, ihmal edilemeyecek sayıda hastada, birinci basamak tedaviden sonra primer dirençli veya nüks hastalık görülmektedir. Yeni immünoterapötik ajanlar, Brentuximab Vedotin (BV) ve immün kontrol noktası inhibitörleri (CPI), son çığır açan çalışmalarda relaps/refrakter hasta gruplarında çok etkileyici sonuçlar göstermiştir. Birkaç faz 2 tek kollu çalışma, bu ajanların birinci basamakta eklenmesinin, sitotoksik ilaçlara maruziyeti azaltarak uzun vadeli hastalık kontrolünü daha da iyileştirebileceği verilerini saptadıktan sonra bu verileri destekleyen faz 3 çalışmalar ile süreç devam etmiştir. Yayın-

lanan ilk randomize faz 3 çalışma, tedavi edilmemiş ileri evre (evre III ve IV) HL'da BV-AVD'yi (Bleomisin BV ile değiştirilir) standart ABVD ile bire bir randomizasyonla karşılaştıran ECHELON-1'dir[2]. ECHELON-1 çalışması, BV-AVD' nin hem uzun vadeli hastalık kontrolü hem de genel sağ kalım açısından güvenli ve daha etkili olduğunu kanıtlamıştır.

İleri Evre Klasik Hodgkin Lenfoma'nın Birinci Basamak Tedavisinde Yeni İlaçları Dahil Eden Randomize Çalışmalar

BV-AVD Kombinasyonu: Brentuximab Vedotin'in ABVD'ye Dahil Edilmesi

Brentuximab vedotinin standart ABVD ile kombinasyonunun değerlendirildiği faz 2 çalışmasından [3] elde edilen maksimum tolere edilebilen dozu 1,2 mg/kg olarak belirlenip, ek pulmoner toksisite gelişimi ile erken toksik ölümler gelişimi sebebiyle protokolden bleomisin çıkarılarak ECHOLON-1 randomize faz 3 çalışması yapıldı. Çalışmada ileri evre (Ann Arbor evre III/IV) HL hastalarında BV-ADV& ABVD karşılaştırıldı [2]. ECHELON-1, bağımsız inceleme komtesine (IRC) göre 2 yıllık modifiyePFS oranı BV-AVD için %82,1 iken standart (ABVD) kolunda %77,2, bu da 0,77'lik bir tehlike oranına (HR) karşılık gelmektedir (p = 0,03), ile BV-AVD rejiminin üstünlüğüne ilişkin birincil son noktasını karşılamıştır. BV-AVD, bu çalışma ile FDA tarafından evre III/IV cHL'nin birinci basamak tedavisi için onay almıştır. Önceden belirlenmiş bir dizi risk faktörüne göre yapılan bir alt grup analizi, mPFS faydasının evre IV, >1 ekstranodal bölge, yüksek uluslararası prognostik skor (IPS) vb. olan hastalarla sınırlı olduğunu ortaya koydu. Sonuç olarak, Avrupa İlaç Ajansı (EMA) ve diğer ulusal ilaç ajansları, ileri cHL'nin birinci basamak tedavisinde BV'ye yalnızca evre IV hastalar için onay verdi. Yakın zamanda yayınlanan ECHELON-1 6 yılı aşan takip sonrası standart PFS değerlendirmesine göre, 6 yıllık PFS oranı BV-AVD ve ABVD için %82,3'e karşı %74,5 idi ve bu da 0,68'lik bir HR'ye (95% CI 0,53–0,86) karşılık geldiği görüldü. Daha da önemlisi, 6 yıllık OS oranı %93,9'a karşı %89,4'tü ve bu da ölüm riskinde istatistiksel olarak anlamlı %41'lik bir azalmaya denk geliyordu (HR 0,59; p = 0,009) [4]. Bu nedenle, ECHELON-1, ABVD'ye kıyasla yeni bir birinci basamak tedavi rejimi için istatistiksel olarak anlamlı üstün OS gösteren ilk ve benzersiz faz 3 randomize çalışma; bu sonuçlar, escBEACOPP çalışmalarıyla bile elde edilememişti [5]. Ancak, PFS'den farklı olarak, OS faydası yine yalnızca evre IV hastalığı olan hastalarla sınırlı olduğu görüldü. ECHELON-1'in etkinlik ve toksisite sonuçları ve alt grup analizi Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1. ECHELON-1 ve SWOG S1826 denemelerinin ilk ve güncellenmiş etkililik sonuçlarının özeti.

Patients' Characteristics and Key Outcome and Toxicity Measures	ECHELON-1		SWOG S1826	
	ABVD	BV-AVD	BV-AVD	N-AVD
Patients (N) and patient characteristics [42,44,45]	670	664	487	489
Age (median (range))	37 (18–83)	35 (18–82)	26 (12–81)	27 (12–83)
Stage IV (%)	63	64	65	62
IPS 4–7 (%)	26	25	32	32
Outcome measures [42–45]				
All patients				
1-year PFS (%) *	81.4	88.6	86 [m]	94 [m]
2-year mPFS per IRC (%) (primary endpoint) [42]	77.2 [a]	82.1 [a]	ND	ND
6-year PFS per INV (%) [43]	74.5 [b]	82.3 [b]	NYA	NYA
6-year OS (%) [43]	89.4 [c]	93.9 [c]	NYA	NYA
Stage IV or III subgroup				
2-year mPFS per IRC, Stage IV (%) [42]	74.9 [d]	82.0 [d]	ND	ND
6-year PFS per INV, stage III (%) [43]	NR [e]	NR [e]	NYA	NYA
6-year PFS per INV, stage IV (%) [43]	NR [f]	NR [f]	NYA	NYA
6-year OS, stage III (%) [43]	NR [g]	NR [g]	NYA	NYA
6-year OS, stage IV (%) [43]	NR [h]	NR [h]	NYA	NYA
Interim PET negative status [44]	n = 578	n = 588		
5-year PFS per INV, all patients (%)	78.9 [i]	84.9 [i]	NYA	NYA
5-year PFS per INV, <60 years old (%)	81.5 [j]	86.6 [j]	NYA	NYA
Interim PET positive status [44]	n = 58	n = 47		
5-year PFS per INV, all patients (%)	45.9 [k]	60.6 [k]	NYA	NYA
5-year PFS per INV, <60 years old (%)	49.3 [l]	63.1 [l]	NYA	NYA

Brentuximab Vedotin ve Kontrol Noktası İnhibitörleri ile Yeni Kombinasyonlar:

BV-AVD ile elde edilen sonuçlar birinci basamakta monoklonal antikorlarla farklı kombinasyonların değerlendirilme çalışmalarının önünü açtı.

Araştırmacılar tarafından ECHELON-1'de değerlendirilen 6 yıllık PFS, BVAVD ile %82,3 iken ve escBEACOPP için uygun olan <60 yaş hastalar için %84,4'tü (ABVD ile %77,1'e karşı) [4]. Bu rakam PET ile uyarlanmış escBEACOPP yaklaşımlarıyla elde edilen %86-90'a yaklaşsa da [6,7,8] yine de biraz daha düşük görünüyordu. Alman Hodgkin Lenfoma Çalışma Grubu(GGSG), escBEACOPP toksisite profiline göre BV ile kombinasyon protokolü olarak BreCAPP ve BreCADD rejimlerini oluşturarak randomize faz 2 çalışmasında karşılaştırdı [9]. Etkinlik her iki rejimde de benzerdi, ancak BreCADD daha elverişli toksisite profili nedeniyle ileri faz çalışması için seçildi. GHSG'nin HD21 randomize çalışması, her iki grupta sırasıyla 732 ve 738 hastayı içeren, iPET sonuçlarına göre dört veya altı kür verilenorijinal escBEACOPP rejimini BreCADD ile karşılaştırmıştır. Birincil sonlanım noktaları PFS'nin daha düşük olmaması (non-inferiority) ve tedaviyle ilişkili morbiditenin (TRMB) azaltılmasıydı. Kırk aylık takipte ara etkililik analizinden elde edilen sonuçlara göre 1 yıllık erken PFS olayları BreCADD kolunda belirgin şekilde azaldı (%2,2'ye karşı %5,0) ve 3 yıllık PFS BreCADD ve BEACOPP grupları için sırasıyla %94,9'a karşı %92,3 sonuçlarıyla etkileyici idi. Üç yıllık OS her iki kol için de %98,5 idi [10]. Genel olarak, BreCADD rejimi yeni teşhis konmuş ileri cHL'li hastalarda BEACOPP'a kıyasla önemli ve klinik açıdan önemli bir TRMB azalması ve PFS açısından olağanüstü bir etkililik sundu.

Kontrol Noktası inhibitörleri (CPI) ile AVD kombinasyon çalışmaları BV-AVD' nin ötesine geçmenin yolunu açmış oldu. S1826 SWOG çalışmasının sonuçları daha da kışkırtıcı ve devrim niteliğindeydi. SWOG S1826, evre III/IV olarak tanımlanan ileri evre cHL'li 994 hastayı içeriyordu ve bu hastalar BV-AVD veya N-AVD kombinasyonu (nivolumab-AVD) almak üzere randomize edilmişti. Dikkat çekici olan, çalışmada üst yaş sınırının olmaması ve 12 yaş ve üstü çocukları ve ergenleri ve %1,5 oranında iyi kontrol edilmiş HIV pozitif vakaları içermesi

ancak interstisyel akciğer hastalığı ve/veya pnömoniti olan ve daha da önemlisi aktif otoimmün hastalığı olan hastaları hariç tutmasıdır. Dolayısıyla hastaların yaklaşık %25'i 18 yaşından küçük ve yaklaşık %10'u 60 yaşından büyüktü; dolayısıyla bu hastalar herhangi bir doz yoğun (örn. BEACOPP vb.) protokol çalışmalarına dahil edilemeyecek hastalardı. İki grup arasındaki 1 yıllık PFS farkı dikkat çekiciydi: N-AVD ile tedavi edilen hastalar için %94 ve BV-AVD alan hastalar için %86 [11]. ECHELON-1çalışmasına kıyasla güvenlik ve etkililik sonuçlarının bir özeti Tablo 1'de sunulmuştur. 3 yılda bile, OS BV ve nivolumab kollarında ~%97 ve ~%99'dur ve 11'e karşı 4 ölüm görüldü. Toksik ölümler N-AVD kolunda minimal ve açıkça <%1'di.

Erken Evre Klasik Hodgkin Lenfoma'nın Birinci Basamak Tedavisinde Brentuximab Vedotin

BV'nin lokalize evre HL tedavisine dahil edilmesinin gerekçesi, RT'nin önemli uzun vadeli toksisitesinin ve bleomisinin pulmoner toksisitesinin ortadan kaldırılması ve aynı zamanda sağkalımın korunması ve hatta iyileştirilmesi idi. Bu çalışmaların temel özellikleri ve sonuçları Tablo 2'de özetlenmiştir. Genel olarak, yapılan bu çalışmaların artıları ve eksileri ile birlikte, lokalize HL'de BV-AVD'yi (veya seçilmiş hastalarda BV-AD'yi) ABVD tabanlı iPET2 rehberliğindeki tedaviyle karşılaştıran randomize bir çalışma yürütme fikrini desteklemektedir.

Klasik Hodgkin Lenfoma'nın Birinci Basamak Tedavisinde Kontrol Noktası İnhibitörleri

Klasik HL birinci basamak tedavisinde CPI'lerin dahil edilmesinin etkinliğini araştırmayı amaçlayan birkaç yeni çalışma devam etmektedir. Bazıları daha önce ayrıntılı olarak analiz edilen olağanüstü sonuçları olan SWOG S1826 çalışmasını tamamlayan çalışmalar olup Tablo 3'te özetlenmiştir. Genellikle, bu çalışmalar CPI monoterapisi ve ardından AVD veya CPI-AVD kombinasyonu ile bir giriş bölümü içerir. Bu çalışmaların giriş bölümü, daha önce tedavi edilmemiş cHL ortamında CPI monoterapisinin etkinliği konusunda oldukça bilgilendiricidir.

Tablo 2. Erken evre klasik Hodgkin lenfomanın birinci basamak tedavisinde brentuksimab vedotin'in dahil edildiği protkollerin klinik çalışmaları.

	Abramson J.S. et al., 2019 [54]	Abramson J.S. et al., 2023 [55]	Park S.I. et al., 2020 [56]	Kumar A. et al., 2021 [57]	Fornecker L.M. et al., 2022 [58]
Patients (N)	36	34	39	116	170
Eligible stages	I/II non-bulky ◊	I/II non-bulky ◊	I/II non-bulky ±	Stage I, II unfavorable ¶	Stage I/II unfavorable &
Initial treatment	BV-AVD × 2	BV-AD × 2	ABVD × 2	BV-AVD × 2	BV-AVD × 2 vs. ABVD × 2 (113 vs. 57 patients)
Further treatment					
PET2−	BV-AVD × 2 (#4)	BV-AD × 2 (#4)	F: BV × 6 U: ABVD × 2 (#4) + BV × 6	BV-AVD × 4 (#4) (*not PET2 directed*)	BV-AVD × 2 (#4) vs. ABVD × 2 (#4) (*not PET2 directed*)
PET2+	BV-AVD × 4 (#6)	BV-AD × 4 (#6)	F: ABVD × 2 (#4) + BV × 6 U: ABVD × 4 (#6) + BV × 6		
PET2+ definition	DS 4–5	DS 4–5	DS 3–5	DS 4–5	DS 4–5
PET2+ patients (N)	0	6%	28%	13%	17.7% vs. 24.6%
RT (% of patients)	No	No	Yes, for EoT PET+ (5%)	Yes, for cohorts 1–3	Yes, for all patients after treatment (30 Gy)
PFS	3-year: 94%	5-year: 91%	3-year: 92% (*100% for patients with EoT PET−*)	2-year PFS: 93.1%, 96.6%, 89.7%, 96.6% for cohorts 1–4	2-year: 97.3% vs. 92.6% *For PET2−: 97.8% vs. 97.7%* *For PET2+: 93.8 vs. 71.6%*
OS	3-year: 97%	5-year: 96%	3-year: 97% (*100% for patients with EoT PET−*)	2-year: 99% in the whole population	NR
Toxicity (% of patients) PN grade ≥ 3 FN	 24% 29%	 0% * 0% **	 2.5% NR	 3% 8%	 3 vs. 2% 8% vs. 6%
EoT PET-negative (% of patients)	91.2%	97%	95%	93%, 100%, 93%, and 97% for cohorts 1–4	88% vs. 77%

Tablo 3. Klasik Hodgkin lenfomanın birinci basamak tedavisinde standart kemoterapi rejimlerine kontrol noktası inhibitörlerini dahil eden klinik çalışmalar.

	Ramchandren R. et al., CHECKMATE-205, Arm D, 2019 [71]	Bröckelmann P.J. et al., NIVAHL, 2023 [72]	Allen P.B. et al., 2022 [73]	Lynch E.C. et al., 2023 [74]
Patients (N)	51	109	30	30
Eligible stages	Advanced * (III/IV, IIBX/E)	I/II unfavorable *	III/IV, I/II unfavorable ¶¶	All
CPI lead-in phase	Nivo × 4	Nivo × 4 (Only Arm B)	Pembro × 3	no
Response to CPI monotherapy [ORR (CR)]	69% (18%)	NR (51%)	NR (37% + 23%) ***	NA
Overall Treatment Schedule	Nivo × 4 followed by AVD × 6	*Arm A*: Nivo-AVD × 4 + 30 Gy ISRT *Arm B*: Nivo × 4 → Nivo-AVD × 2 → AVD × 2 + 30 Gy ISRT	Pembro × 3 followed by AVD × 4–6 **	Pembro-AVD × 2–6 **
CR rate at EoT	80%	*Arm A*: 83% ¶ *Arm B*: 84% ¶	100% (at EoT)	78% (at EoT)
PFS	92% (9-month)	*Arm A*: 100% (3-year) *Arm B*: 98% (3-year)	100% (2-year)	97% (2-year)
OS	98% (9-month)	3-year OS 100% in both arms	100% (2-year)	100% (2-year)

Klasik Hodgkin Lenfoma'nın Birinci Basamak Tedavisinde Brentuximab Vedotin ve Kontrol Noktası İnhibitörü Kombinasyonları.

SGN35-027, üç bölümden oluşan, faz 2 tek kollu bir çalışmadır: bölüm B'de, hastalık evresi III/IV veya evre I/II olan ve büyük mediastinal kitleye sahip hastalarda BV, nivolumab, doksorubisin ve dakarbazin (AN+AD) kombinasyonunun etkinliğini ve tolere edilebilirliği değerlendirilmiş ve bölüm C'de, evre I/II bulky lezyonu olmayan cHL'li hastalarda AN+AD'nin etkinliği ve tolere edilebilirliği çalışılmış. B bölümünde ortanca yaş 35, %51 i evre IV hastalık olan 57 hastalık kohortta, tedavi bitiminde (EoT) tam metabolik yanıt(CMR) oranı %88 saptanmıştır. Ortanca 15,1 aylık takipte ise 7 hastada progresyon, 2 hastanın kaybı saptanmıştır. 12 ayda tahmini PFS oranı %93 olarak bulundu. Genel olarak, hastaların %51'i ≥3. derece tedavi ilişkili yan

etki (TEAE)'ler yaşadı [12].Çalışmanın C bölümünde, ortanca 33 yaş 125 hasta kaydedildi. Genel CMR oranı EoT'de %91 idi. Hiçbir hastada TRAE'ler nedeniyle tedavi erken sonlandırılmamış. BV-AVD'yi takiben nivolumab konsolidasyonun değerlendirildiği, erken evre hastalığı olan 75 hastalık bir çalışmada, hastaların %97 sinde BV-AVD indüksiyonu sonrası negatif iPET3, ve EoPET in ise %100 ünde CMR ile uyumlu olduğu saptandı.

Özetle, görülmektedir ki CHl tedavisinin geleceğinde değişik uygulama şemaları ve kombinasyonlarla yeni monoklonal ajanlar ön plana çıkmaktadır. Hem BV hem de CPI'lerin çeşitli faydaları ve sınırlamaları vardır, ancak PET'e uyarlanmış yaklaşımlardaki etkileri hala bilinmediğinden bu konudaki belirsizlikler aşılırsa tedavide daha çok yer almaları muhtemeldir. İleri evre cHL'de, hem N-AVD hem de BreCADD muhtemelen yakında baskın rejimler haline gelecektir, özellikle de sağlık otoritelerince geri ödeme onay verilirse. Birbirleriyle nasıl karşılaştırıldıkları belirsizdir, ancak olumlu toksisite profili N-AVD'yi çok daha çekici hale getirmektedir.

Kaynaklar

1. Horning SA. Hodgkin Lenfoma. In Williams Hematology. Kaushansky K, Licthman MA, Beutler E, Kipps TJ, Seligsohn U, Prchal JT eds. Eight ed. 2010 McGraw-Hill Chine pp:1527.
2. Connors, J.M.; Jurczak, W.; Straus, D.J.; Ansell, S.M.; Kim, W.S.; Gallamini, A.; Younes, A.; Alekseev, S.; Illes, A.; Picardi, M.;et al. Brentuximab Vedotin with Chemotherapy for Stage III or IV Hodgkin's Lymphoma. N. Engl. J. Med. 2018, 378, 331–344.
3. Connors, J.M.; Ansell, S.M.; Fanale, M.; Park, S.I.; Younes, A. Five-year follow-up of brentuximab vedotin combined with ABVD or AVD for advanced-stage classical Hodgkin lymphoma. Blood 2017, 130, 1375–1377.
4. Ansell, S.M.; Radford, J.; Connors, J.M.; Dlugosz-Danecka, M.; Kim, W.S.; Gallamini, A.; Ramchandren, R.; Friedberg, J.W.;Advani, R.; Hutchings, M.; et al. Overall Survival with Brentuximab Vedotin in Stage III or IV Hodgkin's Lymphoma. N. Engl. J.Med. 2022, 387, 310–320.
5. Vassilakopoulos, T.P.; Johnson, P.W. Treatment of advanced-stage Hodgkin lymphoma. Semin. Hematol. 2016, 53, 171–179.
6. Borchmann, P.; Goergen, H.; Kobe, C.; Lohri, A.; Greil, R.; Eichenauer, D.A.; Zijlstra, J.M.; Markova, J.; Meissner, J.; Feuring-Buske, M.; et al. PET-guided treatment in patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma (HD18): Final results of an open-label, international, randomised phase 3 trial by the German Hodgkin Study Group. Lancet 2017, 390, 2790–2802
7. Casasnovas, R.O.; Bouabdallah, R.; Brice, P.; Lazarovici, J.; Ghesquieres, H.; Stamatoullas, A.; Dupuis, J.; Gac, A.C.; Gastinne, T.; Joly, B.; et al. PET-adapted treatment for newly diagnosed advanced Hodgkin lymphoma (AHL2011): A randomised, multicentre, non-inferiority, phase 3 study. Lancet Oncol. 2019, 20, 202–215.
8. Borchmann, P.; Haverkamp, H.; Lohri, A.; Mey, U.; Kreissl, S.; Greil, R.; Markova, J.; Feuring-Buske, M.; Meissner, J.; Duhrsen, U.; et al. Progression-free survival of early interim PET-positive patients with advanced stage Hodgkin's lymphoma treated with BEACOPP(escalated) alone or in combination with rituximab (HD18): An open-label, international, randomised phase 3 study by the German Hodgkin Study Group. Lancet Oncol. 2017, 18, 454–463.
9. Damaschin, C.; Goergen, H.; Kreissl, S.; Plutschow, A.; Breywisch, F.; Mathas, S.; Meissner, J.; Sokler, M.; Topp, M.S.; Vucinic, V.; et al. Brentuximab vedotin-containing escalated BEACOPP variants for newly diagnosed advanced-stage classical Hodgkin lymphoma: Follow-up analysis of a randomized phase II study from the German Hodgkin Study Group. Leukemia 2022, 36,580–582.
10. Borchmann, P.; Moccia, A.A.; Greil, R.; Schneider, G.; Hertzberg, M.; Schaub, V.; Hüttmann, A.; Keil, F.; Dierlamm, J.; Hänel, M.;et al. BRECADD is non-inferior to eBEACOPP in patients with advanced stage classical Hodgkin Lymphoma: Efficacy results of the GHSG phase III HD21 trial. Hematol. Oncol. 2023, 41, 881–882.
11. Herrera, A.F.; LeBlanc, M.; Castellino, S.M.; Li, H.; Rutherford, S.C.; Evens, A.M.; Davison, K.; Punnett, A.; Hodgson, D.; Parsons, S.K.; et al. Nivolumab (N)-AVD improves progression-free survival compared to Brentuximab Vedotin (BV)-AVD in advanced stage (AS) classic Hodgkin Lymphoma (HL): Results of SWOG S1826. Hematol. Oncol. 2023, 41, 33–35
12. Lee, H.; Flinn, I.W.; Melear, J.; Ramchandren, R.; Friedman, J.; Burke, J.M.; Linhares, Y.; Gonzales, P.A.; Raval, M.; Chintapatla, R.; et al. Brentuximab Vedotin, Nivolumab, Doxorubicin, and Dacarbazine (AN+AD) for Advanced Stage Classic Hodgkin Lymphoma: Updated Efficacy and Safety Results from the Single-Arm Phase 2 Study (SGN35-027 Part B). Blood 2022, 140, 763–765.

ALL'de Otolog Kök Hücre Nakli Kime, Ne Zaman?

Dr. Orhan Kemal YÜCEL
Akdeniz Üniversitesi, Antalya

Otolog hematopoietik kök hücre nakli (ASCT), akut lenfoblastik lösemi (ALL) için seçilebilir bir remisyon sonrası tedavi seçenegi olmaya devam etmektedir. Yaş, sitogenetik ve moleküler risk faktörleri ve minimal rezidüel hastalık (MRD) durumu gibi bazı prognostik faktörlerin ASCT'yi takiben klinik sonuçlarla yakından ilişkili olduğu bilinmektedir. Literatürde, B-hücreli akut lenfoblastik lösemi (B-ALL) ve T-hücreli akut lenfoblastik lösemi (T-ALL) dahil olmak üzere yetişkin ALL hastalarında ASCT ile ilgili çalışmalar mevcuttur.

ASCT ile tedavi edilen yetişkin ALL hastalarında ilk indüksiyon tedavisinden sonra MRD (MRD1) üzerine yapılan bir çalışmada, yüksek riskli immünofenotipin (pro-B, pro-T, pre-T, matür T) oranının, MRD1-pozitif hasta grubunda MRD1-negatif hasta grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek olduğunu göstermiştir (%34,6'ya karşı %14,5, P = .038). Pozitif MRD1 ve yüksek riskli immünofenotip lösemisiz sağkalım (LFS) için risk faktörleriydi (HR = 3.986, %95 CI 1.813-8.764, P = .001; HR = 2.981, %95 CI 1.373-6.473, P = .006). ASCT, MRD1 pozitif hastaların kötü prognozunu tersine çeviremedi. Bu çalışma sonuçlarına göre, ASCT intensif tedavi sırasında MRD1 negatifliğini koruyan MRD1 negatif hastalar için bir opsiyonel tedavi seçenegidir (1). Bir diğer çalışmada, indüksiyon tedavisiyle tam remisyon 1 (CR1)'e ulaşan ve en az 4 siklus erken dönem intensif konsolidasyon kemoterapisi alan tüm hastalarda, ASCT'nin kemoterapiye kıyasla daha iyi bir post-remisyon seçeneği olduğu gösterilmiştir. ASCT grubunda 3 ve 5 yıl sonra daha uzun LFS ve genel sağkalım (OS) vardı. Ancak, fark 1. yılda istatistiksel olarak anlamlı değildi, bu da bize uzun vadeli takiplerin önemli olduğunu bir kez daha hatırlatıyor (2). ALL hastalarında ASCT ve allo-HSCT'nin sonuçlarını karşılaştırmak amacıyla MRD'si negatif ve ASCT olan 50 hasta ile yine MRD'si negatif allo-HSCT olan 56 hasta retrospektif olarak analiz edildi. İki grup arasında 3 yıllık OS (74,1% - 55,1%) ve LFS (63,7% - 53,7%) olasılığı açısından anlamlı bir fark bulunmadı. Bu sonuçta MRD'si negatif olan ALL hastalarında ASCT'nin kabul edilebilir etkililiğini göstermektedir (3).

Başka bir çalışmada, CR'li 159 ALL hastasında haplo-HSCT'ye kıyasla ASCT'nin anlamlı derecede daha düşük NRM ve daha iyi OS'si bildirilmiştir (2 yıllık NRM, %3'e karşı %30, P < 0.00001; 2 yıllık OS, %66'ya karşı %40, P = .010). İki grup arasında 2 yıllık LFS, OS ve nüks oranında istatistiksel anlamlı bir fark yoktu. Aynı çalışmanın alt grup analizinde, CR1'deki Philedelphia pozitif ALL (Ph+ ALL) hastalarının haplo-HSCT ile karşılaştırıldığında ASCT'den daha fazla fayda gördüğü saptandı. 2 yıllık LFS, OS ve non-relaps mortalite (NRM) sırasıyla ASCT ve haplo-HSCT gruplarında %60'a karşı %26 (P = .005), %76'ya karşı %26 (P = .001) ve %4'e karşı %43 (P < .001) idi (4). Bu bulgular, ASCT'nin standart risk taşıyan veya Philadelphia kromozomu olan ALL hastalarında CR1'de etkili bir konsolidasyon tedavisi olarak düşünülebileceğini gösterdi. Yüksek riskli ALL hastaları ASCT için uygun değildir. Gözlemsel bir çalışma, Ph-negatif yüksek riskli B ALL'li hastaların standart riskli B ALL hastalarına kıyasla önemli ölçüde daha düşük OS ve LFS'ye sahip olduğunu göstermiştir (3 yıllık OS: %46,1'e karşı %77,6, P = .007; 3 yıllık LFS: %39,1'e karşı %76,3, P = .001). Ayrıca ASCT öncesi pozitif MRD (MRD ≥0,01%) daha kötü sonuçlar ile iliskiliydi (5).

Lyu ve arkadaşları, Ph+ ALL hastalarında ASCT ve tam uyumlu kardeş donör (MSD)'den yapılan allo-HSCT'nin etkinliğini karşılaştırdılar ve 3. yıldaki OS, LFS ve NRM'nin iki grup arasında anlamlı bir şekilde farklı olmadığını buldular (P > .05). Ayrıca, 3 ay içinde tam moleküler yanıta ulaşan ve bu yanıtı koruyan hastalarda (s3CMR) iki grup arasında OS, LFS ve NRM açısından anlamlı bir fark olmadığını bildirdiler. s3CMR'ye ulaşamayan hastalarda ASCT grubunda, 3 yıllık kümülatif relaps oranı, MSD-HSCT grubuna göre anlamlı derecede yüksekti. Bu nedenle ASCT, özellikle s3CMR'si transplantasyona kadar korunan Ph+ ALL hastaları için cazip bir seçenektir (6). Avrupa Kan ve Kemik İliği Nakli Derneği (EBMT) çalışmasında, moleküler remisyonda Ph+ ALL hastalarının retrospektif incelenmesinde, ASCT vs MSD allo-HSCT vs akraba dışı uyumlu (URD) allo-HSCT sonuçları karşılaştırılmıştır. ASCT grubunda 2 yıllık relaps insidansı %47 iken MSD allo-HSCT grubunda %28 ve URD allo-HSCT grubunda da %19 idi (P = .0002). Non-relaps mortalite ise ASCT grubunda %2, MSD allo-HSCT grubunda %18 ve URD allo-HSCT grubunda %22'ydi (P = .001). LFS (%52 vs %55 vs %60, P = .69) ve OS (%70 vs %70 vs %69, P = .58) 3 grupta da benzerdi (7). Bu çalışmada tam moleküler remisyon 1'deki Ph+ ALL hastaları için ASCT'nin alternatif bir tedavi seçeneği olabileceğini göstermektedir. 55 yas ve üstü 560 hastanın yer aldığı retrospektif bir diğer EBMT çalışmasında, CR1'de yoğunluğu azaltılmış hazırlama rejimi (RIC) ile allo-HSCT yapılanlarda 5 yıllık LFS %34 iken ASCT grubunda %39'du (P = .11). 5 yıllık OS RIC allo-HSCT grubunda %42, ASCT grubunda %45'di (P = .23). Bu calışma CR1'deki ALL'li 55 yaş ve üstü hastalarda ASCT'nin RIC allo-HCT'ye alternatif bir nakil seçeneği olarak düşünülebileceğini göstermiştir (8). Lv ve arkadaşlarının tarafından B-ALL tanılı 355 hastanın yer aldığı çalışmada CR1 ve MRD negatif hastaların ASCT ve allo-HSCT sonuçları retrospektif karşılaştırıldığında, 3 yıllık OS (%72.7% vs. 68.5%, P = .441) ve LFS (%62.8 vs. %56, P = .383) benzerdi (9).

Sonuc olarak; ASCT, ALL tedavisinde bir grup hastada konsolidasyon amaçlı gözardı edilemeyecek bir seçenek olarak görünmektedir. Hastalığın genetik temelli risk durumu, indüksiyon tedavisine yanıt, MRD durumu gibi hastalık özellikleri ile beraber yas, performans durumu gibi hasta özellikleri topluca göz önünde bulundurularak karar verilmesinin en doğru yaklaşım olduğunu düşüncesindeyiz.

Kaynaklar

1. Huang ZF, Xu J, Fu MW, Wang TY, Zou DH. The prognostic signifi- cance of minimal residual disease detection after first induction treatment in adult acute lymphoblastic leukemia patients treated with autologous stem cell transplantation. Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi. 2019;40(2):105-110.
2. Jin FY, Zou DH, Wang GR, et al. Comparison of the effectiveness of chemotherapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation as postremission treatment for adult acute lymphoblastic leuke- mia patients. Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi. 2005;26(11):645-648.
3. Shen Y, Chen S, Yang D, et al. Comparison of outcomes of adult acute lymphoblastic leukemia patients underwent autologous and alloge- neic hematopoietic stem cell transplantation. Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi. 2015;36(3):210-215.
4. Claude GN. Autologous stem cell transplantation versus alternative allogeneic donor transplants in adult acute leukemias. Semin Hematol. 2016;53(2):103-110. 21.
5. Ding Z, Han M, Chen S, et al. Outcomes of adults with Ph-negative B-cell acute lymphoblastic leukemia after autologous hematopoietic stem cell transplantation and the significance of minimal residual dis- ease. Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi. 2015;36(7):587-592.
6. Lyu MN, Jiang EL, He Y, et al. Comparison of autologous versus matched sibling donor stem cell transplantation for patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi. 2020;41(5):373-378.
7. Giebel S, Labopin M, Potter M, et al. Comparable results of autologous and allogeneic haematopoietic stem cell transplantation for adults with Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukaemia in first complete molecular remission: An analysis by the Acute Leukemia Working Party of the EBMT. Eur J Cancer. 2018 Jun;96:73-81. doi: 10.1016/j.ejca.2018.03.018. Epub 2018 Apr 18.
8. Giebel S, Labopin M, Houhou M, et al. Autologous versus allogeneic hematopoietic cell transplantation for older patients with acute lymphoblastic leukemia. An analysis from the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. Bone Marrow Transplant. 2023 Apr;58(4):393-400. doi: 10.1038/s41409-022-01904-2. Epub 2023 Jan 7.
9. Lv M, Liu L, He Y, et al. Outcomes of allogeneic or autologous stem cell transplantation followed by maintenance chemotherapy in adult patient with B-ALL in CR1 with no detectable minimal residual disease. Br J Haematol. 2023 Jul;202(2):369-378. doi: 10.1111/bjh.18846. Epub 2023 May 8.

Kanser ile İlişkili Tromboza Yaklaşım

Dr. Sevil SADRİ
Bursa Şehir Hastanesi, Bursa

Kanser ve tromboz arasındaki ilişki, uzun yıllardır tıp camiasının dikkatini çeken önemli bir konudur. Kanser hastalarında tromboz gelişme riski, genel popülasyona kıyasla belirgin şekilde artmış durumdadır. Bu ilişki, kanserin kendisinin, tedavilerinin ve hastanın genel durumunun yarattığı biyolojik ve klinik mekanizmalar sonucunda ortaya çıkar. Kanserle ilişkili tromboz (KİT), kanser hastalarının yaklaşık %20'sinde görülen ciddi bir komplikasyon olup, mortalite ve morbiditeyi artıran önemli bir faktördür. Bu nedenle, kanser hastalarında trombozun önlenmesi, tanısı ve tedavisi kritik bir öneme sahiptir. KİT'nin yönetimi multidisipliner bir yaklaşımla ele alınmalıdır.

Kanser ve Tromboz İlişkisinin Mekanizmaları

Kanser hastalarında tromboz riskinin artmasındaki temel biyolojik mekanizmalar, tümör hücrelerinin koagülasyon sistemini aktive etmesinden kaynaklanır. Tümör hücreleri, kan pıhtılaşmasını uyaran çeşitli faktörler salgılarlar. Bu faktörler arasında doku faktörü (TF), tümör nekroz faktörü (TNF), interlökinler (IL) ve diğer sitokinler bulunur. Bu maddeler kan damarlarının endotel tabakasını etkileyerek hiperkoagülabilite durumunu oluşturur.

Ayrıca, kanser tedavisinde kullanılan kemoterapi ve radyoterapi gibi yöntemler de tromboz riskini artırabilir. Bu tedaviler, damarların zarar görmesine, kan hücrelerinin işlev bozukluğuna ve pıhtılaşma sisteminde dengesizliğe yol açabilir. Özellikle cerrahi işlemler ve uzun süreli immobilizasyon (hareketsizlik) da tromboz riskini artıran diğer önemli faktörlerdir.

Buna ek olarak, bazı kanser türleri tromboz açısından daha yüksek risk taşır. Özellikle pankreas, akciğer, mide ve beyin kanserleri gibi solid tümörler ile hematolojik maligniteler (lösemi, lenfoma) tromboz gelişme riskini artırır. Kanser evresinin ileri olması ve metastatik hastalık varlığı da tromboz riskini artıran diğer önemli etkenlerdendir.

Kanser ile İlişkili Trombozun Tanısı

KİT'nin tanısında dikkatli bir klinik değerlendirme yapılması gerekir. Özellikle tromboz açısından yüksek risk taşıyan kanser hastalarının düzenli olarak takip edilmesi önemlidir. Klinik belirtiler, DVT'de bacaklarda şişlik, ağrı, kızarıklık ve ısı artışı şeklinde kendini gösterebilirken, PE durumunda ani nefes darlığı, göğüs ağrısı, çarpıntı ve bayılma gibi belirtiler görülebilir.

Tanıda en sık kullanılan yöntemler arasında Doppler ultrasonografi (DVT tanısında) ve bilgisayarlı tomografi (PE tanısında) yer alır. Ayrıca, D-dimer testi gibi laboratuvar testleri de tromboz şüphesini değerlendirmede yardımcı olabilir. Ancak kanser hastalarında D-dimer seviyeleri genellikle yüksek olduğundan, bu testin özgüllüğü düşebilir.

Kanser ile İlişkili Trombozun Klinik Önemi

KİT'nin klinik sonuçları oldukça ciddidir. Venöz tromboembolizm (VTE) olarak adlandırılan bu durum, derin ven trombozu (DVT) ve pulmoner emboli (PE) şeklinde ortaya çıkabilir. DVT, bacaklardaki derin venlerde pıhtı oluşumuna yol açarken, bu pıhtının akciğere doğru

hareket etmesi PE'ye neden olabilir. Pulmoner emboli, ani ölüme kadar varabilen ciddi komplikasyonlara yol açabilir.

Kanser hastalarında tromboz gelişimi aynı zamanda hastalık seyri ve prognoz üzerinde olumsuz bir etkiye sahiptir. Tromboz, hastaların genel yaşam kalitesini düşürmekle kalmaz, aynı zamanda tedavi süreçlerini de olumsuz etkiler. Örneğin, kemoterapi sırasında gelişen tromboz nedeniyle tedaviye ara vermek gerekebilir. Ayrıca, KİT varlığı kanser hastalarında genel sağkalımı azaltır ve hastaların ölüm riskini artırır.

Kanser ve Tromboz Arasındaki İlişki:

- Kanser hastalarında tromboz gelişme riski, kanserin türüne, evresine ve kullanılan tedavi yöntemlerine bağlı olarak artar.
- Özellikle kanser tedavisinde kullanılan bazı ilaçlar (kemoterapi gibi) ve cerrahi işlemler tromboz riskini artırabilir.

Bu nedenle, kanser tedavisi gören hastalarda tromboz gelişme riski göz önünde bulundurularak genellikle kan sulandırıcı ilaçlar (profilaktik olarak) kullanılır. Ancak her hastanın tedavisi kişiseldir ve doktorun önerilerine göre düzenlenir.

Her iki durum için de multidisipliner bir yaklaşım gerekir ve tedavi planı, hastanın genel durumu, kanserin tipi ve evresi, trombozun şiddeti ve hastanın diğer sağlık sorunları dikkate alınarak yapılır.

Kanser ile İlişkili Trombozun Önlenmesi

KİT'nin önlenmesi, yüksek risk taşıyan kanser hastalarında oldukça önemlidir. Profilaktik (önleyici) antikoagülasyon, özellikle yataklı tedavi gören veya cerrahi geçiren kanser hastalarında önerilmektedir. Ayrıca, uzun süreli immobilizasyon, santral venöz kateter kullanımı ve kemoterapi alan hastalarda da profilaktik antikoagülasyon düşünülmelidir.

Sonuç olarak, kanserle ilişkili tromboz, hastaların yaşam kalitesini ve sağkalımını olumsuz etkileyen ciddi bir komplikasyondur. Bu nedenle, KİT'nin önlenmesi, tanısı ve tedavisinde multidisipliner bir yaklaşım benimsenmeli, hastaların risk faktörleri dikkatle değerlendirilmelidir. Antikoagülan tedavi, trombozun yönetiminde temel bir rol oynasa da, tedavi süreci hastanın genel durumu, kanser türü ve tedaviye yanıt gibi birçok faktöre bağlı olarak bireyselleştirilmelidir.

Kanser ile İlişkili Trombozun Tedavisi

Tedavi kişiye özel olarak düzenlenmelidir ve bir doktor tarafından kanser tipi, yaygınlık durumu, eşlik eden hastalıklar ve trombozun şiddeti göz önünde bulundurularak yönetilmelidir.Tromboz tedavisinde temel amaç, kan pıhtısının büyümesini önlemek, mevcut pıhtıyı çözmek ve yeni pıhtı oluşumunu engellemektir. Kullanılan başlıca tedavi yöntemleri şunlardır:

1. **Antikoagülanlar :**Kanın pıhtılaşmasını engelleyen ilaçlar (örneğin, heparin, warfarin, apixaban, rivaroxaban).
2. **Trombolitik Tedavi**: Var olan kan pıhtısını eritmek için kullanılan ilaçlar.
3. **Pıhtı Filtreleri**: Özellikle kanser hastalarında, pıhtının akciğerlere gitmesini önlemek için inferior vena cava'ya filtre yerleştirilir.
4. **Kompresyon Çorapları**: Kan akışını iyileştirerek tromboz riskini azaltmak için kullanılır.

Kanser hastalarında tromboz gelişme riski, kanserin türüne, evresine ve kullanılan tedavi yöntemlerine bağlı olarak artar. Özellikle kanser tedavisinde kullanılan bazı ilaçlar (kemoterapi gibi) ve cerrahi işlemler tromboz riskini artırabilir. Bu nedenle, kanser tedavisi gören hastalarda tromboz gelişme riski göz önünde bulundurularak genellikle kan sulandırıcı ilaçlar (profilaktik olarak) kullanılır. Ancak her hastanın tedavisi kişiseldir ve doktorun önerilerine göre düzenlenir. Her iki durum için de multidisipliner bir yaklaşım gerekir ve tedavi planı, hastanın genel durumu, kanserin tipi ve evresi, trombozun şiddeti ve hastanın diğer sağlık sorunları dikkate alınarak yapılır.

Kanser Hastalarında Tromboz Tedavisinde Antikoagülan Seçimi

1. Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin (DMAH):

- Kanserle ilişkili trombozda yaygın olarak kullanılan ilaçlardan biridir. Enoxaparin ve Dalteparin gibi düşük molekül ağırlıklı heparinler, tedavi sürecinde sık tercih edilir.
- DMAH, kemoterapi alan kanser hastalarında oral antikoagülanlara göre daha etkilidir ve daha az yan etki (özellikle kanama) riski taşır.

Dozaj:

- Akut dönemde trombozu tedavi etmek için tipik olarak günlük veya iki kez (1 mg/kg subkutan) enjeksiyon şeklinde uygulanır.
- Genellikle ilk 1-3 ayda yüksek dozla başlanır, daha sonra idame tedavisine geçilerek doz düşürülebilir.

2. Direkt Oral Antikoagülanlar (DOAK'lar):

- Rivaroxaban (Xarelto), Apixaban (Eliquis) ve Edoxaban gibi direkt oral antikoagülanlar, son yıllarda kanser hastalarında tromboz tedavisinde kullanılmaya başlamıştır.
- DOAK'lar, LMWH'ye göre daha kolay kullanılır (oral yolla alındığı için enjeksiyon gerektirmez), ancak bu ilaçların kemoterapi ilaçları ile etkileşim riski daha yüksek olabilir.

Dozaj:

- Rivaroxaban: İlk 21 gün için 15 mg günde iki kez, ardından 20 mg günde bir kez.
- Apixaban: İlk 7 gün için 10 mg günde iki kez, ardından 5 mg günde iki kez.

3. Warfarin:

- Warfarin daha eski bir antikoagülandır, ancak kanser hastalarında kullanımı DMAH veya DOAK'lara göre daha az tercih edilir. Bu ilaç sık kan tahlili ve doz ayarı gerektirdiğinden kullanımı zordur ve diğer ilaçlarla çok fazla etkileşime girebilir.

Dozaj:

- Başlangıç dozu genellikle düşük tutulur ve INR (international normalized ratio) testiyle sıkı takip gerektirir. INR aralığı genellikle 2.0-3.0 arasında tutulur.

Tedavi Süresi:

- İlk 3-6 ay kanserle ilişkili trombozun en kritik dönemidir ve bu süre boyun-

ca yüksek dozda antikoagülan tedavisi devam eder.

- Sonraki süreçte, eğer hasta hala kanser tedavisi görüyorsa ve tromboz riski devam ediyorsa, uzun süreli antikoagülan tedavi düşünülür. Bu süre 6-12 ay veya daha uzun olabilir.

Kanama Riski ve Takip:

- Kanser hastalarında antikoagülan kullanımı sırasında kanama riski yüksektir. Bu nedenle tedavi sırasında düzenli kan testleri, böbrek ve karaciğer fonksiyonlarının takibi gerekir.
- Gastrointestinal kanama riski olan hastalarda veya metastazı olan hastalarda DOAK'lar yerine DMAH daha güvenli olabilir.

Kaynaklar

1- Hamza, Marwa S., and Shaker A. Mousa. "Cancer-associated thrombosis: risk factors, molecular mechanisms, future management." Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis 26 (2020): 1076029620954282.

2- Streiff, Michael B., et al. "Update on guidelines for the management of cancer-associated thrombosis." The Oncologist26.1 (2021): e24-e40.

3- Weitz, Jeffrey I., et al. "Cancer associated thrombosis in everyday practice: perspectives from GARFIELD-VTE." Journal of thrombosis and thrombolysis 50 (2020): 267-277.

4- Grover, Steven P., et al. "Cancer therapy–associated thrombosis." Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology41.4 (2021): 1291-1305.5

5- Carrier, Marc, et al. "Treatment algorithm in cancer-associated thrombosis: updated Canadian expert consensus." Current Oncology 28.6 (2021): 5434-5451.

Ciddi Trombofilide Tromboproflaksi

Dr. Sibel AKPINAR TEKGÜNDÜZ
Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, İstanbul

Trombofili kanda pıhtılaşma eğiliminin arttığı dolayısı ile venöz tromboemboli (VTE) riskinin yüksek olduğu durumları tanımlar. Tromboz insidansı çocuklarda 0,7–1,4/100.000 görülmektedir. Hastanede yatan çocuklarda bu oran 100-1000 kat artmıştır. Venöz tromboembolizmde kalıtsal bozuklukların görülme sıklığı toplumda %5-10 iken, VTE geçirenlerde %40'dır.

Trombofili kalıtsal ve edinsel olabilir

Kalıtsal trombofili nedenleri:

- Antitrombin eksikliği
- Protein C, Protein S eksikliği
- Faktör V Leiden mutasyonu
- Protrombin 20210 A mutasyonu
- Disfibrinojenemi
- Hiperhomosistteinemi…

Edinsel trombofili nedenleri:

- Obesite
- Sigara içme
- Travma
- İmmobilizasyon
- Oral kontraseptif ilaçlar
- Kanser
- Antifosfolipid sendrom…

Kalıtsal olarak yüksek trombofili riski taşıyan olgularda antikoagülan tedavinin süresinin uzatılmasının, trombozun tekrarlaması ya da komplikasyon gelişmesi açısından getirisi olmadığı gibi, kalıtsal trombofili risk etmeni taşıdığı için uzun süre antikoagülan kullanılan çocuklardaki kanama riskinin tromboz riskinden fazla olduğu gösterilmiştir. Trombozlu çocuklarda kalıtsal trombofili sonucuna göre yüksek tromboz riski taşıyan (AT, PC ve PS, homozigot FVL ya da birden fazla kalıtsal risk taşımak) çocuklarda proflaksi süresinin uzatılması hatta ömür boyu kullanımı önerilmektedir. Tekrarlayan tromboz ve antifosfolipid antikor sendromu olan hastalar sıklıkla süresiz antikoagülasyon gerektirir.

Çocuklarda proflaktik antikoagülan tedavi olarak düşük molekül ağırlıklı heparin, varfarin ve bazı durumlarda direk oral antikoagülanlar kullanılabilir. Ayrıca spesifik olarak protein C eksikliği olan olgularda proflakside protein C konsantresi kullanımı önerilmektedir.

T Hücreli Lösemide Minimal Kalıntı Hastalık

Dr. Şebnem YILMAZ
Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir

Minimal kalıntı hastalık (MKH) hem B hem T hücreli akut lenfoblastik lösemide (T-ALL) prognozu belirleyen en güçlü etken olarak belirtilmektedir. MKH hem tedavi protokollerinde riske uygun tedavi kollarının seçilmesi, hematopoietik kök hücre nakli (HKHN) endikasyonunun konması, HKHN öncesinde saptanan MKH'ın ortadan kaldırılması veya azaltılmasına yönelik ek tedavi endikasyonlarının belirlenmesi (B hücreli ALL'de blinatumomab gibi), hem de HKHN sonrasında nüksün erken saptanabilmesi için kullanılmaktadır. T- ALL'de MKH izlemi ile ilgili çalışmalar B'ye göre daha sınırlı sayıdadır.

T-ALL'de MKH Analizi

Akış sitometrisi ile T hücreli ALL'de MKH analizi yapılırken diğer T hücre antijenlerinin yanında blastlarda hemen her zaman terminal transferaz (TdT), CD2, sitoplazmik CD3, CD5 ve CD7 ifadesinin olmasından yararlanılır, normal kemik iliğinde bu immunofenotipteki hücre bulunmaz veya çok nadirdir.[1] Polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) ile ise *TAL1*, *TLX1* ve *TLX3* füzyon transkriptleri izlenebilir.[2] Kantitatif PZR ile izlemi yapılabilecek füzyon transkripti bulunmayan T hücreli ALL olgularında immunoglobulin (İG) ve T hücre reseptör (TCR) genlerindeki yeniden düzenlenmeler MKH hedefi olarak tanımlanmaktadır.[3] Her bir hasta için İG ve TCR genlerinin özel sekanslarını değerlendirmek üzere özel allele özgü oligonükleotidler geliştirilmektedir. Duyarlılığı yüksek olan bu yöntem ile MKH çalışılması zaman alıcıdır, pahalıdır ve uzmanlık gerektirir. Yeni nesil dizilemede (YND) çoklu PZR kullanılarak hastaya özgü problar olmadan IG ve TCR genlerindeki çeşitli kombinasyonlar amplifiye edilir. Bu şekilde birden fazla klon ve alt klon saptanabilir ve tedavi süresince ve sonrasında izlenebilir.[4]

T_ALL'de MKH'nin Klinik Önemi

Çocukluk çağında ALL olgularının %15'ini T hücreli ALL oluşturmaktadır. T-ALL biyolojisi B-ALL'den farklıdır, ancak güncel tedavi protokolleri ile sağkalım B-ALL'ye yaklaşmıştır. T-ALL'de B-ALL'den farklı olarak tedavi seçiminde yönlendirici veya prognoza etkisi olan oturmuş bir genetik sınıflama henüz net belirlenmemiştir. T-ALL olgularında saptanan genetik değişikliklerin büyük kısmı prognozu kesin olarak ön görememektedir. T-ALL'de nükslerin çoğunluğu MKH ile düşük riskli olarak sınıflandırılan olgular içinden çıkmaktadır.[5]

AIEOP-BFM ALL 2000 çalışmasında T-ALL olgularının MKH'ye göre risk sınıflaması B-ALL olguları ile aynı şekilde yapılmıştır. Bu çalışmada T-ALL'de blastların azalma hızının B-ALL'ye göre daha yavaş olduğu görülmüştür. İndüksiyon tedavisinin sonunda B-ALL'de negatif MKH %42 oranında izlenirken, T-ALL olgularında negatifleşme %16'da kalmıştır. T-ALL olgularının %21'inin 78. günde MKH ≥%0,1 olması ile yüksek risk kriterini karşıladığı görülmüştür. T-ALL'de 7 yıllık olaysız sağkalımın standart risk grubunda %91,1, orta risk grubunda %80,6 ve yüksek risk grubunda %49 olduğu, farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu gözlenmiştir. Çocuklarda T-ALL'de kötü prognozu öngörmede en önemli faktörün kemoterapinin 78. gününde MKH'nin $\geq 10^{-3}$ olması olduğu vurgulanmıştır.[6]

Erken prekürsör T-ALL'de indüksiyon sonunda yüksek MKH düzeylerinin görülme oranı daha yüksektir. Çalışmalar AIEOP-BFM protokolünde iki kür siklofosfamid, merkaptopürin ve sitarabin içeren konsolidasyon tedavi fazı 1B gibi remisyon sonrası kemoterapinin MKH'yi azaltmada etkili olabileceğini ve olumsuz prognozu hafifletebileceğini öne sürmektedir.[7]

Ekim 2024'te yayınlanmış bir çalışmada çocuk ve erişkin T-ALL olgularında T-ALL ilişkili onkogenlerin YND ile analizi sonucunda *N/F*, *PHF6* veya *EP300* mutasyonları olan ve *N-K-RAS*, PI3K yolağı (*PTEN*, *PIK3CA* ve *PIK3R1*), *TP53*, *DNMT3A*, *IDH1/2* ve *IKZF1* mutasyonları olmayan olgular düşük riskli olarak sınıflanarak bu olgularda beklenen 5 yıllık kümülatif nüks insidansı (KNİ) %21 olarak belirtilmiştir. Bunların dışında kalan, yüksek riskli olarak sınıflanan olgularda ise beklenen 5 yıllık KNİ %47 olarak verilmiştir. YND tabanlı bu sınıflamanın hem çocuk hem erişkin T-ALL olgularında MKH ve beyaz küre (BK) sayısından bağımsız şekilde ve güçlü prognostik özellikte olduğu belirtilmiştir. Risk sınıflaması modeline tanıdaki BK sayısı, indüksiyon sonu MKH ve YND temelli sınıflamanın entegre edilmesi ile 5 yıllık KNİ'si %51 olan bir yüksek risk grubu (%25) ve 5 yıllık KNİ'si %12 olarak beklenen bir düşük riski grup /%32) belirlenebilmiştir. Bu şekildeki bir sınıflama ile T-ALL'de yeni tedavi yaklaşımlarından yararlanabilecek çok yüksek riskli hasta grubu tanımlanabilecektir.[8]

Sonuç

T-ALL olgularının tedavi stratejilerinin belirlenmesinde yeni çalışmalar ile MKH ve prognostik özellikleri saptanan genetik anomalilerin ışığında yapılan risk sınıflamasının yol gösterici olması beklenmektedir.

Kaynaklar

1. van Dongen JJ, Szczepański T, de Bruijn MA, van den Beemd MW, de Bruin-Versteeg S, Wijkhuijs JM, ve ark. Detection of minimal residual disease in acute leukemia patients. Cytokines Mol Ther. 1996;2:121-33.
2. van Dongen JJ, Macintyre EA, Gabert JA, Delabesse E, Rossi V, Saglio G, ve ark. Standardized RT-PCR analysis of fusion gene transcripts from chromosome aberrations in acute leukemia for detection of minimal residual disease. Report of the BIOMED-1 Concerted Action: investigation of minimal residual disease in acute leukemia. Leukemia. 1999;13:1901-28.
3. Hein K, Short N, Jabbour E, Yilmaz M. Clinical Value of Measurable Residual Disease in Acute Lymphoblastic Leukemia. Blood Lymphat Cancer. 2022;12:7-16.
4. Theunissen PMJ, van Zessen D, Stubbs AP, Faham M, Zwaan CM, van Dongen JJM, ve ark. Antigen receptor sequencing of paired bone marrow samples shows homogeneous distribution of acute lymphoblastic leukemia subclones. Haematologica. 2017;102:1869–1877.
5. Teachey DT, Hunger SP. Predicting relapse risk in childhood acute lymphoblastic leukaemia. Br J Haematol. 2013;162:606-20.
6. Schrappe M, Valsecchi MG, Bartram CR, Schrauder A, Panzer-Grümayer R, Möricke A, ve ark. Late MRD response determines relapse risk overall and in subsets of childhood T-cell ALL: results of the AIEOP-BFM-ALL 2000 study. Blood. 2011;118:2077-84.
7. Conter V, Valsecchi MG, Buldini B, Parasole R, Locatelli F, Colombini A, ve ark. al. Early T-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia in children treated in AIEOP centres with AIEOP-BFM protocols: a retrospective analysis. Lancet Haematol. 2016;3:e80-6.
8. Simonin M, Vasseur L, Lengliné E, Lhermitte L, Cabannes-Hamy A, Balsat M, ve ark. NGS-based stratification refines the risk stratification in T-ALL and identifies a very-high-risk subgroup of patients. Blood. 2024;144:1570-1580.

Primer Miyelofibroz Tedavisinde Yenilikler ve Hasta Seçimi

Dr. Vildan GÜRSOY
Bursa Uludağ Üniversitesi, Bursa

Primer miyelofibrozis (PMF), kemik iliğinde fibrozis, sitopeniler, konstitüsyonel semptomlar, hepatosplenomegali ve/veya ekstramedüller hematopoez ile ilişkili bir miyeloproliferatif neoplazmdır (MPN). PMF, MPN'ler arasında en kötü prognoza sahiptir ve hastalar hastalığın ilerlemesi, lösemik dönüşüm, trombo-hemorajik komplikasyonlar ve enfeksiyonlar nedeniyle erken ölüm riski altındadır. Çoğunlukla orta yaşlı ve ileri yaştaki yetişkinlerde görülür. Ortanca başlangıç yaşı 67'dir[1]. PMF, yaklaşık altı yıllık tahmini bir medyan genel sağkalım (OS) ile ilişkilidir[2]. PMF'in kesin nedeni bilinmemektedir. Kronik miyeloproliferatif bozukluklar, kronik miyeloid lösemi, polisitemi vera ve esansiyel trombositemi ile birlikte, pluripotent bir hematopoietik progenitör hücrenin somatik mutasyonundan kaynaklandığı düşünülmektedir[3]. Kromozomal anormallikler, anormal megakaryosit büyümesi, JAK2, MPL veya CALR mutasyonlarıyla birlikte JAK/STAT yolunun yapısal aktivasyonu, TGF-beta, trombopoietin (TPO) ve/veya TPO reseptörü MPL'nin anormal ekspresyonuyla ilişkili kemik iliği fibrozu patogenezde rol oynamaktadır.

Tanı; Hastaların yaklaşık %15 ila %30'u asemptomatiktir ve tanı splenomegali (hastaların en az %90'ında görülür), hepatomegali (%40 ila %70) veya anormal kan bulgularının araştırılması sırasında konur[4]. Dalak ve karaciğerin büyümesi, PMF ile ilişkili belirgin ekstramedüller hematopoez nedeniyledir. Sık görülen semptomlar arasında yorgunluk, karın ağrısı, karın şişkinliği, erken doyma, kaşeksi, kaşıntı, kilo kaybı, gece terlemeleri, kemik ağrısı, tromboz ve kanama bulunur. Hastaların yarısında anemi vardır. Beyaz kan hücresi (WBC) ve trombosit sayıları değişkendir; bazı hastalarda belirgin lökositoz ve/veya trombositoz bulunurken, bazılarında lökopeni ve/veya trombositopeni vardır. Periferik yaymada, gözyaşı hücreleri, çekirdekli eritrositler, genç miyeloid hücreler ve myeloblastları içeren lökoeritroblastik kan tablosu izlenir. Kemik iliği aspirasyonu fibrozise bağlı drytap nedeniyle zordur. Kemik iliği biyopsisinde retikülin ve kollajen boyaları ile değişen derecelerde fibrozis izlenmektedir. Genetik incelemede hastaların %60 ila %65'ında JAK2 mutasyonu, %20 ila %25'sinde CALR mutasyonu, %5'inde MPL mutasyonu saptanmaktadır. %8 ila %10 hastada ise üç mutasyon da negatiftir ("triple negatif")[5,6].

Tablo. 2022 DSÖ'ye göre PMF tanı kriterleri [7].

PMF (aşikar/fibrotik) ***(3 majör kriter ve 1 minör kriter)***	***PMF (prefibrotik/erken evre)*** ***(3 majör kriter ve 1 minör kriter)***
Majör kriterler	**Majör kriterler**
1. Derece ≥2 retikülin ve/veya kollajen fibrozisin eşlik ettiği megakaryosit proliferasyon ve atipi 2. DSÖ'ye göre diğer miyeloid neoplazi tanı kriterlerinin karşılanmaması 3. JAK2, CALR veya MPL mutasyon varlığı veya diğer klonal belirteçlerin varlığı veya reaktif kemik iliği fibrozisinin yokluğu	1. Derece ≤1 retikülin ve/veya kollajen fibrozisin eşlik ettiği megakaryosit proliferasyon ve atipi 2. DSÖ'ye göre diğer miyeloid neoplazi tanı kriterlerinin karşılanmaması 3. JAK2, CALR veya MPL mutasyon varlığı veya diğer klonal belirteçlerin varlığı veya reaktif kemik iliği fibrozisinin yokluğu
Minör kriterler	**Minör kriterler**
1. Başka bir nedenle açıklanmayan anemi 2. Lökositoz ≥11 × 109/l 3. Palpabl splenomegali 4. LDH düzeyinin üst sınırın üzerinde olması 5. Lökoeritroblastik kan yayması	1. Başka bir nedenle açıklanmayan anemi 2. Lökositoz ≥11 × 109/l 3. Palpabl splenomegali 4. LDH düzeyinin üst sınırın üzerinde olması

Prognoz; PMF hastalarında yaşam beklentisi sağlıklı popülasyona göre daha kısadır. Lösemik transformasyon en yaygın ölüm nedenidir. Hem klinik hem de moleküler özellikler prognozda etkilidir. PMF'de düşük sağ kalım; ileri yaş, konstitüsyonel semptomlar (ateş, gece terlemesi, kilo kaybı), anemi, lökositoz, trombositopeni, dolaşımdaki blastlar, kemik iliği fibrozisi derecesi ve transfüzyon bağımlılığı gibi belirli klinik prognostik faktörlerle ilişkilidir. PMF'deki prognoz ayrıca belirli sitogenetik özellikler, driver mutasyonlar (yani JAK2, CALR, MPL) ve belirli yüksek moleküler risk mutasyonlarından (örneğin ASXL1, SRSF2, U2AF1Q157, EZH2, IDH1/2) etkilenir. Progresyon riskini ve sağ kalımı belirlemek için prognostik puanlama sistemleri geliştirilmiştir ve tedavi buna göre planlanmaktadır[8]. PMF için en uygun prognostik araç konusunda bir fikir birliği yoktur ve tercih edilen model klinisyene ve kuruma göre değişebilir. Genel olarak, sitogenetik ve moleküler özellikleri içeren GIPSS, MIPSS70+, MIPSS70+ v2.0 gibi prognostik modeller, yalnızca klinik özellikleri kullananlardan daha etkilidir[9,10]. Ancak moleküler tekniklerin bulunmadığı durumlarda, klinik özelliklere ve/veya karyotipe dayalı DIPSS, DIPSS-Plus gibi modellerin kullanımı daha yaygındır[11].

Tedavi; PMF'de tedavi stratejisi hastanın kliniği, tedavi tercihi ve risk sınıflamasına göre belirlenmektedir. Hastalar risk skorlama sistemlerine göre düşük ve yüksek riskli olarak gruplandırılır. PMF için güncel ilaç tedavileri küratif değildir ve yaşamı uzattığı gösterilememiştir. Bu ilaç tedavilerinde amaç çoğunlukla semptomları azaltmak ve yaşam kalitesini artırmaktır. Allogeneik hematopoetik kök hücre nakli (AHKHN), küratif potansiyeli olan tek tedavi modalitesidir.

Allojenik Hematopoetik Kök Hücre Nakli; AHKHN kararı hastanın performans durumu, yaş, komorbidite (pulmoner, kardiyak, karaciğer ve böbret yezmezliği), psikolojik durum, hasta tercihi ve donör durumuna göre verilmelidir. AHKHN, PMF'li hastaların yaklaşık yarısında uzun vadeli sağ kalım ve en az dörtte birinde nükssüz ölüm oranı (NRM) ile ilişkilidir[12]. Fakat nakil ilişkili morbitide ve mortalite oranları da yüksektir. Dolayısı ile AHKHN seçilmiş hastalarda tercih edilmelidir. AHKHN öncesinde masif splenomegalisi (kostal marjın >15 cm altında) olan hastalarda nakil ilişkili mortaliteyi azaltmak için splenektomi, ruxolutinib veya splenik radyoterapi önerilebilmektedir.

Yüksek riskli hastalarda tedavi; Yüksek riskli PMF'li hastaların prognozu kötüdür ve hastalıkla ilişkili belirgin semptomlar göstermeleri muhtemeldir. Hastalara öncelikli olarak uygun ise AHKHN önerilmektedir. AHKHN'ye uygun olmayan yüksek riskli semptomatik hastalara semptomlara yönelik konvansiyonel ilaç tedavisi verilmeli veya klinik çalışmalara yönlendirilmelidir[13]. Transfüzyonlar, danazol, eritropoetin stimüle edici ajanlar, lenalidomid, talidomid, steroid, luspatercept gibi ajanlarla anemi; hidroksiüre, ruxolitinib, momelotinib, fedratinib, pacritinib gibi JAK inhibitörleri ile splenomegalinin tedavisi uygulanabilir. Asemptomatik yüksek riskli hastalarda ise tedavinin hastalığın doğal seyrini değiştirdiğine dair bir kanıt yoktur ve ilaç ilişkili yan etkilerden korunmak adına gözlem ile gidilebilir.

Düşük riskli hastalarda tedavi; Bu hasta grubunda tedavi semptomlara göre yönetilmelidir. Düşük riskli asemptomatik hastalar için, semptom odaklı tedavi veya AHKHN yerine gözlem, semptomatik hastalar için ise semptom odaklı tedavi önerilmektedir.

JAK inhibitörleri;

Ruxolitinib JAK1/2 protein kinaz inhibitörüdür. Splenomegali (özellikle anemisi olmayan) ve konstitüsyonel semptomları olan yüksek riskli PMF hastalarında önerilmektedir. Ruxolitinib'in, hastaların yarısında PMF' nin semptomlarını hafiflettiği görülmüş ancak sağ kalımı önemli ölçüde uzattığı veya lösemik dönüşüm riskini azalttığı gösterilememiştir[14]. Ruxolitinib aktif enfeksiyonu olan hastalarda kullanılmamalıdır. Tüberküloz, herpes zoster virüs ve hepatit B virüs reaktivasyonuna dikkat edilmelidir. Trombositopeni, karaciğer veya böbrek fonksiyon bozukluğu olan veya güçlü CYP3A4 inhibitörleri ilaçları eş zamanlı alan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Ruxolitinib'in başlangıç dozu, bazal trombosit sayısına göre belirlenir: >200.000/mikroL'lik bir trombosit sayısı için günde iki kez 20 mg, 100.000 ile 200.000/mikroL arasındaki bir trombosit sayısı için günde iki kez 15 mg, 50.000 ile <100.000/mikroL arasındaki bir trombosit sayısı için günde iki kez 5 mg önerilmektedir. Altı aylık tedaviden sonra dalak boyutunda azalma veya semptomlarda iyileşme olmazsa, ruxolitinib kademeli olarak kesilmelidir. Ruxolitinib'in aniden kesilmesinde hastalık semptomlarının progresyonu ve ateş, hipotansiyon, hipoksi gibi sistemik inflamatuar yanıt sendromu belirtilerinin gelişebileceği akılda tutulmalıdır[15]. Ruksolitinib kesilme sendromunda glukokortikoid, ruksolitinibin yeniden başlanması, vazopressör ilaçlar veya hidroksiüre önerilmektedir[13].

Momelotinib hem bir JAK inhibitörü hem de bir aktivin A reseptörü tip 1 (ACVR1) inhibitörüdür. Momelotinib günde bir kez ağız yoluyla 200 mg dozunda kullanılır. FDA tarafından anemisi olan yetişkinlerde orta veya yüksek riskli MF tedavisi için onaylanmıştır. Başlıca yan etkileri sitopeniler, enfeksiyonlar, hepatotoksisite, kardiyovasküler olaylar, tromboz ve periferik nöropatidir. Momelotinib'in SIMPLIFY çalışmasında, PMF ve trombositleri ≥50.000/mikroL olan hastalarda transfüzyon yükünü ve diğer semptomları azalttığı gösterilmiştir[16].

Fedratinib JAK2 selektif inhibitördür. Ruksolitinibe yanıtsız veya tolere edemeyen hastalarda dalak boyutu ve semptomlarda azalma sağlamak için kullanılmaktadır. Ancak ciddi ve potansiyel olarak ölümcül Wernicke benzeri ensefalopati ile ilişkilidir. Fedratinib'e başlamadan önce tiamin düzeyleri ölçülmeli, gerekirse replasman yapılmalı ve ciddi Wernicke benzeri ensefalopatiden kaçınmak için tedavi sırasında periyodik olarak değerlendirilmelidir. Fedratinib yalnızca trombosit sayısı >50.000/mikroL olan hastalarda kullanılmalıdır. Fedratinib günde bir kez, aç veya tok karnına 400 mg oral yoldan uygulanır. Doz ayarı karaciğer fonksiyon testlerine göre yapılmalı ve CYP3A4'ü etkileyen ilaçlarla birlikte dikkatli kullanılmalıdır[17]. Yan etkileri anemi, trombositopeni, gastrointestinal rahatsızlık, kardiyovasküler rahatsızlıklar, karaciğer toksisitesi ve bazen ölümcül olabilen şiddetli ensefalopatidir. Fedratinib ile kesilme sendromu tanımlanmamıştır ancak yine de ilacın doz azaltılarak kesilmesi önerilmektir[18].

Pakritinib ACVR1 inhibisyonu yaparak hepsidin ekspresyonunu baskılar ve kemik iliğinde eritropoezisi artırır. Pakritinib günde iki kez oral yolla 200 mg dozunda kullanılır. Semptomatik splenomegali, anemi ve trombosit sayısı <50.000/mikroL olan hastalarda bu ilacın kullanılması düşünülebilir. İshal, bulantı, trombositopeni, anemi, kanama ve kardiyak yan etkileri

mevcuttur. Pakritinib faz 3 PERSIST-2 çalışmasında trombositopenili PMF hastalarında semptomları hafifletmek için en iyi mevcut tedaviden daha etkili bulunmuştur[19].

Diğer tedaviler; Hidroksiüre, interferon ciddi anemisi olmayan, orta düzeyde splenomegali ve diğer proliferatif belirtileri (örn. trombositoz, lökositoz, konstitusyonel semptomlar) olan hastalarda kullanılabilir. Splenomegali bulguları belirgin olan uygun hastalarda splenektomi veya splenik radyoterapi düşünülebilir. Ağrı nedeni ile hayat kalitesi etkilenen seçilmiş hastalarda ekstramedüller hematopoez bölgelerine yönelik lokal radyoterapiler uygulanabilir. Anemi, trombositopeni olanlarda transfüzyon, splenektomi yapılan hastalarda hemofilus influenza tip B, pnömokok ve meningokoka yönelik aşılama, ruksolitinib alan hastalarda inaktive herpes zoster aşısı ve antiviral, antibakteriyal proflaksi, nötropenik hastalarda granülosit-makrofaj koloni stimülan faktör (GM-CSF) verilmesi gibi destek tedaviler de akılda tutulmalıdır.

Kaynaklar

1. Mesa RA, Silverstein MN, Jacobsen SJ, Wollan PC, Tefferi A. Population-based incidence and survival figures in essential thrombocythemia and agnogenic myeloid metaplasia: an Olmsted County Study, 1976-1995. Am J Hematol. May 1999;61(1):10-5. doi:10.1002/(sici)1096-8652(199905)61:1<10::aid-ajh3>3.0.co;2-i
2. Tefferi A, Guglielmelli P, Larson DR, et al. Long-term survival and blast transformation in molecularly annotated essential thrombocythemia, polycythemia vera, and myelofibrosis. Blood. Oct 16 2014;124(16):2507-13; quiz 2615. doi:10.1182/blood-2014-05-579136
3. Tefferi A, Gangat N, Pardanani A, Crispino JD. Myelofibrosis: Genetic Characteristics and the Emerging Therapeutic Landscape. Cancer Res. Mar 1 2022;82(5):749-763. doi:10.1158/0008-5472.Can-21-2930
4. Visani G, Finelli C, Castelli U, et al. Myelofibrosis with myeloid metaplasia: clinical and haematological parameters predicting survival in a series of 133 patients. Br J Haematol. May 1990;75(1):4-9. doi:10.1111/j.1365-2141.1990.tb02609.x
5. Klampfl T, Gisslinger H, Harutyunyan AS, et al. Somatic mutations of calreticulin in myeloproliferative neoplasms. N Engl J Med. Dec 19 2013;369(25):2379-90. doi:10.1056/NEJMoa1311347
6. Cazzola M, Kralovics R. From Janus kinase 2 to calreticulin: the clinically relevant genomic landscape of myeloproliferative neoplasms. Blood. Jun 12 2014;123(24):3714-9. doi:10.1182/blood-2014-03-530865
7. Khoury JD, Solary E, Abla O, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. Leukemia. Jul 2022;36(7):1703-1719. doi:10.1038/s41375-022-01613-1
8. Passamonti F, Cervantes F, Vannucchi AM, et al. A dynamic prognostic model to predict survival in primary myelofibrosis: a study by the IWG-MRT (International Working Group for Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment). Blood. Mar 4 2010;115(9):1703-8. doi:10.1182/blood-2009-09-245837
9. Tefferi A, Guglielmelli P, Lasho TL, et al. MIPSS70+ Version 2.0: Mutation and Karyotype-Enhanced International Prognostic Scoring System for Primary Myelofibrosis. J Clin Oncol. Jun 10 2018;36(17):1769-1770. doi:10.1200/jco.2018.78.9867
10. Tefferi A, Guglielmelli P, Nicolosi M, et al. GIPSS: genetically inspired prognostic scoring system for primary myelofibrosis. Leukemia. Jul 2018;32(7):1631-1642. doi:10.1038/s41375-018-0107-z
11. Gangat N, Caramazza D, Vaidya R, et al. DIPSS plus: a refined Dynamic International Prognostic Scoring System for primary myelofibrosis that incorporates prognostic information from karyotype, platelet count, and transfusion status. J Clin Oncol. Feb 1 2011;29(4):392-7. doi:10.1200/jco.2010.32.2446
12. Ali H, Bacigalupo A. 2021 Update on allogeneic hematopoietic stem cell transplant for myelofibrosis: A review of current data and applications on risk stratification and management. Am J Hematol. Nov 1 2021;96(11):1532-1538. doi:10.1002/ajh.26349
13. Tefferi A. Primary myelofibrosis: 2023 update on diagnosis, risk-stratification, and management. Am J Hematol. May 2023;98(5):801-821. doi:10.1002/ajh.26857
14. Mesa RA, Gotlib J, Gupta V, et al. Effect of ruxolitinib therapy on myelofibrosis-related symptoms and other patient-reported outcomes in COMFORT-I: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Clin Oncol. Apr 1 2013;31(10):1285-92. doi:10.1200/jco.2012.44.4489
15. Dai T, Friedman EW, Barta SK. Ruxolitinib withdrawal syndrome leading to tumor lysis. J Clin Oncol. Oct 10 2013;31(29):e430-2. doi:10.1200/jco.2012.47.6473
16. Mesa RA, Kiladjian JJ, Catalano JV, et al. SIMPLIFY-1: A Phase III Randomized Trial of Momelotinib Versus Ruxolitinib in Janus Kinase Inhibitor-Naïve Patients With Myelofibrosis. J Clin Oncol. Dec 1 2017;35(34):3844-3850. doi:10.1200/jco.2017.73.4418
17. Pardanani A, Harrison C, Cortes JE, et al. Safety and Efficacy of Fedratinib in Patients With Primary or Secondary Myelofibrosis: A Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol. Aug 2015;1(5):643-51. doi:10.1001/jamaoncol.2015.1590
18. Vannucchi AM, Barbui T, Cervantes F, et al. Philadelphia chromosome-negative chronic myeloproliferative neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. Sep 2015;26 Suppl 5:v85-99. doi:10.1093/annonc/mdv203
19. Mascarenhas J, Hoffman R, Talpaz M, et al. Pacritinib vs Best Available Therapy, Including Ruxolitinib, in Patients With Myelofibrosis: A Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol. May 1 2018;4(5):652-659. doi:10.1001/jamaoncol.2017.5818

Gansiklovir Dirençli Sitomegalovirüs (CMV) Enfeksiyonlarında Tedavi

Dr. Vildan ÖZKOCAMAN
Bursa Uludağ Üniversitesi, Bursa

Sitomegalovirüs (CMV) enfeksiyonları sağlıklı bireylerde genellikle grip benzeri tablo ile kendini sınırlamakta ve bazen de asemptomatik kalmakta iken bağışıklığı baskılanmış hastalarda; neonatal dönem, immün-yetersizlik hastalıkları, kanser hastaları, solid organ transplantı (SOT) ve hematopoetik kök hücre nakilleri (HCT) sonrası alıcılarda yaşamı sınırlayan ve mortalitesi yüksek hastalıklara yol açmaktadır. CMV infeksiyonları kanda viremi olarak bulgu verirken hastalık ilerlediğinde çeşitli organlarda (gastrointestinal yol, retina, akciğerler, meninksler) inflamasyon tetiklenerek hastanın kaybedilmesi ile sonuçlanabilir. Hematopoetik kök hücre nakli alıcılarında CMV enfeksiyonları multipl organlarda direkt patogenik etkiler ve indirekt olarak da graft-versus host hastalığına, hematopoetik graft yetersizliğine, diğer patojenlerle eş zamanlı enfeksiyonlara zemin hazırlamaktadır.

CMV enfeksiyonları: Primer enfeksiyon, latent virüsün reaktivasyonu, tekrarlayan enfeksiyonlar şeklinde görülmekte ve kemik iliği nakli sonrası relaps-dışı mortaliteyi arttırmaktadır. Nakil öncesi pre-transplant aşamada CMV taraması ile CMV-viral yük izlenmelidir. Profilaktik, preemptive ya da tedavi amaçlı gansiklovir, valgansiklovir, foskarnet, cidofovir, letermovir gibi anti-viral tedaviler planlanmaktadır.

Tedavideki ilaçlar: İlk olarak 1988'de gansiklovir (GSV), 1991'de foskarnet (FOS), 1996'da cidofovir (CDV), 2001'de valgansiklovir (VGCV), 2017'de letermovir (LMV), 2021'de de maribavir (MBV) kullanıma girmiştir. Profilaktik olan tüm risk grubundaki hastalara 3-6 ay uygulanan, pre-emptive anti-viral ise; kan viral DNA yükü belli eşiğe ulaştıktan sonra başlanan ve ilaç ilişkili toksiteyi ve ilaç maruziyetini azaltan tedavidir. Hibrid yaklaşımlar (yüksek riskli hastalara profilaksi ile başlayıp sonra preemptif ile devam) da uygulanabilmektedir. DNA polimeraz inhibitörleri enfeksiyondan korunmada ve hastalık tedavisinde son yıllara kadar kullanılan ajanlar olmuşlardır. Viral terminaz kompleksler, UL97 kinaz gibi yeni tanımlanan hedeflere yönelik yeni potansiyel ajanlar arasında FDA onayı alan letermovir ve maribavir tedavileri olmuştur.

CMV izlemi: Günlük pratikte allogeneik kemik iliği nakli sonrası alıcılara anti-viral ajanların uzamış ve tekrarlayan kullanımlarına da ihtiyaç olmaktadır. Plazma CMV-DNA düzeyleri nakil sonrası ilk 30 gün haftada 2, 30-100 gün arasında haftada 1, 100 günden sonra 2 haftada bir olarak izlenmektedir. Düzenli gözlemler sırasında CMV-viral yükü yüksek risk grubunda 500 IU/ml'yi, düşük risk grubunda ise 1000 IU/ml'yi aşarsa pre-emptive gansiklovir, valgansiklovir ya da foskarnet başlanabilmektedir. Pre-emptive tedaviden 2 hafta sonra viral yük 1 $\log_{10}$ dan fazla düşmezse refrakter CMV-DNA nedeniyle anti-viral ajan değişikliği ya da CMV ilaç direnç testlerinin yapılması için enfeksiyon hastalıkları ile konsültasyon yapılması düşünülmektedir. Eylül 2020'den sonra ise allogeneik nakil altındaki CMV serpozitif hastalara anti-CMV profilaksisi için letermovir onay almıştır. CMV-ilaç direnci testleri olarak genotipik ve fenotipik direnç tayinlerinden söz edilmektedir.

Direnç gelişimi için risk faktörleri; İmmünsüpresyonun yoğunluğu, SOT için D+R- (donör +, alıcı –), HCT alıcılarında ise D-R+ (donör-, alıcı+), T hücre deplesyou, gecikmiş immün iyileşme ve aktif GVHD olmasıdır. Gansiklovir direnç insidansı SOT alıcılarında %5-12, akci-

ğer transplantlarında %18, HCT alıcılarında allograftlarda %5, haploidentik nakil sonrası %15'e ulaşmaktadır. Gansiklovire direnç tayini için en sık UL97 ve UL54 genlerindeki mutasyonlar bakılmaktadır. UL97 mutantlarda i.v. GSV 10 mg/kg 2x1'e yükseltilmesi ya da FOS 60mg/kg, 8 saat ara ile, ya da 90mg/kg 12 sa ara ile uygulanması önerilebilir, UL54 FOS dirençli ise CDV 5 mg/kg (hf 1, 2 hf sonra her 2 hf da 1) uygulanabilir. LMV UL56 alt tipine etkili, UL97 için ise MBV daha selektif inhibitördür.

Letermovir: LMV (Prevymis, Marc Sharp) oral/i.v 480 mg 1x1 gün (siklosporinle birlikte ise 240mg/gün) verilir, emniyetlidir ve iyi tolere edilir. GCV'in aksine myelosüpresyon yapmaması önemli avantajıdır ve diğer anti-viral ilaçlarla çapraz direnci yoktur. LMV FDA onayını da HCT alıcılarında profilakside kullanım ve miyelosupresyon yapmıyor olması ile almıştır.

Relaps-refrakter CMV hastalığında ise maribavir (Livtencity, Takeda) oral kullanımı ile 400mg 2x1 ile, emniyetli ve iyi tolere edilir bulunmuştur. MBV böbrek fonksiyon bozukluğu/miyelosüpresyonu olan hastalarda da kullanılabilmektedir. MBV'in göz ve beyne penetrasyonu düşük olduğundan retinit ve ansefalit olgularında önerilmemektedir. CDV ve FOS retinit ve ensefalit olgularında başarıyla kullanılabilmektedir.

Dirençli olgu çalışmaları: HCT alıcılarında nakil sonrası CMV-DNA düzeyleri kanda refrakter seyreden 123 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada; median yaş 44(5-72) ve hastaların yarısı HLA-uyumlu, yarısı HLA-uyumsuz nakillerden oluşmaktaydı. Bu çalışmada hastaların %10.6'sı letermovir ile profilaksi almıştı. Kanda CMV-DNA refrakterliği nakil sonrası ortanca 70.gün (12-1352) de izlendi. Hastaların %40,7'sinde CMV organ hastalığı ile 2'den fazla organ tutulumu vardı (en sıktan aza doğru kolit, retinit, gastrit, pnömoni, ensefalit, menenjit gözlenmişti). Pik CMV yükü 593,12 IU/ml (910-146909), rezistan olanlarda viral yük 2281 ortanca değerde idi. Toplamda hastaların %71,5'inde orta-şiddetli GVHD saptandı ve HCT sonrası 1 yıllık toplam yaşam %52,9 bulundu. Bu çalışmadaki 123 hastanın 101'i gansiklovir, 17'si valgansiklovir, 5'i foskarnet ile tedavi almışlardı. Bu cohorttaki HCT alıcıları arasında enfeksiyon oranı %62,9, refrakterlik ise %8.6 idi ve ilaç direnci testi ile mutasyon %8.1'inde izlendi. Başka çalışmalarda bu oran %3-11,4 arasında izlenmişti. Dirençli varyantların tümü gansiklovir ve valgansiklovir ile ilgili UL97 geninde idi. Önemi bilinmeyen varyantların da çoğu UL54 geninde saptandı ve ilaç duyarlılıklar bilinmemekteydi. Bu çalışmada CMV'ye karşı genetik dirençli varyantları olan hastaların tedavisinde CMV klirensi yönünden, tedavisi modifiye edilenlerle başlangıç anti-viral tedavisi değiştirilmeyenler karşılaştırıldığında ilginç olarak fark bulunmadı. Ancak genetik varyantlı hastalarda orta ya da şiddetli GVHD insidansı yüksekti ve bunların 1 yıllık toplam yaşamları daha kötüydü.

CMV enfeksiyonu, transplant sonrası süreçte mortalite ve morbiditeyi ciddi arttıran komplikasyonlardandır. Relaps-refrakter CMV'li transplant alıcıları sıklıkla uzamış bir anti-CMV tedavisine ihtiyaç gösterirler. Bu alandaki tedavi seçenekleri suboptimal ve etkileri de sınırlı kalmaktadır. Mevcut ajanlar arasında olası direnç ve çapraz direnç, toksisiteler bulunmaktadır. Kullanılan anti-viral ajanlarla tedaviyi sınırlayan miyelosüpresyon (valgansiklovir ve gansiklovir ile) ve nefrotoksisite (foskarnet ve cidofovir ile) gibi toksisiteler gözlenmektedir. Böylece yeni, emniyetli, etkili ajanlar için karşılanmamış bir ihtiyaç vardır.

Maribavir: Bir benzimidazole riboside olan Maribavir, multimodal anti-CMV aktivitesine sahiptir. CMV-DNA aktivitesini inhibe eder. UL-97 protein kinaz'ın inhibisyonu yoluyla (doğal bir substratı olan viral kapsidin nükleer çıkışını ve köprülenmesini inhibe ederek) etkisini göstermektedir. Maribavir faz II çalışmalarda 400 mg, 800mg, 1200 mg 2x1 günde 2 kez alındığında SOT ve HCT CMV enfeksiyonlu, relaps/refrakter hastalarda bile 6 hf içinde etkili virüs klirensini sağlayabildiği gözlenmiştir. Bu faz III çalışma SOT ve HCT alıcılarında relaps/refrakter CMV enfeksiyonu tedavisi için Maribavir'e karşı araştırıcıların seçtiği tedavi ile, maribavirin etkinliği ve emniyetini karşılaştırmaktadır. Faz III, randomize, açık etiketli, çok merkezli çalışmada 12 yaş> HCT ve SOT alıcılarında plazmada CMV enfeksiyonu dökümante edilenlerde kantitatif pcr ile CMV-DNA taraması 910 IU/ml ve üzeri ardışık 2 test ile viremi olarak rapor edilenler pozitif kabul edildi. Ondört gün ve üzeri sürede anti-CMV tedavisi alan ve CMV-DNA'da 1-$\log_{10}$ dan fazla düşüş değerlerine ulaşamayanlar son tedaviye dirençli olarak tanımlandı. Düşük titrede <9100-910 IU/ml, orta titrede >9100-91000, yüksek titrede >91000 IU/ml aralıkları kabul edildi. Maribavir 400 mg oral 2x1 ve araştırıcıların belirlediği tedavi 8 hf alan, 12 hf takip dönemi ile izlendi. 8 hafta da CMV-klirensi doğrulanamazsa cevap vermedi olarak yorumlandı. Bu 8 hf sonunda semptom kontrolü olup olmadığı, 16 hf boyunca idame (8 hf sı tedavi ile) izlendi. Bu çalışma Aralık 2016-Ağustos 2020 tarihleri arası, 415 hasta, 12 ülke den 101 ayrı merkezden veriler alındı. Maribavir alan 235, araştırıcıların belirlediği tedavi alan 117 olgu ile karşılaştırıldı. Hastaların %73'ü çalışmayı tamamladı ve maribavir grubunda bu oran %87, diğerinde %49,6 idi. Maribavir ile 57 (2-64) gün, diğer tedaviler ile 34 (4-64) gün kullanım ile, maribavirin yan etki nedeniyle kesilmesi %13,2, diğerinde %31,9 bulundu. Maribavir grubunda en sık tat alma duyusunda bozulma (%37,2, diğer grupta aynı yakınma %3,4) saptandı. Tat almadaki bu bozukluk ya tedavi sırasında ya da son dozdan ortanca 7 gün içinde kaybolmakta idi. Araştırıcının seçtiği tedavi grubunda nötropeni en sık gözlenen yan etkiydi (%22,4, maribavir grubunda %9,4). Bulantı, kusma, diyare iki grup arasında benzerdi. Hipokalemi maribavirde %3,4, foscarnet ile % 19,1, akut renal yetersizlik maribavirde %8.5, foscarnette %21.3 bulundu. Bu çalışmada maribavir araştırıcının belirlediği (gansiklovir, valgansiklovir, foscarnet ya da sidofovir) 'e göre 8hf da CMV virüs klirensi için üstünlük göstermiştir ve bu durum CMV-dirençli hastalarda da gözlenmiştir. Mevcut ajanlar uzamış kullanım için sınırlamalara sahiptir. İmmünsüpresyon devam ettiği sürece CMV latent bir virüs olarak etkili tedavinin kesilmesinden sonra bile devam etmiştir. Tedavi ilişkili yan etki maribavirle daha az sıklıktadır. Tat alma duyusundaki bozukluk nedeniyle maribavir tedavisi altında çok az hastada kesmeyi gerektirecek düzeylerde olmuştur. (%0,9). Maribavir ile tedavideki hastalarda nötropeni ve renal bozukluk oranı daha düşüktür. Maribavir P-gp bir taşıyıcı rolü olan standart immünsüpresif ilaçların dağılım ve dispozisyonunda görev alan proteini inhibe eder. Çalışmalar sırasında immünsüpresif ilaç konsantrasyon düzeyi maribavir tedavisi sırasında sıklıkla monitörize edilmiştir. İmmünsüpresif doz ayarı ihtiyacı için özellikle maribavirin başlangıcında ve ilaç kesilmesi sırasında bakılmıştır. CMV ensefaliti nedeniyle hastalarla ilgili, maribavirin kan-beyin bariyerini geç-

memesi nedeniyle sınırlı klinik çalışma bildirilmesi önemlidir, bu nedenle CMV ensefalitli hastalar çalışmada hariç tutulmuştur. Valgansiklovir/gansiklovir viral UL97 protein kinaz' ın aktivasyonuna ihtiyaç gösterir. Böylece, UL54 DNA polimerazı/ ya da UL97 protein kinazı kodlayan CMV geninde spesifik mutasyonlar onaylı tedavilere direnci bildirir. Maribavir rezistan CMV enfeksiyonlarında direkt olarak UL97 protein kinazı inhibe etttiği için valgansiklovir/gansiklovir ile birlikte uygulanamaz. Maribavir CMV profilaksisi için araştırıldığında 100mg 2x1 ile faz 3 çalışmada transplant alıcılarında önlemek için yeterli bulunmamıştır, bununla birlikte son çalışmalarda maribavir'in yüksek dozu 400mg 2x1 dozu ile, CMV enfeksiyonlu transplant alıcıları arasında CMV virüs klirensinde etkinlik göstermiştir. Tedavi başlamak için CMV viral yükü için bir cutt-off için fikir birliği yoktur. Maribavir relaps-refrakter CMV enfeksiyonlarında umut verici tedaviyi oluşturmaktadır.

Kombinasyon tedavisi: İlaç direncini azaltmak, toksiteyi azaltmak, terapötik etkileri arttırmak amacıyla düşünülebilir. İn vitro çalışmalarda; LMV+GCV+CDV: additif ve FOS ile minör sinerjistik bulunmuştur. LMV+artesunate: orta sinerjistik, MBV+-GSV: antagonistik etki, MBV+FOS+CDV+L-MV: sinerjistik etkiye sahiptir.

Diğer alternatif tedaviler: Sellüler adaptif immünoterapiler: SOT alıcılarında yoğun immünsüpresyon nedeniyle T hücre fonksiyonları zayıflamıştır, CMV spesifik adaptif T hücre tedavisi ile CMV spesifik T hücre tamiri gerçekleşir, çalışmalarda emniyetli bulunmuştur, direnç gelişimi de bildirilmemiştir. Bu tedavilere ulaşım her merkezde olmaması, pahalılığı nedeniyle zordur ve yaygınlaşamamıştır. Refrakter CMV enfeksiyonlarında post-transplant kullanımı ile ilgili ECIL7'de Grade BIIu düzeyinde öneri bulunmaktadır. Yüksek doz steroid alan hastalarda adaptif T hücreleri olumsuz etkilenmektedir. Alemtuzumab ve idelalisib alanlarda da CMV enfeksiyonu görülme sıklığı arttığından yüksek riskli hastalar olarak kabul edilmelidirler.

Diğer seçenekler: Brincidofovir, oral ajan, artesunate (malarya tedavisinde kullanılan bir ajan,i.v) invitro etkinliği CMV 'ye karşı anektodal kalmaktadır. Bir diğer ajan leflunomide romatoid artrit ve psoriatik artrit tedavisinde kullanılan (Arava) dır ve kontrollü klinik çalışması olmamasına rağmen gansiklovir-dirençli CMV 'ye karşı invitro aktivitesi birkaç raporda gösterilmiştir.

Sonuç: Gansiklovir dirençli CMV enfeksiyonu saptandığında immünsüpresif dozunun da azaltılması unutulmamalıdır. Tedavi hastanın risk faktörlerine, transplantın hazırlama rejimine göre de düzenlenmelidir. Letermovir profilaksisi alan HCT alıcılarında dirençli enfeksiyonlarla karşılaşılmasının azaldığı verileri de literatürde izlenmektedir. Gansiklovir-rezistan mutasyonlar CMV genlerinde en çok UL97 ve UL54 bölgesindedir. İkili, üçlü dirençler nadirdir fakat gözlenebilmektedir. Letermovir direnci UL56 mutasyonlarında izlenebilir. Test yapılması ile ilgili mevcut bir fikirbirliği yoktur. CMV spesifik immün cevabı izleyebilen yeni tanısal tetkiklere ihtiyaç olduğu söylenebilir. Rezistan/refrakter CMV infeksiyonlarının tedavisi majör bir terapötik zorluk olmaya devam etmektedir.

Kaynaklar

1- Avery RK, Alain S, Alexander BD, Blumberg EA, Chemaly RF, Cordonnier C, Duarte RF, Florescu DF, Kamar N, Kumar D, Maertens J, Marty FM, Papanicolaou GA, Silveira FP, Witzke O, Wu J, Sundberg AK, Fournier M, SOLSTICE Trial Investigators. Maribavir for Refractory Cytomegalovirus Infections with or without resistance post-transplant: Result from a phase 3 randomized clinical trial. Clinical Infectious Disease 2022: 75(4): 690-701.

2- Khawaja F, Spallone A, Kotton CN, Chemaly RF. Cytomegalovirus infection in transplant recipients: newly approved additions to our armamentarium. Clinical Microbiology and Infection 2023, 29: 44-50.

3- Sarınoğlu CS, Çolak D, Küpesiz OA, Kuşkucu MA, Yalçın K, Sağlık İ, Mutlu D, Midilli K, Peker BO, Özhak B, Özkul A, Foldes K. Sitomegalovirüs izolatlarında gansiklovir direncinin fenotipik ve genotipik yöntemlerle araştırılması. Mikrobiyol Bul 2023; 57(3): 401-418.

4- Ljungman P, Camara R, Robin C, Crocchiolo R, Einsele H, Hill JA, Hubacek P, Navarro D, Cordonnier C, Ward KN, on behalf of the 2017 European Conference on Infections in Leukemia group. Guidelines fort he management of cytomegalovirus infection in patients with haematological malignancies and after stem cell transplantation from the 2017 European Conference on infections in leukemia (ECIL 7). Thelancet.com/infection 2019 (19): 260-272.

5- Gilbert C, Boivin G. Human Cytomegalovirus rezistance to antiviral drugs. Antimicrobial agents and chemotherapy 2005, 49(3); 873-883.

6- Wilkens H, Sester M. Treatment of cytomegalovirus Infection with Cidofovir and CMV Immune Globulin in a lung transplant recipient. Case Report in Transplantation 2016;1-4.

7- NCCN Guidelines version 2.2024. Prevention and Treatment of cancer-related Infections.

8- Chou SW. Cytomegalovirus drug resistance and clinical implications. Transplant Infect Dis 2001:3;20-24.

9- Chae S, Kim HS, Cho SY, Nho D, Lee R, Lee DG, Kim M, Kim Y. Genetic Variants associated wirh drug resistance of cytomegalovirus in Hematopoetic cell transplantation recipients. Viruses 2023: 15; 1-11.

10- Piret J, Boivin G. Management of cytomegalovirus infections in the era of the novel antiviral players, letermovir and maribavir. Infect Dis. Rep.2024; 16: 65-82.

11- Kleiboeker SB. Prevalence of cytomegalovirus antiviral drug resistance in transplant recipients. Antiviral Research 215 2023; 1-6.

12- Allaw F, Haddad SF, Zakhour J, Kanj SS. Management of cytomegalovirus infection in allogeneic hematopoietic stem cell transplants. International Journal of Antimicrobial Agents 62 (2023); 1-10.

13- Walti CS, Khanna N, Avery RK, Helantera I. New treatment options for refractory/ resistant CMV infection. Transplant International 2023 (36) 11785:1-11.

14- Gourin C, Alain s, Hantz S. Anti-CMV therapy, what next? A systematic review. Front. Microbiol. 2023 (14)1321116; 1-31.

15- Chemaly RF, Chou S, Einsele H, Griffiths P, Avery R, Razonable RR, Mullanr KM, Kotton C, Lundgren J, Komatsu TE, Lischka P, Josephson F, Douglas CM, Umeh O, Miller V, Ljungman P, The Resistant Definitions Working Group of the Cytomegalovirus Drug Development Forum. Definitions of resistant and refractory cytomegalovirus ınfection and Disease in transplant recipients for use in clinical trials. Immuncompromise Hosts CID 2019: 68;1420-1426.

16- Shapira MY, Resnick IB, Chou S, Neumann AU, Lurain NS, Stamminger T, Caplan O, Saleh N, Efferth T, Marshchall M, Wolf DG. Artesunate as a potent antiviralagent in a patient with late drug-resistant cytomegalovirus ınfection after hematopoetic stem cell transplantation. Clinical Infectious Disease 2008; 46: 1455-1457.

Lösemide Komplikasyonlar: İnvaziv Fungal Enfeksiyonlarda Proflaksi ve Tedavi

Dr. Yasemin Işık BALCI
Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Aydın

Dünyadaki mantar türü sayısı 5 milyon olup, bunlardan 300 tanesi insanda hastalık yapmaktadır. Mantar enfeksiyonlarından, her yıl 1 milyar insan etkilenmekte, 1 milyondan fazla insan ise ölmektedir. Mantarların derin dokulara yerleşmesi invaziv fungal (İFE) olarak tanımlanmaktadır. İFE, malignite hastalarında ciddi morbidite ve mortalite nedenidir. Çocuklarda en sık İFE neden olan Kandida ve Aspergilloz'dur. Son yıllarda Kandida türlerine karşı etkili tedavi ve proflaksi ile mayalarda azalma aspergilloz, mukorda artma görülmektedir. İFE için, AML, yüksek risk/relaps ALL en riskli gruplardır. Ayrıca hastanın yüksek doz steroid (≥0.3 mg/kg/gün eşdeğeri) kullanımı, uzamış ve derin nötropeni ve monositopeni, kateter kullanımı, mukozal bariyerin bozulması ve geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı riski daha da artırmaktadır. Klinik bulguların İFE için özgül olmaması, spesifik tanı testlerinin yaygın kullanılmaması, rutin tanı testlerinin ayırt edici olmaması nedeni ile İFE'da tanı kolay değildir. Tanı için, risk faktörleri, mikrobiyolojik tanı (mikroskobi, biyobelirteçler, kültür/histopatoloji, moleküler yöntemler) klinik ve görüntüleme birlikte değerlendirilmelidir. ECİL 8 (European Conference on Infections in Leukemia), "Biyobelirteçlere ve görüntülemeye odaklanın" önerisini yapmaktadır. Serum Galaktomannan, invaziv Aspergilloz erken tanısı için, İFE için riskli çocuklarda aktif küf proflaksisi almıyor ise haftada 2 kez bakılması önerir. Toraks tomografide anormallik olan ve uzamış febril nötropenide yine serum Galaktomannan bakılması önerilmektedir. ECİL-8, serum β-D-Glukan ölçümünü tanı ve taramada önermemektedir. İFE tanısında görüntüleme yöntemleri(-PA AC grafi, Tomografi, MR,USG) önemli yer almaktadır. Tedavi planlanmasında; mantar için yüksek riskli hastaya proflaksi, riskli hasta olup 96 saatten uzun süren ateşi olan hastalara ampirik tedavi, test/tomografi(+) ve kanıt olmasa da yüksek şüpheli hastaya preemptif tedavi, kanıtlanmış enfeksiyona ise hedefe yönelik tedavi önerilmektedir. 26 çalışmanın oluşturduğu bir metanalizde antifungal proflaksinin İFE görülme sıklığını ve mortaliteyi azallttığı görülmüştür. ECİL-8, İFE gelişme riski ≥%10 olan AML, relaps ALL, yüksek riskli ALL hastalarına proflaksi önermektedir. Flukonazol, mayalara karşı etkilidir. Küf enfeksiyonu için proflaksi, aktif teşhis ve tedavi algoritmaları var ise kullanılmalıdır. Posakonazol proflaksisi, hem küf hem de maya için onaylıdır.≥ 13 yaş çocuklarda oral geç salınımlı tablet onaylıdır. Vorikonazol, hem küf hem de mayalara etkilidir. Proflaksi≥2 yaş onayı vardır. Lipozomal Amfoterisin B, küf ve mayalara etkilidir. Proflaksi için onayı yoktur. Ampirik tedavi, "geniş spektrumlu antibakteryel ajanlara cevap vermeyen, yüksek riskli çocuk hastalarda 96 saatten uzun süren ateş varlığında antifungal tedavi başlatılmalı ve olası ya da kanıtlı İFE yoksa nötropeni düzelene kadar devam edilmeli" şeklinde önerilmektedir. Çalışmalar, preemptif tedavi ile ampirik tedavinin etkinliği ve güvenilirliği arasında fark saptamamıştır. Hedefe yönelik tedavide, invaziv Aspergillozis tedavisinde, Vorikonazol veya Lipozomal Amfoterisin-B önerilmektedir. Tedavi süresi 6-12 hafta olup, immunsupresor tedavi gözetilerek süre uzatılabilir. İnvaziv Kandidiyazis enfeksiyonunda, kateter veya prostetik kapak var ise çıkarılmalıdır. Komplike olmayan Kandida enfeksiyonlarında tedavi süreci, nötropeniden çıkmak ve steril kan kültüründen sonraki 14 gün olarak belirlenir.

Kaynaklar

1. Groll AH et al.Mycoses 2024;67:e1364
2. Otto WR et al. Br J Haematol. 2020;189:607-24
3. Kurosawa M et al. Int J Haematol. 2012;96:748-757
4. Groll AH et al. ECIL-8. Lancet. 2021;22:e254-e269
5. Saffioti et al. Expert Rev Anti Infect Ther 2019;17:895
6. Yeoh DK et al. Mycopathologia. 2023;188:732-743
7. Panayiotis DZ et al.Clin Therap. 2010;32:14
8. Santaloya ME et al. J Antimicrob Chemother 2018;73:2860-66
9. Burgos A et al. Pediatrics 2008
10. Lanternier F et al. Mycoses.2020;63:420-429
11. Eguigoren L et al.Antimicrob Steward Health Epidemiol.2022;2:e190
12. Valentine JC et al. BMC Inf Dis 2019

İmmün Trombositopenide Tedavisinde Trombopoietin Reseptör Agonistlerinin Kullanımı ve Yeni Tedaviler

Dr. Zeynep Canan ÖZDEMİR
Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Eskişehir

İmmün trombositopeni (ITP), çocukluk çağının en sık görülen hemorajik hastalığıdır. Hem bozulmuş trombosit üretimi hem de artmış periferik trombosit yıkımının gerçekleştiği, düşük trombosit sayısı (<100.000/mm^3) ile karakterize, otoimmün bir hastalıktır. Akut ITP'nin çocuk hastalardaki yıllık insidansı 1,9-6,4/100.000'dir. Hastalık 2-6 yaş arasında pik yapar. Tanısı, trombositopeniye neden olan diğer hastalıkların dışlanması ile konur. Çocuk hastaların %60'ında ITP, son 2 ay içinde geçirilmiş akut bir enfeksiyon sonrasında gelişir. Ancak, alerjik reaksiyonlar, kızamık-kızamıkçık-kabakulak aşısı, böcek ısırması gibi immünolojik olaylar sonrasında da geliştiği bildirilmiştir.

Terminoloji; hastalık süresinin 3 aydan az, 3 ila 12 ay arasında ve 12 aydan fazla olmasına göre sırasıyla yeni tanı almış, persistan ve kronik ITP olarak tanımlanır. Çocuk hastaların %10-15'inde hastalık kronik hale gelir. Kronik ITP'de steroidler ve intravenöz immünoglobulin (IVIG) trombosit sayısında geçici yükselmeler sağlar. Trombopoietin reseptör agonistleri (TPO-RA)yaklaşık 10 yıldır kronik ITP'li çocuklarda bir tedavi seçeneği olarak başarılı şekilde kullanılmaktadır. Bunun yanı sıra refrakter ITP hastalığında kullanılmak üzere yeni tedaviler geliştirilmeye çalışılmaktadır.

Patogenez

ITP; hem trombositlerin hem periferik yıkımına hem de yetersiz üretimine neden olan bağışıklık sisteminin birden fazla bileşenin etkilendiği bir hastalıktır. Bağışıklık sistemindeki dengesizlik, sitotoksik T hücrelerinin ve otoreaktif B hücrelerinin aşırı aktivasyonuna yol açar. Plazma hücresi oluşumu antiplatelet otoantikorlarının salınımını tetikler. Trombosit yüzeyindeki GPIIb/IIIa'a karşı oluşan antikorların Fc fraksiyonu makrofaj yüzeyindeki Fc reseptörleri ile reaksiyona girerek başlıca dalak makrofajları tarafından yıkılır (Fc bağımlı yıkım). Bununla birlikte, anti-GPIb antikorları trombositlerin membranında siyalik asit kaybına neden olur ve bu trombositler Ashwell-Morell (AMR) reseptörleri aracılığı ile hepatositlere bağlandıktan sonra Kupffer hücreleri tarafından karaciğerde yıkıma uğrar (Fc' den bağımsız yıkım). Fagositik hücreler tarafından işlenen antijenik yapı T-helper hücreler sunulur. Th1/Th2 lenfosit oranında dengesizlik nedeni ile Th1 aracılığı ile immünolojik sistemi aktive eden sitokinlerde artış, ve Th2 hücreleri tarafından üretilen anti-inflamatuar sitokinlerde azalma olur. Bağışıklık toleransının korunmasına katkıda bulunan T regülatuar lenfositlerde (TREG) bir azalma veya işlev bozukluğu da patognezde rol oynar. Hem otoantikor aracılı şekilde hem de sitotoksik T hücreleri aracılığı ile kemik iliğinde megakaryosit yıkımı, periferde trombosit yıkımı gerçekleşir. Tüm bunlara ek olarak opsonize trombositler kompleman sistemi tarafından hedef alınır ve bu şekilde de lizise uğrar. ITP patogenezinde rol alan hücrelerin fonksiyonlarını düzenleyen genler üzerinde etkili olan epigenetik faktörler de ITP'nin patogenezinde rol oynamaktadır.

Trombopoietin Reseptör Agonistleri (TPO-RA)

Etki mekanizmaları

TPO-RA'lar, megakaryositler ve megakaryosit öncülleri üzerindeki endojen TPO reseptörüne bağlanarak aşağı akış sinyal yollarını (JAK2, STAT3, STAT5, P13/Akt, ERK) aktifleştirerek

endojen TPO'nun etkisini taklit eder. Bu yolla, megakaryositlerin büyüme ve olgunlaşması sağlar ve nihayetinde trombosit sayısında artışa yol açar. Günümüzde FDA tarafından kullanımı onaylanan 4 tane (Eltrombopag, Romiplostim, Avatrombopag, Lusutrombopag), Çin'de geliştirilen ancak henüz FDA ve EMA tarafından onaylanmamış olan 2 tane (Hetrombopag, Rekombinant İnsan Trombopoetini) TPO-RA bulunmaktadır.

1. Eltrombopag

TPO-R'nin transmembran ve juxtamembran alanlarına bağlanan peptid olmayan moleküldür. Günde bir defada ve oral yoldan alınır. Emilimi yiyeceklerden etkilenir. Eltrombopag'ın hedef dışı etkileri de vardır. Hem hücre dışı hem de hücre içi kalsiyum ve demiri şelatlar ve demiri hücrelerden dışarı atabilir. Bu nedenle hastaların demir parametreleri aralıklı kontrol edilmesi önerilir. Demir şelatlama etkisinin lösemik hücre hatları üzerinde antiproliferatif bir etkisi vardır ve kök hücreleri ve megakaryosit öncüllerini in vivo uyarmada TPO'dan bağımsız bir işlevi vardır.

2011 yılında erişkinlerde, 2016 yılında, 2 randomize plasebo kontrollü klinik çalışmanın (PETIT1 ve PETIT2) bulgularına dayanarak, kortikosteroidlere, immünoglobulinlere veya splenektomiye yetersiz yanıt gösteren kronik ITP'li 1 yaş ve üzeri çocuk hastalar için FDA onayı aldı. 2014 yılında, hematopoeitk iyileşmedeki rolü nedeni ile immünosupresyona yanıt vermeyen aplastik anemi vakalarında, iki randomize klinik çalışmanın (ENABLE-1 ve ENABLE-2) sonuçlarına dayanarak, hepatit C ile ilişkili kronik karaciğer hastalığı olan erişkinlerde hastalarda antiviral tedavinin başlatılması ve sürdürülmesi için FDA onayı aldı.

Hepatotoksisite, baş ağrısı, ishal ve üst solunum yolu enfeksiyonu sıklıkla bildirilen olumsuz olaylardır. Dezavantajı, maksimum emilimi için yemeklerden ve polianyonlar (kalsiyum, mineral takviyeleri, antiasitler) içeren ilaçlardan 2 saat önce veya 4 saat sonra alınması gerektiğidir. Yarı ömrü 26-35 saat olduğundan, son çalışmalar, eltrombopagın günde bir kereden daha az sıklıkta alternatif aralıklı dozlanmasının etkili olduğu gösterilmiştir.

Çalışmalardaki yeni odak noktalarından birinci basamak tedavi için eltrombopag kullanımına (tek başına veya standart tedavi ile birlikte) ilişkin randomize kontrollü çalışmalar olmuştur. Yeni teşhis konmuş ITP'li çocuklarda (≤3 ay tanıdan itibaren) eltrombopagı standart birinci basamak tedaviyle (steroidler, IVIG ve Rho(D) immünoglobulin) karşılaştıran çok merkezli, açık etiketli, faz çalışmanın (NCT03939637) sonuçlarının açıklanması beklenmektedir.

Belirlenen dozlar:
1 -5 yaş: 0,7 mg/kg/gün (maksimum: 2 mg/kg/gün)
6 -17 yaş: 25 mg/gündür (maksimum: 75 mg/gün).
Asyalı hastalar ve karaciğer fonksiyonu bozuk hastalar) doz ayarlamaları gerekebilir.

2. Romiplostim

Romiplostim, TPO ile dizi homolojisi olmayan 14 amino asitlik bir peptittir. TPO-R'nin ekstraselüler bölgesine doğrudan ve rekabetçi olarak bağlanır ve çoğunlukla olgun megakaryositleri uyarır. Haftada tek doz ve subkutan (SC) uygulanır. Randomize kontrollü çalışmalarda çoğunlukla bireysel trombosit sayısı yanıtına göre titre edilmiş dozlarda (haftada 1 µg/kg'dan başlayarak haftada 10 µg/kg'a kadar) verilir. Romiplostim, 2008 yılında kronik ITP'li yetişkinlerde, 2018 yılında, özellikle kortikosteroidlere, immünoglobulinlere veya splenektomiye yetersiz yanıt verilen durumlarda, 6 aydan uzun süren ITP'li 1 yaş ve üzeri çocuklarda kullanım için ek onay almıştır. Çocuklarda yapılan çok merkezli randomize, faz 3 çalışmada; 24 haftalık tedavi süresince olguların %52'sinde tedavinin etkin olduğu gösterilmiş, ardından yapılan meta-analiz çalımlarından da benzer sonuçlar alınmıştır. Uzun süreli etkinliğinin değerlendirildiği bir çalışmada da ilk 6 ayda medyan remisyonda kalma oranını %50, 36 aylık toplam tedavi süresi boyunca bu oran %78,2'ye yükseldiği gösterilmiştir.

Her ne kadar deri altı enjeksiyon tedavisi oral TPO-RA ile karşılaştırıldığında bir dezavantaj olsa da, son çalışmalar romiplostimin hastalar tarafından kendi kendine uygulanmasının, sağlık profesyonelleri tarafından uygulanmasına kıyasla güvenlik profilinde önemli bir fark olmadığını göstermiştir

3. Avatrombopag

Herhangi bir diyet kısıtlaması olmayan, oral bir peptit olmayan küçük moleküldür.Trombopoietin reseptörünün transmembran kısmına bağlanır. 2018'de, kronik karaciğer hastalığı olan yetişkin hastalarda peri-prosedürel trombositopenide kullanımını test etmek için faz 3 çalışmaları olan ADAPT-1 ve ADAPT-2'ye dayanarak Amerika Birleşik Devletleri'nde ilk onayını almış ve daha sonra ITP'nin ikinci basamak tedavisi için onaylanmıştır. Erişkinlerde 20 mg/gün dozunda başlanır ve 40 mg/güne kadar artırılabilir.

Kalıcı veya kronik ITP'li yetişkinlerde çeşitli TPO-RA'ları karşılaştıran yakın tarihli bir sistematik inceleme, avatrombopag'ın en yüksek etkinliği sağlayabileceğini, çünkü fayda ve kabul edilebilirlik arasında en uygun dengeye sahip olduğunu göstermiştir.[73]. Bu nedenle, son çalışmalar TPO-RA tedavisini romiplostim veya eltrombopag'dan avatrombopaga geçirmenin terapötik önemine odaklanmaktadır. Diyetten etkilenmemesi bu ilacı çocuk hastalarda avantajlı bir duruma getirmektedir. Şu anda daha önceki tedaviye yetersiz yanıt veren ve ≥6 ay boyunca ITP'li pediatrik hastaların tedavisindeki etkinliğini ve güvenliğini değerlendiren bir faz 3 çalışması sürdürülmektedir.

4. Lusutrombopag

Yakın zamanda geliştirilen Lusutrombopag, TPO-R'nin transmembran kısmına bağlanan, peptid olmayan küçük bir moleküldür. İlk olarak Japonya'da İlaç ve Tıbbi Cihazlar Ajansı tarafından, 2018'de FDA ve EMA tarafından, erişkinlerde kronik karaciğer hastalığı ile ilgili trombositopeni tedavisinde onaylanmıştır. Lusutrombopag'ın çocuklarda ve ergenlerde kullanımına ilişkin veriler henüz bulunmamaktadır.

5.Hetrombopag

Hetrombopag, yakın zamanda Çin'de geliştirilen ve kronik ITP de dahil olmak üzere yetişkinlerde çeşitli trombositopeni durumları için test edilen bir diğer benzer oral TPO-RA'dır. [Oral yoldan kullanılır, peptid olmayan küçük bir moleküldür. Beslenme ile emilimi azalır. FDA ve EMA tarafından klinik kullanım için henüz onaylanmamıştır. Çin'de yapılan çok merkezli ilk hasta çalışmasında; günde bir kez 7,5 mg hetrombopagın kronik ITP hastalarında beklenen terapötik doz olduğu bulunmuştur. Şu anda çocuk hastalarda hetrombopag kullanımına ilişkin erişilebilir veri bulunmamaktadır. Ancak, daha önce tedavi görmüş

ITP'li (≥6 ay) çocuk hastalarda (n = 117, yaş 6-17 yıl) hetrombopagın etkinliğini ve güvenliğini araştırmak için yapılan bir faz 3 çalışmasının sonuçlarının yayınlanması beklenmektedir.

6. Rekombinant insan trombopoetini (rhTPO)

Çin'de kullanılmakta olan ve %60'lık bir yanıt oranı ve vakaların %13,6'sında bildirilen hafif yan etkilerle ITP'de etkinliğini gösterilmiş olan bir TPO-RA'dır. Avantajı, gebelik sırasında etkili olması ve iyi tolere edilmesidir, oysa diğer TPO-RA'lar gebelerde kontrendikedir. rhTPO-RA'nun gebelik sırasında kullanımı (özellikle doğum hazırlığı için veya dirençli ITP durumunda) 15 hastadan oluşan kısa bir retrospektif seride (17 gebelik) bildirilmiştir ve bu, anneler ve yenidoğanlar arasında bir geçici neonatal trombositoz dışında komplikasyon olmaksızın vakaların %77'sinde yanıt göstermiştir.

TPO-RA'ların istenemeyen etkileri

- Rebound trombositopeni
- Trombositoz
- Tromboz ve tromboembolik komplikasyonlar (venöz tromboembolizm riskini artırabileceği yönünde veriler var)
- Kemik iliği retikülininde artış
- Antikor oluşumu
- Katarakt
- Transaminaz yükselmesi

TPO-RA tedavisine cevap vermeyenlerle başa çıkma stratejisi: değiştirme veya kombinasyon

Kullandığımız TPO-RA etkili olmadığında veya trombosit sayılarında ciddi dalgalanma olan hastalarda bir başka TPO-RA'ya geçiş yapılmasının etkili olduğu görülmüştür. Bu konuda çocuk hastalarda yapılmış bir çalışmada; Romiplostimden eltrombopaga geçiş %80 hastada etkiliyken, eltrombopagdan romiplostime geçiş %62 hastada etkili olmuştur. TPO-RA'ya cevap alınamayan durumlarda küçük bir doz steroidin (2,5-5 mg prednizolon) TPO-RA'ya eklenmesi, bazı hastalarda iyi bir etki gösterebilir ve yanıt vermeyen hastalarda denenebilir.

TPO-RA'ların kesilmesi

Trombosit sayısı ≥100.000/mm^3 ulaştığında, yani 'tam remisyon' elde edildiğinde TPO-RA dozu olası kesilmeye kadar kademeli olarak azaltılmalıdır. Tedaviyi kesme girişiminden önce stabil trombosit yanıtının süresi ve derecesi de tartışma konusudur. İngiltere konsensusunda, TPO-RA tedavisi altında trombosit sayılarının kan sayımı ölçümlerinin %75'inden fazlasında >50 .000/mm^3 olduğu 6-12 aylık bir dönem ile; İtalyan konsensusunda önerildiği gibi eşlik eden tedaviler olmaksızın trombosit sayılarının >100.000/mm^3 olduğu ≥6 aylık bir TPO-RA tedavisi sonrası kesilmesi planlanabilir. TPO-RA'lar asla aniden kesilmemeli, 3 ila 12 ay gibi bir sürede azaltılarak kesilmelidir. Bu süreçte ITP semptomatik hale gelirse veya trombosit sayısı azalırsa, TPO-RA tedavisine yeniden başlanması önerilmektedir

İmmün Trombositopeni'de Yeni Tedaviler

Mevcut ITP tedavilerine iyi yanıtlar alınsa da bazı hastalar tedaviye yanıt vermemekte ya da uzun vadede remisyona elde edilememektedir. Birden fazla tedavi hattına yanıt vermeyen refrakter ITP hastalarında, ITP patofizyolojisinde rol oynayan mekanizmaları hedef alan yeni tedaviler geliştirilmeye başlanmıştır. Bu tedavileri listesi Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. ITP tedavisi için geliştirilen yeni ilaçlar

Hedef	İlaç sınıfı	Etki mekanizması	İlaç adı	Gelişim aşaması
Makrofaj	Syk inhibitörü	Opsonize trombosit fagositozu↓	Fostamatinib HMPL-523 SKI-O-703	FDA onayı (+) Faz 3 Faz 1/Faz 2
Makrofaj	BTK inhibitörü	Opsonize trombosit fagositozu↓	Rilzarbrutinib Orelabrutunib	Faz3 Faz 2
Makrofaj	Hipersiyalile Ig	Opsonize trombosit fagositozu↓	M-254	Faz 1/Faz 2
Makrofaj	Stafilakokal protein A	Opsonize trombosit fagositozu↓	PRTX-100	Faz 1/Faz 2
Plazma hücreleri	Proteazom inhibitörü	Antiplatelet antikor üretimi↓	Bortezomib	Faz 1
Plazma hücreleri	Anti-CD38 antikoru	Antiplatelet antikor üretimi↓	Daratumomab	Faz 2
Antiplatelet antikorlar	FcRn blokerleri	Antiplatelet anikorların klirensi↑	Efgartigimod Rozanlixizumab	Faz 3 Faz 3
Platelet	Nörominidaz inhibitörü	Platelet desiyalilizasyon↓KC de trombosit yıkımı↓	Oseltamivir	Faz2
Klasik kompleman yolu	C1s inhibitörü	Kompleman aracılı yıkım↓	Sutimlimab	Faz 2
T hücre	T hücre hedefli tedaviler	Efektör ve foliküler helper T hücrelerinin inhibisyonu, TREG fonlsiyonlarının regülasyonu	Letolizumab (Anti CD-154) BI655064 (Anti CD-40)	Faz 1/Faz 2 Faz 1
T hücre	Epigenetik modülasyon	TREG fonksiyonlarının regülasyonu	Chidamid Desitabin (düşük doz)	Faz 2 Faz 3

Splenik kinaz inhibitörleri (Syk)	***Bruton tirozin kinaz inhibitörleri***
Trombositi opsonize eden otoantikorun Fc alanı ile bağışıklık hücresindeki Fc alanı reseptörü arasındaki etkileşimden hemen sonra devreye giren Syk'nin kinaz aktivitesini bloke eder. Syk'nin bloke edilmesi, aşağı akış sinyalini önler ve böylece fagositik kapasitesyi azaltır. • Fostamatinib B(R-406) • Sovleplenib (HMPL-523) • Cevidoplenib (SKI-O-703)	Bruton tirozin kinazlar (BTK), birçok hücre tarafından ifade edilir. Trombosit-opsonize edici otoantikorun Fc alanı ile bağışıklık hücresindeki Fc reseptörü arasındaki etkileşim üzerine tetiklenen sinyal yollarında ve dolayısıyla Fcγ reseptör aracılı trombosit fagositozunda, B hücre olgunlaşması ve antikor üretiminde önemli rol oynar. • Rilzabrutinib • Orelabrutinib

Hipersiyalillenmiş İmmünoglobulin	***Stafilokok protein A***
Fagositin birçok Fc reseptörünün aksine, FcγRIIb, FcγRIII'ü inhibe ederek antifagositik aktivite gösterir. Hiper-siyalile edilmiş immünoglobulinler (M254), FcγRIIb'nin etkili bir şekilde yukarı regülasyonunu yolu ile FcγRIII'ü inhibe eder. • M254	Stafilokokal protein A (SpA), bakteri hücre duvarında bulunabilen veya salgılanabilen 42 kDa'lık bir proteindir. IgG'nin Fab ve Fc bölgelerine bağlanarak hayvan modellerinde B hücresi sinyallemesini ve makrofaj aktivasyonunu azaltır ve B hücresi apoptozunu teşvik eder. • PRTX-100

Anti CD38 antikoru	*Proteazom inhibitörleri*
CD38, birçok immün hücrede, özellikle antikor üreten plazma hücreleirnin yüzeyinde bulunur. CD38'i bloke eden ilaçlar, plazma hücreleri tarafından otoantikor üretimini Natural Killer hücreler tarafından sitokin üretimini azaltır ve bu hücrelerin apoptozise neden olur. • Daratumumab	Proteazom, yanlış katlanmış ve hasarlı proteinlerin birikmesini önleyerek hücrelerin hayatta kalmasında önemli bir rol oynar. Plazma hücrelerini hedef alan proteazom inhibitörlerinin plazma hücrelerinin yaşam süresini kısaltarak antiplatelet antikorların oluşumunu ve ardından gelen trombosit yıkımını azaltabileceği varsayılmaktadır • Bortezomib

Neonatal Fc reseptör İnhibitörleri (FcRN)	*Trombosit Desiyalilasyon İnhibitörleri*
FcRn, majör histokompatibilite kompleksi (MHC) sınıf I aile moleküllerinin bir üyesidir. Endosomda IgG ve albümine bağlanma yeteneği sayesinde FcRn, bunların alınmasına ve dolaşıma salınmasına izin verirken, bağlanmamış proteinler lizozomlarda parçalanır. FcRn, bu nedenle IgG ve albüminin yarı ömrünü 21 güne uzatan bir homeostatik reseptördür. Bu reseptörün inhibisyonu, antikorların klirensini arttırır • Efgartigimod • Rozanolixizumab	Opsonize edilmiş trombositler, yüzey glikoproteinlerinin glikanlarının nöraminidazlar tarafından desiyalilasyonuna karşı korunmaz ve desiyalilasyonlu trombositler, Ashwell-Morell reseptörleri aracılığıyla hepatositler ve Kupffer hücreleri tarafından karaciğerde temizlenir. Nörominidazların inhibisyonu trombositlerin desiyalilasyonu ve karaciğerde yıkımını azaltır. • Oseltamivir

T hücre hedefli tedaviler	*Epigenetik modülasyon*
CD40 antijen suna hücreler, T/B lenfositler ve trombositlerde bulunur. CD40 ile CD40 ligandı olan (CD154) etkileşimi, hücresel ve hümoral adaptif bağışıklık süreçlerinde önemli bir rol oynar. Bu etkileşimin durdurulmasının, otoreaktif B hücreleri ve T hücrelerinin aktivitesini azaltabileceği düşünülmektedir. • Letolizumab (Anti CD-154) • BI655064 (Anti CD-40)	ITP patogenezinde metilasyon bozuklukları ve histon modifikasyonu gibi epigenetik faktörler rol oynar. Bu mekanizmalar üzerinden etki eden tedavilerin TREG lenfositlerin genişlemesi ve etkilerini arttırmak yolu ile etki etmesi beklenmektedir. • Chidamid (Histon deasetilaz) • Desitabin (Demetile edici ajan)

Kaynaklar

1. Ghanima W, Cooper N, Rodeghiero F, Godeau B, Bussel JB. Thrombopoietin receptor agonists: ten years later. Haematologica. 2019;104(6):1112-1123. doi: 10.3324/haematol.2018.212845.
2. Gebetsberger J, Streif W, Dame C. Update on the Use of Thrombopoietin-Receptor Agonists in Pediatrics. Hamostaseologie. 2024;44(4):316-325. doi: 10.1055/a-2247-4209.
3. Martínez-Carballeira D, Bernardo Á, Caro A, Soto I, Gutiérrez L. Pathophysiology, Clinical Manifestations and Diagnosis of Immune Thrombocytopenia: Contextualization from a Historical Perspective. Hematol Rep. 2024;16(2):204-219. doi: 10.3390/hematolrep16020021
4. Audia S, Bonnotte B. Emerging Therapies in Immune Thrombocytopenia. J Clin Med. 2021;10(5):1004. doi: 10.3390/jcm10051004.
5. Suntsova EV, Maschan AA, Baydildina DD, et al. Thrombopoietin receptor agonist switch in children with persistent and chronic severe immune thrombocytopenia: A retrospective analysis in a large tertiary center. Pediatr Blood Cancer. 2019;66(6):e27704. doi: 10.1002/pbc.27704.
6. González-López TJ, Provan D. Sustained Remission Off-Treatment (SROT) of TPO-RAs: The Burgos Ten-Step Eltrombopag Tapering Scheme. Medicina (Kaunas). 2023;59(4):659. doi: 10.3390/medicina59040659.
7. Mingot-Castellano ME, Bastida JM, Caballero-Navarro G, et al.Novel Therapies to Address Unmet Needs in ITP. Pharmaceuticals (Basel). 2022;15(7):779. doi: 10.3390/ph15070779.

MDS/MPN Tedavisi? Klinisyen Gözü

Dr. Zübeyde Nur ÖZKURT
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara

MDS/MPN örtüşen sendromlar, hem myelodisplastik hem de myeloproliferatif hastalığın genetik ve morfolojik bazı özelliklerini gösteren görece az sıklıkta, oldukça heterojen bir grup hastalığı kapsar. Sitopeniler, tra+nsfüzyon gereksinimi, displazi bulgularıyla; lökositoz/trombositoz, splenomegali ve ateş, gece terlemesi, kilo kaybı, kemik ağrısı gibi yapısal belirtilerin değişik bileşenleri ile ortaya çıkabilir. Bu alt grup hastalığa sahip hastalar tanı ve tedavi için özel bir yaklaşım gerektirir. Myeloid neoplazmlar 2022'de yayınlan iki ayrı sınıflamada tekrar tanımlanmıştır. MDS/MPN alt grubuna ait temel başlıklar WHO ve ICC 2022 sınıflamalarındaki şekliyle Tablo 1'de verilmiştir. WHO 2022 sınıflamasında MDS/MPN alt grubunda yapılan değişiklikler ile bu hastalıklar arasında daha net bir ayrıma gitmek ve moleküler özellikleri daha iyi tanımlamak hedeflenmiştir. Progresyon ve prognozun değerlendirilmesinde genetik profillemenin kullanımı daha fazla ön plana çıkarılmıştır.

Tablo 1. MDS/MPN Sınıflamaları

WHO 2016	***WHO 2022***	***ICC 2022***
KMML	KMML	KMML
Atipik KML	MDS/MPN Nötrofili	Atipik KML
Juvenil Miyelomonositik Lösemi (JMML)	-	-
MDS/MPN-RS-T	MDS/MPN SF3B1, Trombositoz	*MDS/MPN SF3B1, Trombositoz *MDS/MPN-RS, Trombositoz NOS
MDS/MPN, sınıflanamayan (U)	MDS/MPN NOS	MDS/MPN NOS

KML: Kronik myeloid lösemi; KMML: Kronik myelomonositer lösemi; MDS/MPN-RS-T: MDS/MPN, Ring sideroblastlı ve trombositoz

WHO 2022 güncellemesinde temel olarak KMML için tanı ölçütlerine periferik kan monosit artışı >500/mm^3, myelodisplastik KMML ve myeloproliferatif KMML iki ayrı alt grup olarak tanımlanmış ve blast oranına dayanan alt sınıflama KMML-1 ve KMML-2 olmak üzere iki sınıfta tanımlanmıştır. "Atipik KML BCR-ABL1 negatif" MDS/MPN nötrofili olarak yeniden isimlendirilmiştir. ICC Sınıflamasında MDS/MPN-RS-T ise SF3B1 mutasyonu olan ve olmayan şeklinde iki ayrı başlıkta tanımlanmıştır. Güncellenen WHO sınıflamasında ring sideroblastlı ve trombositozlu MDS/MPN, SF3B1 mutasyonuna göre isimlendirilmiştir. JMML ise her iki sınıflamada MDS/NPN başlığı altından kaldırılarak pediyatrik/germline mutasyon ilişkili bozukluklar başlığı altına taşınmıştır. MDS/MPN, kategorize edilemeyen (MDS/MPN-U) grubunda daha fazla moleküler ve genetik özellik tanımlanmış ve MDS/MPN NOS olarak isimlendirilmiştir, daha net tanı ölçütleri verilmiştir. Önceden sınıflanamayan vakaların bir kısmı, yeni moleküler bulgular ışığında diğer kategorilere de dahil edilebilmiştir.

MDS/MPN sendromları yeni sınıflamalar ile biraz daha birbirinden ayrılarak daha net tanı ölçütlerine sahip olmuştur. Güncel yaklaşımlar ile bireyselleştirilmiş tedavi yöntemlerinin

ön plana çıkması beklenmektedir. Moleküler profil analizlerinin sadece tanı ve sınıflama için değil, aynı zamanda tedavi ve prognoz için de belirleyici olması hedeflenir. Buna karşın MDS/MPN grubu hastalıkların standart tedavileri uygun hastalarda allojeneik kök hücre nakli dışında henüz belirli değildir.

KMML'de sağ kalım risk kategorisine de bağlı olarak ortanca 2-3 yıl ve AML dönüşüm riski %15-30'dur. Allojeneik KHN tek küratif tedavi yöntemidir. ASXL1 ve NRAS mutasyonu, kemik iliğinde blast oranı ve eşlik eden ko-morbiditeler nakil sonuçlarına etkili faktörlerdir. Hipometile edici ajanların etkinliği literatür verilerine göre henüz net değildir. MDS/MPN Nötrofili (ICC'e göre Atipik KML) tedavisini belirleyen prospektif bir çalışma henüz yoktur. Lökositoz, splenomegali ve yapısal belirtiler başlangıçta hidroksiüre ile kontrol altına alınabilir. İnterferon alfa kimi hastalarda uzun süreli yanıt sağlayabilir. Talidomit veya Lenalidomit için sınır etkinlik verisi mevcuttur. Azasitidin veya decitabin kullanımına ait az sayıda hastaya ait değerlendirme mevcuttur. Benzer şekilde az sayıda hastanın dahil edildiği Ruksolitinib faz 2 çalışmasında %10'un altında kısmi yanıt sağlanabilmiştir. Bu grup hastada, halen allojeneik kök hücre nakli tek küratif tedavi yaklaşımıdır. MDS/MPN-SF3B1-T tüm MDS/MPN tipleri arasında en iyi prognoza sahip olanıdır. Hb, ASXL1 ve SETBP1 mutasyonuna dayalı skorlama sistemi ile prognostik kategorilere ayrılmıştır. MDS/MPN-NOS grubunda HMA tedavileri ile yaklaşık %15 herhangi bir yanıt kategorisine ulaşılabilmektedir. Özellikle TP53 mutasyonu olan agresif prognozlu hastalarda mümkün ise allojeneik kök hücre nakli öncelikle programlanmalıdır. Bu konuşmada MDS/MPN başlığı altında tanımlanan hastalıklarda tedavi yaklaşımlarına ait ayrıntılar, prognoz ve prognozu belirleyen faktörler üzerinde durulacaktır.

Kaynaklar

1. https://tumourclassification.iarc.who.int/chapters/63;Haematolymphoid Tumours (5th ed.)
2. Khoury J.D, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of haematolymphoid tumors: Myeloid and histiocytic/Dendritic neoplasms. Leukemia 2022; 36: 1703-1719.
3. Fontana D, et al. Myelodysplastic syndromes/myeloproliferative overlap neoplasms and differentşial diagnosis in the WHO and ICC 2022 era: a focused review. Cancers 2023;15:3175.
4. Szuber N, et al. Chronic neutrophilic leukemia and atypical chronic myeloid leukemia: 2024 update on diagnosis, genetics, risk stratification, and management. Am J Heamatol 2024;99:1360-1387.
5. Li F, et al. Predicting survival in patients with myelodysplastic/myeloprolipherative neoplasms with SF3B1 mutation and thrombosis. Leukemia 2024; 38: 1334-1341.
6. Liu L, et al. Validation and comparison of 5th edition World Health Organization classification (WHO 2022) and International Consensus Classification proposols for MDS-SFB31. Br J Haematol 2024;00:1-5.
7. Triguero A, et al. Response to azacitidine in patients with chronic myelomonocytic leukemia according to overlap myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms criteria. Leuk Res 2022; 116:106836.
8. Patnaik M.M, et al. Atypical chronic myeloid leukemia and myelodysplastic/myeloproliferative neoplasm, not otherwise specified: 2023 update on diagnosis, risk stratification, and management. Am J Hematol 2023;98:681-689.

Hiperlökositoz

Dr. Zühre KAYA
Gazi Üniversitesi, Ankara

Tanım: Akut lösemili hastaların %5-20'de hayatı tehdit edici bir komplikasyon olan hiperlökositoz tam kan sayımında lökosit sayısının >100x10^9/L olması olarak tanımlanır.

Sıklık: Hiperlökositoz sıklığı erişkin akut myeloid lösemi (AML)'de %5-13 iken ALL'li olgularda %10-30 arasında bildirilmiştir. Pediatrik AML'de hiperlökositoz sıklığı olguların %12.6-21.7'de saptanırken akut lenfoblastik lösemi (ALL)'li olguların %10.2-19.2 arasında tespit edilmektedir. Pediatrik ALL'li olguların %6.1-18'de lökosit sayısı >100x10^9/L iken %5-8.4'ünde lökosit sayısı >200x10^9/L bulunmuştur. Kronik lenfositik lösemi (KLL)'li olguların %20-40'da, kronik myeloid lösemi (KML)'li olguların ise %50'den fazlasında ilk tanıda hiperlökositoz bildirilmiştir.

Risk faktörleri: Genç yaş, akut promyelositik lösemi (APL)-mikrogranuler varyant, AML (myelomonositik/monositik/monoblastik-M4-M5), T-ALL, KML, KLL ve bazı sitogenetik anormallik taşıyan (11q23 gen yeniden düzenlenmesi [t(4;11)], inv (16), Philadelphia kromozomu [t(9;22)] ve FLT3-ITD) olgularda hiperlökositoz riski vardır.

Patogenez: Akut lösemili olgularda hiperlökositoza, hızla prolifere olan blastlar yol açmakta olup normal hematopoetik hücre adhezyonunda da bozulma sonucu blastların kemik iliğine afiniteleri de azalmıştır. Periferik kanda hızla yükselen lökosit sayısı blastların fenotipik özelliğine göre hipervizkositeye yol açarak damarda tıkanıklığa yol açabilmektedir. Ayrıca blastlar tarafından salınan bazı sitokinler (TNF-α, IL-1β) blastların endotel hücrelerine adezyonunu artırarak damarlarda tıkanıklığa katkıda bulunmaktadır.

Komplikasyonlar: Özellikle AML'li olgularda daha fazla olmak kaydıyla hiperlökositoz gelişen lösemili olgularda tümör lizis sendromu, *disseminated intravascular coagulation* (DIC) ve lökostaz komplikasyonları gelişmektedir.

Tümör lizis sendromu: Tümör hücrelerinin spontan veya kemoterapi sonrası yıkımı sonucu açığa çıkan hücre içeriklerinin oluşturduğu hayatı tehdit eden komplikasyondur. ALL'li olgularda AML'li olgulara göre daha sık görülmektedir. Lökostazlı olguların yaklaşık %10'da tümör lizis sendromu gelişmektedir. Kemoterapi başlangıcından 3 gün önce ya da 7 gün sonrasına kadar oluşan klinik ve laboratuvar kriterlerine göre hastalara tanı konulmaktadır.

Klinik kriterlerden en az bir tanesinin varlığı; Serum kreatininin üst limitin≥1.5 kat fazlası, konvulziyon, nöromuskular instabilite, kardiyak aritmi ya da ani ölüm.

Laboratuvar kriterlerinden en az 2 veya daha fazlasının varlığı; Ürik asid≥8mg/dL, Potasyum≥6mEq/L, Fosfat düzeyi erişkin≥4.5mg/dL, çocuklar≥6.5mg/dL, Kalsiyum≤7mg/dL veya herhangi değerin bazale göre %25 değişimi de anlamlı kabul edilebilir.

Tedavi: Hiperfosfatemide serum fosfor düzeyi ≥6.5mg/dL ise düşük fosfor diyeti, fosfat bağlayıcı alüminyum hidroksid ve hasta semptomatikse hemodiyaliz uygulanabilir. Hipokalsemi tedavisinde hasta asemptomatikse izlem, semptomatikse kalsiyum glukonat uygulaması yapılarak hiperfosfatemiden kaçınılır. Hiperkalemi tedavisinde ise hasta asemptomatikse kardiyak moniterizasyonla birlikte potasyum bağlayıcı reçine (kayekselat) kullanılırken hasta semptomatikse veya K≥7.5mg/dL insülin-dextrozlu mai, kalsiyum glukonat, sodyum

bikarbonat ve diyaliz tercih edilebilir. En sık karşılaşılan komplikasyon olan hiperürisemi tedavisinde ise allopurinol, rasburicase veya febuxostat kullanılabilir.

Disseminated intravascular coagulation: Bu komplikasyon primer ve sekonder hemostatik sistem bozukluğu sonucu AML'li olguların %30-40'da DIC tablosu trombositopeni, hipofibrinojenemi, D dimer yüksekliği, PT, APTT uzaması şeklinde gelişebilmektedir. Trombosit veya koagulasyon faktör tüketimine bağlı olarak kanama durumunda trombosit transfüzyonu veya taze donmuş plazma uygulanırken trombotik komplikasyon durumunda heparin kullanılabilir. Nörolojik komplikasyonu olmayan ve antikoagülasyon almayan hastada trombosit sayısı 20.000-30.000µL düzeyinde tutulurken heparin kullanımında trombosit sayısı 50.000µL üzerinde tutulmalıdır. Akut promyelositik lösemilerde DIC gelişiminde ATRA kullanılması tercih edilmektedir.

Lökostaz: Bu komplikasyon AML'li olguların %44-50'de lökosit sayısı>100.000µL olduğunda izlenebilmektedir. En sık etkilenen organlara göre hastalarda %39 sıklıkta akciğerlerde, %27 oranında beyinde ve %14 oranında böbreklerde semptomlar gelişmektedir. Akciğerde dispne, hipoksi, diffuz alveolar hemoraji ve solunum yetmezliği görülmektedir. Beyinde konfüzyon, somnolans, başağrısı, deliryum, koma ve fokal nörolojik bozukluk izlenmektedir. Gözlerde görme bozukluğu, retinal hemoraji, işitmede tinnitus ve kalpte myokard iskemisi görülmektedir. Vaskuler sistemde ise tromboembolik komplikasyon sonucu bacakta iskemi, renal ven trombozu ve priapizm izlenebilmektedir.

Prognoz: Hiperlökositoz gelişen AML'li olgularda olmayanlara göre ilk 24 saatte mortalite oranı %8 iken ilk haftada %20'ye kadar ulaşmaktadır. Hiperlökositoz olmayan hastalarda ise mortalite oranı %3 ile 9 oranında değişmektedir.

Tedavi: Hiperlökositozda amaç sitoreduksiyonla hücresel yoğunluğu dikkatli ve hızlıca azaltmaktır. Hidroksiüre, AML ve KML li olgularda tercih edilirken ALL'li olgularda tümör lizis sendrom riski nedeniyle düşük doz kemoterapi başlanması önerilir. AML'li olgularda ise tümör lizis sendromuna yönelik önlemler alındıktan sonra standard doz kemoterapi başlanabilir. APL de ise ATRA, arsenik trioksid veya idarubisin tercih edilebilir. ASFA kılavuzuna göre lösemilere ikincil hiperlökositoz geliştiği durumlarda lökostaz komplikasyonu varsa kategori I düzeyinde grade 1B olarak lökoferez tavsiye edilir. AML'li olgular asemptomatikse lökosit sayısı>100.000µL üzerinde, ALL'li olgular asemptomatikse lökosit sayısı> 400.000µL üzerinde profilaktik lökoferez kategori III düzeyinde grade 2C olarak önerilir.

Sonuç olarak; Lösemili olgularda hiperlökositoz hematolojik acil olup hasta semptomatik veya komplikasyon geliştirmişse erken tanı ve hızlı müdahele hayat kurtarıcı olacaktır.

Kaynaklar

1. Issani A. An updated narrative review on the management of the most common oncological and hematological emergencies. Dis Mon. 2023;69(2):101355.
2. Röllig C, Ehninger G. How I treat hyperleukocytosis in acute myeloid leukemia. Blood. 2015;125(21):3246-3252.
3. Giammarco S, Chiusolo P, Piccirillo N, et al. Hyperleukocytosis and leukostasis: management of a medical emergency. Expert Rev Hematol. 2017;10(2):147-154.
4. Shallis RM, Stahl M, Bewersdorf JP, Hendrickson JE, Zeidan AM. Leukocytapheresis for patients with acute myeloid leukemia presenting with hyperleukocytosis and leukostasis: a contemporary appraisal of outcomes and benefits. Expert Rev Hematol. 2020;13(5):489-499.
5. Aqui N, O'Doherty U. Leukocytapheresis for the treatment of hyperleukocytosis secondary to acute leukemia. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2014;2014(1):457-460.
6. Bewersdorf JP, Zeidan AM. Hyperleukocytosis and Leukostasis in Acute Myeloid Leukemia: Can a Better Understanding of the Underlying Molecular Pathophysiology Lead to Novel Treatments?. Cells. 2020;9(10):2310.
7. Macaron W, Sargsyan Z, Short NJ. Hyperleukocytosis and leukostasis in acute and chronic leukemias. Leuk Lymphoma. 2022;63(8):1780-1791.
8. Ganzel C, Becker J, Mintz PD, Lazarus HM, Rowe JM. Hyperleukocytosis, leukostasis and leukapheresis: practice management. Blood Rev. 2012;26(3):117-122.
9. Zhang D, Zhu Y, Jin Y, Kaweme NM, Dong Y. Leukapheresis and Hyperleukocytosis, Past and Future. Int J Gen Med. 2021;14:3457-3467.
10. Korkmaz S. The management of hyperleukocytosis in 2017: Do we still need leukapheresis?. Transfus Apher Sci. 2018;57(1):4-7.

50. ULUSAL HEMATOLOJİ KONGRESİ

29 Ekim-2 Kasım 2024, ANTALYA

Bildiri Özetleri

Başkanın Seçtikleri

■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

BS-01 Referans Numarası: 108

YENİ TANI KONMUŞ MULTİPL MİYELOMLU NAKLE UYGUN OLMAYAN HASTALAR İÇİN VRD'YE KARŞI ISATUXİMAB, BORTEZOMİB, LENALİDOMİD VE DEKSAMETAZON (ISA-VRD) FAZ 3 ÇALIŞMA SONUÇLARI (IMROZ)

Meral Beksac[1,2], Thierry Facon[3], Meletios A Dimopoulos[4], Xavier P Leleu[5], Ludek Pour[6], Roman Hajek[7], Zhuogang Liu[8], Jiri Minarik[9], Philippe Moreau[10], Joanna Romejko-jarosinska[11], Ivan Spicka[12], Vladimir I Vorobyev[13], Michele Cavo[13], Hartmut Goldschmidt[15], Thomas G Martin[16], Salomon Manier[17], Marie-France Brégeault[18], Sandrine Macé[18], Christelle Berthou[18], Robert Z Orlowski[19]

[1]Ankara Üniversitesi, Hematoloji Bölümü, Ankara, Türkiye
[2]İstinye Üniversitesi Ankara Liv Hospital, Ankara, Türkiye
[3]Lille Üniversitesi, Chu Lille, Lille, Fransa
[4]Atina Ulusal Ve Kapodistrian Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Klinik Terapötikler Bölümü, Atina, Yunanistan
[5]Hematoloji Ve Hücresel Tedaviler Bölümü, Chu Ve Cıc Inserm 1402, Poitiers Cedex
[6]Brno Üniversite Hastanesi, Brno, Çek Cumhuriyeti
[7]Hemato-onkoloji Bölümü, Ostrava Üniversite Hastanesi Ve Ostrava Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ostrava, Çek Cumhuriyeti
[8]Shengjing Hastanesi, Çin Tıp Üniversitesi, Shenyang, Çin
[9]Olomouc Palacky Üniversitesi Ve Olomouc Üniversite Hastanesi,, Olomouc, Çek Cumhuriyeti
[10]Hôtel-dieu Üniversite Hastanesi, Nantes, Fransa
[11]Marie Sklowdoska-curie Ulusal Onkoloji Araştırma Enstitüsü, Warszawa, Polonya
[12]Charles Üniversitesi Ve Prag Genel Hastanesi, Prag, Çek Cumhuriyeti
[13]Sp Botkin Moskova Şehir Klinik Hastanesi, Moskova, Rusya Federasyonu
[14]Irccs Bologna Üniversitesi Hastanesi, Hematoloji Enstitüsü 'seràgnoli', Bologna Üniversitesi, Bologna, İtalya
[15]Heidelberg Üniversite Hastanesi, Heidelberg, Almanya
[16]Kaliforniya Üniversitesi, San Francisco, San Francisco, Ca
[17]Lille Üniversite Hastanesi Merkezi, Lille, Fransa
[18]Sanofi Ar-ge, Vitry-sur-seine, Fransa
[19]Teksas Üniversitesi Md Anderson Kanser Merkezi, Houston, Tx

Ön bilgi: Yeni tanı alan multipl miyelom (NDMM) hastaları için ilk basamak tedavi (tx) son derece önemlidir, çünkü hastaların sonraki basamak tedaviye başlama şansı olmayabilir. NDMM'de şu anda tedavi standardı (SoC) VRd'dir . Isa, çoklu etki mekanizmaları yoluyla miyelom hücre ölümünü indükleyen ruhsatlı bir anti-CD38 monoklonal antikordur (mAb). Faz 3 IMROZ çalışmasında (NCT03319667), nakil için uygun olmayan NDMM hastalarında Isa-VRd'nin VRd'ye karşı etkinliğini ve güvenliğini araştırmaktayız.

Yöntem: IMROZ, 21 ülkedeki 102 çalışma merkezinde yürütülen global, prospektif, randomize, açık etiketli bir çalışmadır. Çalışmaya dahil edilen hastalar, ileri yaş veya komorbiditeler nedeniyle nakil için uygun değerlendirilmeyen ve aktif, ölçülebilen NDMM'ye sahipti. Yaşı ≥80 olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Hastalar Isa-VRd veya VRd almak üzere 3:2 oranında randomize edilmiş ve yaş, R-ISS evresi ve Çinli-Çinli olmayan ayrımına göre tabakalandırılmıştır. Isa-VRd kolu hastalarına Isa (10 mg/kg IV); her iki kola da V (1,3 mg/m^2 SC), R (25 mg PO) ve d (20 mg IV/PO) verilmiştir. Birincil sonlanım noktası progresyonsuz sağkalımdır (PFS). Temel ikincil sonlanım noktaları tam yanıt (CR), CR'li hastalarda minimal rezidüel hastalık negatifliği (MRD-) (NGS ile 10^{-5}), çok iyi kısmi yanıt veya daha iyi ve genel sağkalımdır. Advers olaylar (AE'ler) ve laboratuvar parametreleri NCI CTCAE v4.03 ile derecelendirilmiştir.

Bulgular: 446 hasta (265 Isa-VRd, 181 VRd) randomize edilmiştir; hasta özellikleri iyi dengelenmiştir. Veri kesiminde (26 Eylül 2023), Isa-VRd ve VRd kollarında sırasıyla 125 (%47,2) ve 44 (%24,3) hasta halen tedavideydi. Medyan (mdn) tedavi süresi 53,2 (Isa-VRd) vs 31,3 (VRd) aydı; Isa'nın eklenmesi VRd'nin göreceli doz yoğunluğunu önemli ölçüde etkilememiştir. Ortalama 59,7 aylık takip süresinde, ortalama PFS'ye ulaşılamamıştır (Isa-VRd) vs 54,3 ay (VRd); HR 0,596 (%98,5 CI 0,406–0,876), log-rank p = 0,0005. Mevcut eğilim doğrultusunda, öngörülen Isa-VRd mdn PFS ~90 aya ulaşacaktır. PFS faydası alt gruplar arasında tutarlıdır ve sonraki tedavi basamaklarında da devam etmiştir (PFS2 HR 0.697; %95 CI: 0.51–0.952). Isa-VRd derin ve sürekli yanıtlara yol açmış ve iyi tolere edilmiştir (Tablo). Maruziyete göre ayarlanmış Grade 5 TEAE oranı 0.03 (Isa-VRd) vs 0.02 (VRd) olmuştur.

Sonuçlar: IMROZ, bu hasta popülasyonunda SoC VRd ile bir anti-CD38 mAb'ın derin ve sürekli yanıtlar sağlarken VRd'ye kıyasla progresyon veya ölüm riskini %40,4 oranı ile önemli ölçüde düşürdüğünü gösteren ilk Faz 3 çalışmadır. Güvenlik profili, Isa'nın VRd'ye ilâvesiyle tutarlıydı. TEAE'lerdeki sayısal farklılıklar büyük ölçüde Isa-VRd kolundaki daha uzun maruziyet ile açıklanmaktadır. Bu sonuçlar Isa-VRd'yi nakil için düşünülmeyen hastalarda potansiyel yeni bir tedavi standartı olarak desteklemektedir.

Anahtar kelimeler: Nakile Uygun Olmayan, Multipl Miyelom, Yeni Tanı Konmuş Multipl Miyelom ve Anti-CD38 Monoklonal Antikor

Tablo 1.

% Hastalar	*Isa-VRd (n = 265)*	*VRd (n = 181)*	*Tabakalandırılmış Odds oranı (%95 CI)*	*Tek taraflı p-değeri*
CR	74.7	64.1	1.656 (1.097–2.500)	0.008
MRD- CR	55.5	40.9	1.803 (1.229–2.646)	0.0013
En az 12 ay boyunca sürekli MRD-	46.8	24.3	2.729 (1.799–4.141)	< 0.0001
Derece ≥3 TEAE	91.6	84.0		
Derece 5 TEAE	11.0	5.5		
Tedavinin kesin olarak kesilmesine yol açan herhangi bir TEAE	22.8	26.0		

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

BS-02 Referans Numarası: 375

ABVD'DEN AVD'YE DE-ESKALE EDİLEN HODGKİN LENFOMALI HASTALARIN RETROSPEKTİF TÜRKİYE VERİSİ: THD LENFOMA USTALIK SINIFI ÇALIŞMASI"

Emel İşleyen Kaya[1], Esra Terzi Demirsoy[12], Zafer Serenli Yeğen[2], Nihan Alkış[3], Cem Selim[5], Fatma Arıkan[6], Meral Uluköylü Mengüç[6], A. Hilal Eroğlu Küçükdiler[5], Ayfer Gedük[12], Fatma Keklik Karadağ[7], Aysun Şentürk Yıkılmaz[8], Ekin Kırcalı[9], Selin Merih Urlu[9], Hale Bülbül[7], Merve Ecem Erdoğan Yön[1], İrfan Yavaşoğlu[5], Muhit Özcan[9], Tayfur Toptaş[6], Simten Dağdaş[1], Deniz Gören[10], Gülsüm Özet[1], Elif Birtaş Ateşoğlu[11], Özgür Mehtap[12]

[1]Ankara Bilkent Şehir Hastanesi
[2]Özel Doruk Nilüfer Hastanesi
[3]Bursa Şehir Hastanesi
[4]Şanlıurfa Mehmet Akif İnan Eğitim Araştırma Hastanesi
[5]Aydın Adnan Menderes Üniversitesi
[6]Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi
[7]İzmir Tepecik Eğitim Ve Araştırma Hastanesi
[8]Denizli Devlet Hastanesi
[9]Medicana International Ankara Hastanesi
[10]İstanbul Florence Nightingale Hastanesi
[11]Yeditepe Üniversitesi Hastanesi
[12]Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi

Giriş: Hodgkin lenfoma (HL) hastalarında doksorubisin, bleomisin, vinblastin ve dakarbazin (ABVD) rejiminin kullanımı yüksek sağkalım oranları sağlamaktadır. ABVD, kabul edilebilir yan etki oranları ile ilişkilendirilse de özellikle ileri yaşta ve toraksa konsolidasyon radyoterapisi uygulanan hastalarda bleomisin maruziyeti nedeniyle ciddi pulmoner toksisite riski taşımaktadır. Prospektif randomize kontrollü bir çalışmada, ABVD'nin ilk iki küründen sonra negatif pozitron emisyon tomografi-bilgisayarlı tomografi (PET-BT) sonucu elde edilen hastalarda bleomisin azaltımının hastalık kontrolünü korurken, pulmoner toksisite insidansını azalttığı gösterilmiştir. Çalışmamızın amacı, ülkemizde ileri evre HL tanısı almış ve tedavi azaltımı uygulanmış hastaların sağkalım sonuçlarını ortaya koymaktır.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmaya, Türkiye'nin 12 farklı merkezinden birinci basamak tedavisi ABVD'den AVD'ye azaltılan 18 yaş ve üzeri yeni tanı evre 3,4,2B HL hastaları dahil edildi. Demografik ve klinik prognostik özellikler, ara PET-BT bulguları (Deauville skoru), progresyonsuz sağkalım (PS) ve genel sağkalım (GS) ile ilgili veriler toplandı. Sağkalım sonuçlarını değerlendirmek için Kaplan-Meier analizi ve Cox regresyon analizi kullanıldı.

Bulgular: Ortanca yaşı 34 yıl (aralık: 18-74) olan toplam 154 hasta çalışmaya dahil edildi. Ara PET-BT taramasında Deauville skorunun hastaların %48,1'inde 1, %32,5'inde 2 ve %19,5'inde 3 olduğu gösterildi. Bleomisin tedavisi hastaların %57,8'inde iki kür ABVD sonrası kesilirken, %18,8 hastada 3 kür, %23,4 hastada ise 4 kür ABVD sonrasında kesildi. Ortanca takip süresi 25,5 ay (aralık: 6-96) olup, 3 yıllık PS ve GS oranları sırasıyla %84,4 ve %95,7 saptandı. ABVD kür sayısı PS (p=0,347; Şekil 1) veya GS (p=0,434;

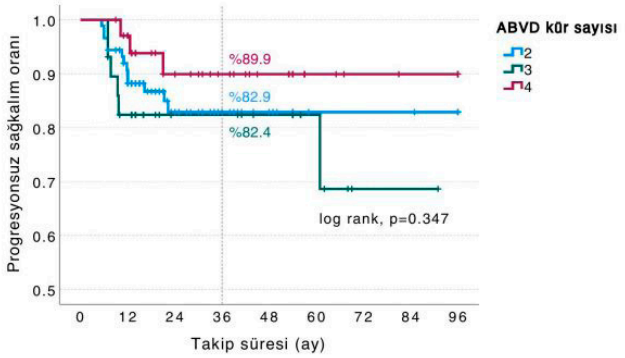
Şekil 2) ile ilişkili bulunmadı. Ara PET-BT değerlendirmesinde Deauville skorunun 3 olmasının hastalık progresyon riskini önemli ölçüde artırdığı gösterildi (Hazard oranı: 2.6; %95 güven aralığı: 1.1-6.1; p=0.034; Şekil 3).

Sonuç: Çalışmamız, ilk basamak tedavide bleomisin azaltımı yapılan ileri evre HL hastalarında literatüre benzer PS ve GS oranları ortaya koymuştur. Ara PET-BT değerlendirmesindeki Deauville skorunun 3 olması azalmış progresyonsuz sağkalım ile ilişkili olup bu durum, kişiselleştirilmiş tedavi stratejilerine ihtiyaç duyulduğunu göstermektedir.

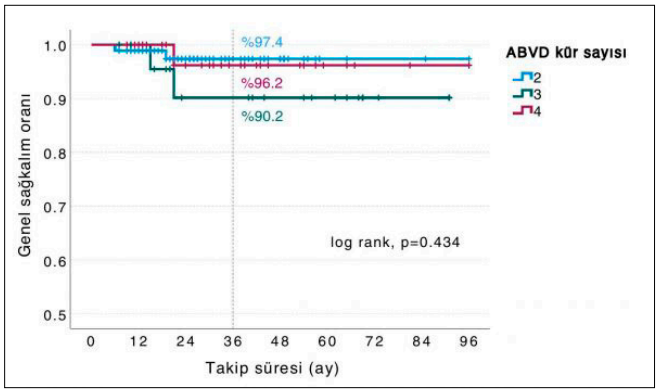
Anahtar kelimeler: Hodgkin lenfoma, ABVD, bleomisin, PET-BT.

Kaynaklar

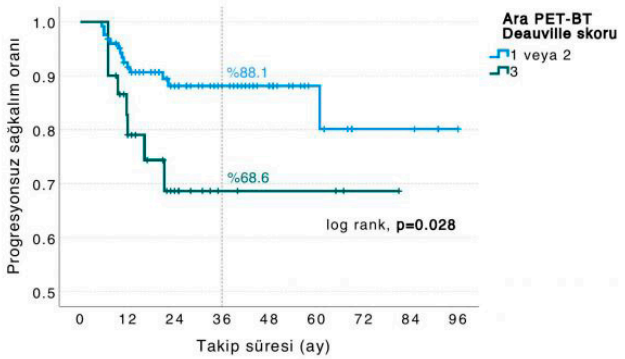
1. Peter Johnson, Massimo Federico, Amy Kirkwood, et al. Adapted Treatment Guided by Interim PET-CT scan in Advanced Hodgkin's Lymphoma, Published June 23, 2016, N Engl J Med 2016;374:2419-2429
2. Spinner MA, Advani RH. Risk-adapted therapy for advanced-stage Hodgkin lymphoma. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2018 Nov 30;2018(1):200-206. doi: 10.1182/asheducation-2018.1.200. PMID: 30504311; PMCID: PMC6245987.
3. Stefano Luminari, Alexander Fosså, Judith Trotman, Daniel Molin, Francesco Annibale d'Amore, Gunilla Enblad, Leanne Berkahn, Sally F Barrington, John Radford, Massimo Federico, Amy A. Kirkwood, Peter Johnson; Long Follow-up of the Response-Adjusted Therapy for Advanced Hodgkin Lymphoma (RATHL) Trial (CRUK/07/033) Confirms the Safety of Both De-Escalation and Intensification of Chemotherapy. Blood 2022; 140 (Supplement 1): 766–767. doi: https://doi.org/10.1182/blood-2022-162780



Şekil 1



Şekil 2



Şekil 3

■ Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları

BS-04 Referans Numarası: 136

TÜRKİYE'DE HEREDİTER HEMORAJİK TELENJİEKTAZİ HASTALARININ TANI VE TEDAVİ SONUÇLARI: ÇOK MERKEZLİ KAYIT ÇALIŞMASI

Mehmet Can Uğur[1], Ufuk Demirci[2], Ahmet Muzaffer Demir[2], Emine Durak[3], Deniz Özmen[4], Alkım Yolcu[5], Kemal Aygün[6], Abdülkerim Yıldız[7], Mehmet Baysal[8], Ayşe Hilal Eroğlu Küçükdiler[9], Muhlis Cem Ar[4], Füsun Gediz[10], Rafiye Çiftçiler[11], İstemi Serin[12], Gülsüm Akgün Çağlıyan[13], Yahya Büyükaşık[5], Şerife Solmaz[6], İrfan Yavaşoğlu[9], Fatma Aykaş[14], Serhat Çelik[15], Ünal Ataş[16], Mustafa Duran[17], Gül Yavuz[18], Cansu Atmaca Mutlu[19], Özge Soyer Kösemehmetoğlu[20], Volkan Karakuş[14], Leylagül Kaynar[15], Meltem Kurt Yüksel[18], Tekin Güney[20], Şule Mine Bakanay Öztürk[21]

[1]Tepecik Eğitim Ve Araştırma Hastanesi
[2]Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi
[3]Abant İzzet Baysal Üniversitesi, İzzet Baysal Eğitim Ve Araştırma Hastanesi
[4]İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
[5]Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
[6]İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Atatürk Eğitim Ve Araştırma Hastanesi
[7]Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi
[8]Bursa Ali İhsan Sönmez Onkoloji Hastanesi
[9]Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi
[10]İzmir Ekonomi Üniversitesi Medicalpoint Hastanesi
[11]Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi
[12]İstanbul Eğitim Ve Araştırma Hastanesi
[13]Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
[14]Antalya Eğitim Ve Araştırma Hastanesi
[15]Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi
[16]Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi Tıp Fakültesi
[17]Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi
[18]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
[19]İzmir Demokrasi Üniversitesi, Buca Seyfi Demirsoy Eğitim Ve Araştırma Hastanesi
[20]Ankara Bilkent Şehir Hastanesi
[21]Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi

Giriş: Osler-Weber-Rendu sendromu olarak bilinen Herediter Hemorajik Telanjiektazi (HHT), anormal anjiogenezise neden olan, otozomal dominant aktarılan nadir bir hastalıktır. Tanı sıklıkla atlandığından ve bazı hastalar asemptomatik seyredebildiğinden gerçek hastalık prevalansı net olmamakla birlikte 5000'de 1 olarak bildirilmektedir. Tedavide temel amaç, kanama sıklığı ve şiddetini, eritrosit ve demir replasman ihtiyacını azaltarak hastaların yaşam kalitesini artırmaktır. Bu amaçla lokal veya sistemik farklı tedaviler uygulanmaktadır.

Amaç: Çalışmanın amacı ülkemizde farklı merkezlerde HHT hastalarına tanısal yaklaşım ve tedavi verilerinin değerlendirilmesidir.

Materyal-Metod: Ocak 2023-Ocak 2024 tarihleri arasında ülkemizdeki hematoloji kliniklerinde takip edilen HHT hastalarının tanı, laboratuar, tedavi, tedavi yanıtı ve prognoz bilgileri kaydedildi. Veriler SPSS 21.0 programıyla analiz edildi.

Bulgular: Çalışmaya 19 merkezden 61 hasta dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması 54,4 (Aralık 22-80) idi. En sık başvuru semptomu epistaksisti (67,2%). Hastaların %37,7'sinde fizik incelemede telanjiektaziler mevcuttu. Arteriovenöz malformasyonlar (AVM) en sık gastrointestinal sistemde saptanmıştı (19,7%). Tanı anındaki Epistaksis Severity Score (ESS) ve Uluslararası Tromboz ve Hemostaz Derneği Bleeding Assessment Tool (ISTH-BAT) skoru sırasıyla 5,74 (Aralık:0-20) ve 4,54 (Aralık: 0-10,6), ortalama hemoglobin 9,4 g/dl (Aralık:5-14) idi. Hastaların %37,6'sında mutasyon taraması yapılabilmiş ve en sık ACVRL1(21,3%) mutasyonu saptanmıştı (Tablo-1).

Skleroterapi en sık tercih edilen lokal tedaviydi (%27,9). Lokal tedavilerle toplam yanıt oranı %42,5 idi. Hastaların %40,9'u bevacizumab, %19,7'si talidomid, %6,6'sı ardışık olarak bevacizumab ve talidomid, %9,9'u antifibrinolitik ilaçlarla sistemik tedavi almıştı (Tablo-2). İki hasta kalp yetmezliği, 1 hasta akut koroner sendrom, 1 hasta gastrointestinal sistem kanaması ve 1 hasta COVID-19 enfeksiyonundan olmak üzere 5 hasta eksitus olmuştu. Bu hastaların 4'ü 60 yaş üstündeydi.

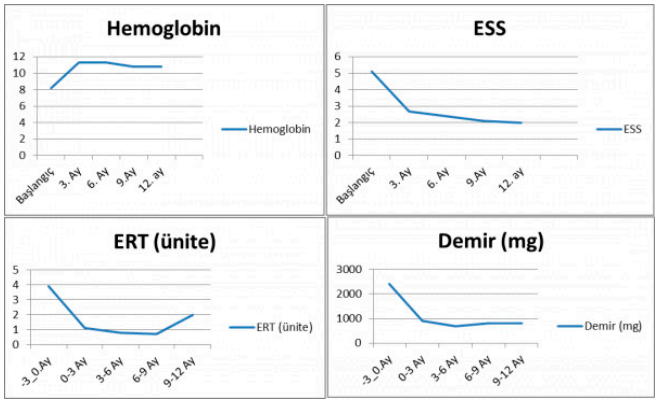
Bevacizumab indüksiyonunda, 27 merkez ilacı 5 mg/kg, 1 merkez 6 mg/kg, 1 merkez de 14 mg/kg dozda uygulamışlardı. İdame tedavisinde ise 28 merkez ilacı 5 mg/kg dozda uygularken 1 merkez 6 mg/kg dozu tercih etmişti. Bevacizumab indüksiyon için ortalama 5,8 kür, idame için

ortalama 15,9 kür verilmişti. Tedavi ilişkili yan etkiler hipertansiyon (2 hasta), bulantı-kusma (2 hasta), derin ven trombozu (1 hasta), enfeksiyon (1 hasta), alerjik döküntü (1 hasta) ve artralji (1 hasta) bildirilmiş, 5 hastada (%17,2) ise yan etki nedeniyle tedavi kesilmişti.

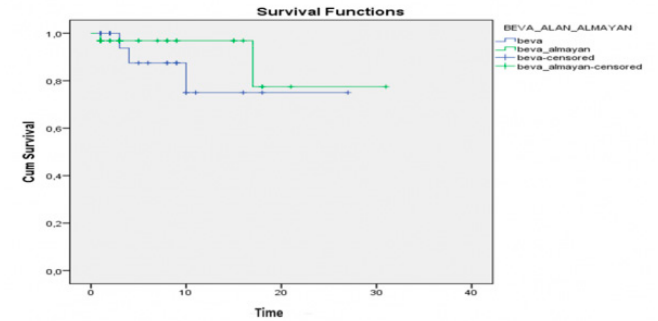
Bevacizumab tedavisi ile hemoglobin artışı, ESS skoru, eritrosit ve demir kullanımındaki azalma ilk 3 ayda anlamlıydı (Figür-1). Bevacizumab tedavisi alan ve almayan hastaların alt grup analizlerinde, bevacizumabın daha yaşlı, ESS ve ISTH-BAT skoru daha yüksek hastalarda tercih edildiği görüldü. Ortanca takip süresi 6,8 yıldı. Gruplar arasında mortalite bakımından anlamlı fark yoktu (p=0,560) (Tablo-3). Kaplan-Meier analizinde 5, 10 ve 20. yıllarda gruplar arasında sağkalım farkı saptanmadı (p=0,443). Cox Regresyon analizi ile bevacizumab tedavisi almanın sağkalıma etkisi yoktu (p=0,451) (Tablo-4 ve Figür-2). Hastaları takip eden hekimler, bevacizumab ile tedavi başarısını 100 üzerinden ortanca 76,4 (Aralık:30-100) puan olarak değerlendirdi.

Sonuç: Herediter Hemorajik Telanjiektazi, epistaksis, gastrointestinal sistem kanaması, telanjiektaziler ve AVM gibi hastalık ilişkili semptom ve bulguların varlığında akılda tutulması gereken nadir bir hastalıktır. Bevacizumab, HHT tedavisinde son yıllarda gittikçe yaygınlaşan bir tedavidir. Erken dönem tedavi yanıtları iyi olmakla birlikte sağkalım üzerindeki etkisinin belirlenebilmesi için randomize kontrollü çalışmalara gereksinim bulunmaktadır.

Anahtar kelimeler: Herediter Hemorajik Telenjiektazi, Osler-Weber-Rendu Sendromu, Epistaksis, Bevacizumab



Şekil 1. Bevacizumab tedavisi ile hemoglobin, ESS skoru, eritrosit ve demir kullanımındaki değişim



Şekil 2. Bevacizumab alan ve almayan hastaların Kaplan-Meier analizi

Tablo 1. Hastaların demografik, tanı ve laboratuar bilgileri

		n (%)
Yaş	30 yaş altı	5 (8,2)
	30-60 yaş arası	31 (50,9)
	60 yaş üstü	25 (40,9)
Cinsiyet	Kadın	30 (49,1)
	Erkek	31 (50,9)
Başvuru Semptomu	Epistaksis	41 (67,2)
	GİS Kanaması	11 (18,1)
	Anemi Semptomları	6 (9,8)
	Diğer	3 (4,9)
Fizik Muayene Bulgusu	Solukluk	8 (13,2)
	Telenjiektazi	17 (27,9)
	Solukluk ve Telenjiektazi	6 (9,8)
	Diğer	5 (8,2)
	Yok	25 (40,9)
Kanama Odağı	Nazal	38 (62,3)
	GİS	10 (16,4)
	Nazal ve GİS	10 (16,4)
	Oral Mukoza	3 (4,9)
AVM Lokalizasyonu	Nazal	10 (16,4)
	GİS	12 (19,7)
	Karaciğer	7 (11,4)
	Akciğer	10 (16,4)
	Yok	22 (36,1)
Mutasyon	ACVRL1	13 (21,3)
	ENG	7 (11,4)
	SMAD4	3 (4,9)
	Bilinmiyor	38 (62,4)

Tablo 2. Hastaların tedavi ve tedavi yanıtı bilgileri

		n (%)
Lokal Tedaviler	Argon plazma koagülasyon (APC)	5 (8,2)
	Skleroterapi	17 (27,9)
	Pomad	5 (8,2)
	Antifibrinolitik	5 (8,2)
	Tampon	3 (4,9)
	Koterizasyon	6 (9,8)
	Timolol	3 (4,9)
	Yok	17 (27,9)
Lokal Tedaviye Yanıt	Yok	18 (29,6)
	Kısmi	11 (18,0)
	Var	15 (24,5)
Sistemik Tedaviler	Bevacizumab	25 (40,9)
	Talidomid	12 (19,7)
	Bevacizumab ve talidomid	4 (6,6)
	Antifibrinolitik	6 (9,9)
	Yok	14 (22,9)

Tablo 3. Bevacizumab alan ve almayan hastaların karşılaştırılması

		Bevacizumab alan (n=29)	*Bevacizumab almayan (n=32)*	*P değeri*
Yaş		58,7	50,5	0,001
Cinsiyet	Kadın	14 (22,9%)	15 (24,5%)	0,893
	Erkek	16 (26,3%)	16 (26,3%)	0,893
Tanıda BAT skoru		5,9	5,5	0,001
Tanıda ESS		5,0	4,0	0,001
Son 3 Ay Eritrosit İhtiyacı	Yok	12 (19,6%)	16 (26,3%)	0,070
	1-2 Ünite	4 (6,4%)	11 (18,0%)	0,070
	3-4 Ünite	6 (9,8%)	4 (6,5%)	0,070
	5 ünite ve üstü	6 (9,8%)	1 (1,5%)	0,070
Son 3 Ay Demir İhtiyacı	Yok	12 (19,6%)	10 (16,3%)	0,180
	500-1000 mg	5 (8,2%)	13 (21,4%)	0,180
	1500-2000 mg	7 (11,4%)	7 (11,4%)	0,180
	2500 mg ve üstü	5 (8,2%)	2 (3,2%)	0,180
Eksitus		3 (10,3%)	2 (6,3%)	0,560

Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları

BS-05 Referans Numarası: 183

ÜLKEMİZDE İZLENEN KONJENİTAL DİSERİTROPOİETİK ANEMİ TANILI HASTALARIN ÇOK MERKEZLİ DEĞERLENDİRİLMESİ: THD ERİTROSİT HASTALIKLARI VE HEMOGLOBİN BİLİMSEL ALT KOMİTESİ, ULUSAL KAYIT ÇALIŞMASI

Tuğba Belgemen Özer[1], Can Acıpayam[2], Hasan Fatih Çakmakli[3], Hale Ören[4], Gülşah Oktay Tanyıldız[5], Nihal Karadaş[6], Canan Albayrak[7], Burcu Kılınç[8], Şule Ünal[9], Fatih Azık[10], Ersin Töret[11], Vedat Uygun[12], Yeşim Oymak[13], Barış Malbora[14], Defne Ay İnan[15], Utku Aygüneş[16], Esra Terzi Demirsoy[17], Feryal Karahan[18], Rafiye Çiftçiler[19], Esen Gül Özdemir[2], Zeynep Karakaş[5], Yeşim Aydınok[6], Süheyla Ocak[8], Bülent Antmen[16], Selma Ünal[18], Esra Işık[20], Sultan Aydın[21]

[1]Göztepe Prof Dr Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi, Çocuk Hematoloji-onkoloji Kliniği, İstanbul
[2]Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Çocuk Hematoloji-onkoloji Bilim Dalı, Kahramanmaraş
[3]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji-onkoloji Bilim Dalı, Ankara
[4]Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji-onkoloji Bilim Dalı, İzmir
[5]İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji-onkoloji Bilim Dalı, İstanbul
[6]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji-onkoloji Bilim Dalı, İzmir
[7]Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji-onkoloji Bilim Dalı, Samsun
[8]İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji-onkoloji Bilim Dalı, İstanbul
[9]Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji-onkoloji Bilim Dalı, Ankara
[10]Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji-onkoloji Bilim Dalı, Muğla
[11]Eskişehir Şehir Hastanesi, Çocuk Hematoloji-onkoloji Kliniği, Eskişehir
[12]Medical Park Antalya Hastanesi, Çocuk Hematoloji-onkoloji, Antalya
[13]Behçet Uz Çocuk Sağlığı Hastalıkları Ve Çocuk Cerrahisi Hastanesi, Çocuk Hematoloji-onkoloji Kliniği, İzmir
[14]Yeniyüzyıl Üniversitesi Gaziosmanpaşa Hastanesi, Çocuk Hematolojisi-onkolojisi Ve Kemik İliği Nakil Ünitesi, İstanbul
[15]Adana Şehir Hastanesi, Çocuk Hematoloji-onkoloji Kliniği, Adana
[16]Acıbadem Adana Hastanesi, Çocuk Hematoloji-onkoloji, Adana
[17]Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Kocaeli
[18]Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji-onkoloji Bilim Dalı, Mersin
[19]Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Konya
[20]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Genetik Hastalıkları Bilim Dalı, İzmir
[21]Antalya Eğitim Araştırma Hastanesi, Çocuk Hematoloji-onkoloji Kliniği, Antalya

Giriş ve Amaç: Konjenital diseritropoietik anemi (KDA)'ler, konjenital anemi, kemik iliğinde geç eritroblastlarda özgün morfolojik anormalliklerin görüldüğü inefektif eritropoez ve sekonder hemokromatoz gelişimi ile karakterize nadir görülen bir grup herediter hastalıktır. Bu hastalarda gözlenen çok geniş fenotipik değişkenlik tanı koymayı güçleştirmektedir. Ayırıcı tanı ve doğru tedavi için genetik varyantların belirlenmesi hayati önem taşır. Bu çalışmada ülkemizde izlenen KDA tanılı hastaların demografik, klinik, laboratuvar ve genotipik özellikleri ile tedavi yaklaşımlarının çok merkezli olarak değerlendirilmesi amaçlandı.

Hastalar, Materyal ve Metod: Hastalığın demografik, klinik, laboratuvar ve genetik bulgularını içeren ayrıntılı bir veri giriş formu hazırlanarak merkezlere gönderildi. Hasta bilgilerine geriye dönük olarak dosya bilgilerinden ulaşıldı. Çalışmanın etik kurul başvuru süreci devam etmektedir. Hastalığın tanısı; hastalığı destekleyici a) yakınmalar (solukluk, sarılık, halsizlik), b) muayene bulguları (ikter, talasemik yüz, hepatosplenomegali, konjenital iskelet anomalisi), c) kan sayımı (normositik, makrositik anemi), retikülosit (retikülositopeni, hafif retikülositoz), periferik yayma (anizo-poikilositoz, bazofilik noktalanma, normoblast) ve kemik iliği (eritroid hiperplazi, eritroid öncüllerde diseritropoez) bulguları, d) dışlayan diğer testler (osmotik frajilite, eritrosit enzim düzeyleri, hemoglobin elektroforezi) ile e) ilgili genetik mutasyonun gösterilmesiyle doğrulandı.

Bulgular: Çalışma için THD e-posta adresi yoluyla duyurular yapıldıktan sonra 36 merkezle (3'ü erişkin hematoloji) iletişim kuruldu. Merkezlerden 17'sinin bu tanıyla izlenen hastası olmadığı öğrenildi, diğer 19 merkezden toplam 39 hasta verisine ulaşıldı. Merkezlerden gelen verilerin bir kısmı konuya dikkat çekmek amacıyla sunuldu. Eksik veriler talep edildi, ilerleyen dönemde sonuçların yeniden değerlendirilmesi planlandı. Verileri KDA'yı demografik, klinik ve laboratuvar olarak destekleyen 39 hastanın 24'ünde (%62) tanı genetik incelemeyle kesinleştirilmişti. Hastaların 16'sı (%41) kadın, 23'ü (%59) erkekti. Yakınmaların başladığı yaş 1 ay ve 35 yaş (ort. 3,0 yaş), tanı yaşları 1 ay ve 51 yaş (ort. 8,0 yaş) arasında değişirken; ikisi arasında geçen süre 1 ay ve 28,9 yıl (ort. 5,2 yıl) arasındaydı. Hastaların %36'sının tanıdan önce herediter sferositoz (%10), hemolitik anemi (%15), hemoglobinopati (%8) veya hemokromatozis (%3) gibi tanılarla izlendikleri görüldü. En sık başvuru yakınmaları solukluk (%81) ve sarılık (%67) olup, hepatomegali (%62), splenomegali (%77), ikter (%67) ve talasemik yüz (%38) başlıca muayene bulgularıydı. Hastaların %62'sinde yenidoğan sarılığı ve anemisi (%51) vardı. Yakınmalar hastaların %33'ünde yenidoğan döneminde ortaya çıkmıştı, transfüzyon (%100), kan değişimi (%36) ve fototerapi (%27) öyküleri vardı. Ailede KDA'lı birey sıklığı %23, ebeveyn akrabalığı %46 idi. Hastaların %38'inde safra taşı vardı, bu hastaların %67'sine kolesistektomi uygulanmıştı. Kesin tanılı 24 hastada tip II %75 (n:18), tip I %13 (n:3), tip IV %8 (n:2) ve tip III %4 (n:1) sıklıkta belirlendi. Tip II hastalarının %72'sinde homozigot, %28'inde birleşik heterozigot mutasyon görüldü. Hastaların %31'i tedavisiz izlenmiş, %69'una transfüzyon gerekmişti, transfüzyon alanların %74'ünde düzenli transfüzyon ihtiyacı vardı. Splenektomi hastaların %18'ine uygulanmıştı, splenektomi olanların %71'inde transfüzyon gereksinimi ortadan kalkmıştı. IFN uygulanan bir (%2,5), kök hücre nakli olan iki (%5) hasta vardı. Hastaların ortalama ferritin değeri 625 ng/ml olup, %34'ünde 500'ün üzerindeydi, %34'üne şelasyon gerekmişti. Kesin tanılı hastaların bazı demografik, klinik ve laboratuvar bulgularıyla, mutasyon sonuçları Tablo 1'de izlenmektedir.

Tartışma: Çalışma sonucunda hastalığın nadir görüldüğü, bir merkezde en fazla dört hastanın takip edildiği görüldü. Hastaların geç tanı alması, uzun süreler farklı tanılarla izlenmeleri, takip eden erişkin hematoloji merkezlerinin sayısının az olması hastalıkla ilgili farkındalığın artmasına ihtiyaç olduğunu göstermektedir. Ülkemizde en sık görülen alt tipin literatüre benzer şekilde tip 2 olduğu belirlendi. Bu da akraba evliliğinin sık görüldüğü ülkemizde hastalığa dikkat çekmenin önemini artırmaktadır. Klinik bulguların değişken olması, diseritropoez bulgularının hastalığa özgül olmaması ve tedavinin alt tipe göre belirlenmesi nedeniyle klinik ve laboratuvar her zaman tanı için yeterli değildir, genetik inceleme ile kesin tanı gerekir. Hasta verilerinin bir ulusal kayıt sistemine kaydedilmesi bu nadir anemilerin ülkemizdeki durumu hakkında daha fazla bilgi edinmeyi sağlayacaktır. Nadir bir hastalık olan KDA olgularının ülkemizdeki klinik ve laboratuvar özelliklerinin belirlenmesinin literatüre önemli bir katkı sağlayacağını ve bu hastaların uygun takip ve tedavilerinin belirlenmesi için ulusal düzeyde farklı merkezlerin işbirliğinin önemli olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: anemi, diseritropoez, konjenital

Kaynaklar

1. Iolascon A,Andolfo I, Russo R. Congenital dyserythropoietic anemias. Blood 2020; 136(11): 1274-1283.
2. Iolascon A, Heimpel H, Wahlin A, Tamary H. Congenital dyserythropoietic anemias: molecular insights and diagnostic approach. Blood. 2013; 122(13): 2162–2166.
3. Zheng J , Gao L , Liu H et al. Congenital dyserythropoietic anemia type II in a newborn with a novel compound heterozygous mutation in the SEC23B: a case report and review of the literature. Int J Hematol 2024;119(2):210-214.
4. Saptarshi AN, More TA , Dongerdiye R, et al. Congenital Dyserythropoietic Anemia Type II: High Prevalence of c.1385A>G, (p.Tyr462Cys) Mutation in the Indian Population. Indian J Pediatr 2023;90(8):840.
5. Niss O, Lorsbach RB , Berger M , et al. Congenital dyserythropoietic anemia type I: First report from the Congenital Dyserythropoietic Anemia Registry of North America (CDAR). Blood Cells Mol Dis 2021;87:102534.

Tablo 1. Kesin tanılı hastaların bazı klinik ve laboratuvar bulguları

Hasta No	Tanı yaşı	Cinsiyet	Hepatomegali	Splenomegali	Hb	MCV	Retikülosit	İnd Bil	Ferritin	Kl Diseritropoez	Gen	Zigozite	Varyant	Tedavi	Alt Tip
1	14,5	K	yok	var	9	93	8	0,4	45,9	var	SEC23B	homozigot	*c.325 G>A (p.Glu109Lys)	Folik asit + E vitamini	II
2	8	K	var	var	7,6	83	19,6	2,5	673	var	SEC23B	birleşik heterozigot	*c.40C>T (p.Arg14Trp) *c.1909del (p.Val637TyrfsTer9)	ES	II
3	12,5	K	var	var	9,5	92	n/a	5,5	207	var	SEC23B	homozigot	*c.1733 T>C (p.Leu578Pro)	ES +Folik asit	II
4	2,6	E	var	var	8,5	84	1,27	1,5	102	var	SEC23B	homozigot	*c. 325 G>A (p.Glu109Lys)	ES + Folik asit	II
5	15	K	var	var	6,5	81	4,3	1,2	502	var	SEC23B	birleşik heterozigot	*c.689+1 G>A *c.40C>T (p.Arg14Trp)	ES+Folik asit+Splenektomi	II
6	2,7	E	var	var	7,6	75	1,24	0,25	250	var	KIF23	heterozigot	*c.218A>G (p.Tyr73Cys))	Folik asit	III
7	24	E	yok	var	10,3	93	1,05	2,8	25	var	SEC23B	birleşik heterozigot	*c.40C>T (p.Arg14Trp) *c.489_489delG (p.Val164Trpfs*3)	Folik asit	II
8	0,6	E	var	yok	6,1	82	16,4	1,26	172	var	KLF1	iki ayrı heterozigot	*c.883delinsTT (p.His295Leufs*58) *c.902G>T (p.Arg301Leu)	ES +Folik asit	IV
9	7	E	var	var	8,1	76,1	n/a	1,18	264	var	KLF1	iki ayrı Heterozigot	*c.883delinsTT (p.His295Leufs*58) *c.902G>T (p.Arg301Leu)	ES+Folik asit	IV
10	1	E	var	var	9,8	82,6	0,44	1,46	376	var	SEC23B	homozigot	*c.1385 A>G (p.Y462C)	ES+Folik asit +HKHT	II
11	2,6	E	var	var	6,9	80	6	1,22	49	var	SEC23B	homozigot	*c.689+106 G>A	ES+ Splenektomi	II
12	4,6	K	yok	yok	10,3	91,2	3,96	3,0	165	var	SEC23B	homozigot	*c.325 G>A (p.Glu109Lys) rs121918221	Folik asit	II
13	2	K	var	var	10,9	91,4	2,92	3,0	143	n/a	SEC23B	homozigot	*c.325 G>A (p.Glu109Lys) rs121918221	Folik asit	II
14	5	E	var	var	10,3	94,9	5,20	2,0	39	n/a	SEC23B	homozigot	*c.1733T>C (p.Leu578Pro)	Folik asit +Splenektomi	II
15	12	K	var	var	6,7	n/a	1,20	1,97	434	var	SEC23B	homozigot	*c.1733 T>C Aa substitution on p.Leu578Pro	ES+ HKHT	II
16	3	K	var	var	7,8	92,7	3,80	n/a	40	var	SEC23B	homozigot	*c.1733 T>C (p.Leu678Pro)	ES	II
17	24	E	var	var	8,6	80,5	1,20	1,3	627	n/a	SEC23B	birleşik heterozigot	*c.40C>T (p.Arg14Trp) *c.689+1 G>A	ES+Folik asit +Splenektomi	II
18	14	E	var	var	13	92	4,43	5,42	356	n/a	SEC23B	homozigot	*c.325 G>A (p.Glu109Lys)	Folik asit	II
19	0,2	K	yok	var	8,9	89,7	3,31	1,01	128	n/a	CDIN1	homozigot	*c.58C>A (p.Pro20 Thr)	Folik asit	I
20	1	K	yok	yok	7,7	84	0,62	1,48	874	var	SEC23B	birleşik heterozigot	*c.2005T>C (p.Trp669Arg) *c.1603 C>T (p. Arg 535*) rs201921350	ES+Folik asit	II
21	0,33	E	yok	yok	n/a	n/a	4,9	1,6	336	var	CDIN1 (C15ORF41)	birleşik heterozigot	*c.58 C>A (p.Pro20Thr) *c.301C>T (p. Arg101Trp) *c.723delG (p.Pro242 GlnfsTer3)	yok	I
22	29	E	var	var	9,8	94,9	2,0	1,34	5294	n/a	SEC23B	homozigot	*c.325 G>A p.Glu109Lys	ES+Folik asit +Splenektomi	II
23	51	E	var	var	11,6	111	4,0	2,2	1402	var	SEC23B	homozigot	*c.325 G>A p.Glu109Lys	Folik asit	II
24	30	K	yok	yok	5,7	95,9	2,1	0,5	1430	var	CDIN1	homozigot	*c.477-1 G>A	ES	I

BS-06 Referans Numarası: 468

COVİD SALGINI ÇOCUKLUK ÇAĞI AKUT LÖSEMİ DAĞILIMINI NASIL ETKİLEDİ?

Melike Sezgin Evim[1], Neşe Yaralı[2], Namık Yaşar Özbek [2], Burçin Kurtipek[2], Canan Albayrak [3], Ünsal Özgen[3], Davut Albayrak[3], Funda Tayfun Küpesiz[4], Alphan Küpesiz[4], Elif Güler[4], Deniz Yılmaz Karapınar[5], Nihal Karadaş[5], Ayşe Gadashova[5], Adalet Meral Güneş[1], Yeter Düzenl Kar[1], Hülya Üzel[6], Murat Söker[6], Barış Yılmaz[7], Ali Koç[7], Hale Ören[8], Şebnem Yıkmaz[8], Özlem Tüfekçi Gürocak[8], Ayşenur Bahadır[9], Erol Erduran[9], Zühre Kaya[10], Ülker Koöak[10], Serap Kırkız[10], Ali Fettah[11], Fatma Tuba Yıldırım[11], Volkan Köse[11]

[1]Uludağ Üniversitesi Çocuk Hematoloji B.d.
[2]Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Çocuk Hematoloji B.d.
[3]Samsun Ondokuz Mayıs Üniversitesi Çocuk Hematoloji B.d.
[4]Akdeniz Üniversitesi Çocuk Hematoloji B.d.
[5]Ege Üniversitesi Çocuk Hematoloji B.d.
[6]Dicle Üniversitesi Çocuk Hematoloji B.d.
[7]Sb Marmara Universitesi Pendik Eah Çocuk Hematoloji B.d.
[8]Dokuz Eylül Üniversitesi Çocuk Hematoloji B.d.
[9]Karadeniz Teknik Üniversitesi Çocuk Hematoloji B.d.
[10]Gazi Üniversitesi Çocuk Hematoloji B.d.
[11]Ankara Etlik Şehir Hastanesi Çocuk Hematoloji B.d.

Giriş: Enfeksiyon etkenleri özellikle virüsler, pediatrik ALL gelişimini tetiklemede önemli bir rol oynar. Bu hipoteze 2 vuruş teorisi denilmektedir; ilk vuruş doğum öncesi prelösemik klondur ve ikinci vuruş doğum sonrası oluşan yaygın viral ajanlara karşı anormal bir bağışıklık tepkisidir ve lösemik klonun çoğalmasını uyarır. Hong Kong'da 2003'de gelişen SARS salgınında uygulanan ağır sosyal izolasyon sırasında lösemi sıklığının azaldığı sonrasında tekrar normale döndüğü bildirilmiştir. İtalya'da yapılan bir araştırmada da sıkı izolasyon uygulanmadığı H1N1 salgını sonrasında yüksek sayıda pediatrik ALL vakası raporlanmıştır. Covid-19 pandemisi ve sıkı izolasyonunun ilk 4-5 ayında, yeni tanı lösemi sayısının daha önceki yılların aynı dönemlerine göre belirgin azaldığı, hatta bazı aylarda hiç tanı konulmadığı ilk COVİD-Pediatik Lösemi yayınları olarak bildirilmiştir.

Amaç: Covid öncesi 3 yıl ve Covid sonrasındaki 4 yıl boyunca çocukluk çağı Akut Lösemi dağılımında (ALL/AML), ALL alt tiplerinin dağılımında ya da görülme yaşlarında değişiklik olup olmadığını değerlendirmeyi amaçladık.

Materyal-Metod: Ülkemizin farklı Coğrafi bölgelerinden, en az 10 yıldır Lösemi tedavi eden merkezlere ulaşarak 2017 ocak ile 2023 aralık döneminde yeni tanı alan akut lösemi hastalarının (ALL,AML) tanı yılları, tanı yaşları, cinsiyetleri, tanıları, ALL hastaları için ayrıca B-ALL ya da T-ALL olup olmadığı bilgisi istendi.

Sonuç: Farklı coğrafi bölgelere ait on bir merkezden 2010 hastanın datasına ulaşıldı. Bu hastaların 1657'si ALL, 353'ü AML idi. Yıllara göre ALL/AML dağılımı Tablo 1 de verilmiştir. Covid öncesi ve sonrası yılara göre ALL-AML dağılımında farklılık görülmez iken (Covid öncesi: ALL %82.4 AML %17.6, Covid sonrası: ALL %82.5 AML %17.5; p=0.939), beklendiği üzere AML yaş ortalaması ALL'ye göre daha yüksek idi (ALL için 6.87±4.59 yıl, AML için 9.34±5.64 yıl; p<0.001). Covid öncesi ve sonrası yaş dağılımında ve cinsiyet açısından farklılık görülmedi.

ALL alt tiplerini incelediğimizde yıllara göre B-ALL ve T-ALL dağılımı Tablo 2'de verilmiştir. Covid öncesi ve sonrası olarak ikiye ayrıldığında ALL alt tipleri arasında farklılık görüldü (Tablo 3). Yaş ortalaması T-ALL'de, B-ALL'ye göre daha yüksek idi (B-ALL için 6.49±4.44 yıl, T-ALL için 9.34±4.08 yıl; p<0.001).

Sonuç: Çocukluk çağı lösemilerinde özellikle ALL için enfeksiyon hastalıklarının tetiği çektiği, AML hastaları sporadik olarak tanı alırken, ALL hastaları belli dönemlerde arka arkaya gelmesi nedeniyle klinik pratiğimizde de görmekteyiz. Covid öncesi ve sonrası dönemde ALL sayılarında AML dağılımında belirgin farklılık görmezken, T-ALL oranlarında belirgin artış olduğunu gözledik. Normalde B/T ALL oranı %10-15 iken Covid öncesi %12.6 iken sonrası dönemde %16'ya çıktığını gördük. Bu farklılığın nedeni net değildir, T-ALL ile B-ALL'nin oluşumunun farklı mekanizmalarla olması ya da B-ALL tanılarında azalmaya bağlı göreceli bir artış olabilir. Daha fazla merkezin katılımıyla daha yüksek hasta sayısıyla bu bilginin litaratüre katkı vereceğini düşünüyoruz. Literatürde ne bu salgın sırasında ne de daha önceki salgınlar sırasına ALL alt tiplerinde değişime ait yayın bulunmamaktadır.

Anahtar kelimeler: Akut Pediatrik Lösemi Dağılımı, Covid-19 pandemisi,

Kaynaklar

1. Schmiegelow K. Have COVID-19 affected ALL epidemiology? Acta Paediatr. 2021;110:387-8.
2. Taub JW, Ge Y, Xavier AC. COVID-19 and childhood acute lymphoblastic leukemia. Pediatr Blood Cancer. 2020 Jul;67(7):e28400.
3. Karrman K, Johansson B. Pediatric T-cell acute lymphoblastic leukemia Genes Chromosomes Cancer. 2017;56:89-116.
4. Cazzaniga G, Bisanti L, Randi G, et al. Possible role of pandemic AH1N1 swine flu virus in a childhood leukemia cluster Leukemia. 2017;31(8):1819-1821.

Tablo 1. Yıllara göre ALL ve AML tanılı hastaların dağılımı

	ALL n (%)	*AML n (%)*	*p değeri*
2017	224 (%83.3)	45 (%16.7)	0,520
2018	223 (%82.6)	47 (%17.4)	
2019	230 (%81.3)	53 (%18.7)	
2020	243 (%81.0)	57 (%19.0)	
2021	235 (%79.4)	61 (%20.6)	
2022	249 (%84.1)	47 (%15.9)	
2023	253 (%85.5)	43 (%14.5)	

Tablo 2. Yıllara göre B-ALL ve T-ALL tanılı hastaların dağılımı

	B-ALL n (%)	*T-ALL n (%)*	*p değeri*
2017	192 (%85.7)	32 (%14.3)	0.284
2018	191 (%85.7)	32 (%14.3)	
2019	209 (%90.9)	21 (%9.1)	
2020	204 (%84.0)	39 (%16.0)	
2021	198 (%84.3)	37 (%15.7)	
2022	206 (%83.1)	42 (%16.9)	
2023	214 (%84.6)	39 (%15.4)	

Tablo 3. Covid öncesi ve sonrası B-ALL ve T-ALL dağılımı

	Covid öncesi	*Covid sonrası*	*p değeri*
B-ALL	592 (%87.4)	822 (%84)	0.049
T-ALL	85 (%12.6)	157 (%16)	

Deneysel Hematoloji / Gen Tedavisi / Rejeneratif Tıp / Hücresel Tedaviler

BS-07 Referans Numarası: 266

SOX7 TRANSKRİPSİYON FAKTÖRÜNÜN MULTİPL MİYELOMDAKİ ROLÜNÜN MOLEKÜLER, EPİGENOMİK VE TRANSKRİPTOMİK YÖNTEMLERLE ARAŞTIRILMASI

Arda Ceylan[1], Xiaozhou Hu[2], Tevfik Hatipoğlu[1], Kadriye Bahriye Payzın[3], Güner Hayri Özsan[4], Itır Şirinoğlu Demiriz[5], Ömer Şeker[6], Merve Kakçı[6], Osman Can Öztürk[6], Bircan Yılmaz[7], Athanasia Pavlopoulou[1], Can Küçük[7]

[1]İzmir Uluslararası Biyotıp Ve Genom Enstitüsü, Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir, Türkiye; İzmir Biyotıp Ve Genom Merkezi, İzmir, Türkiye
[2]Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Tıp Fakültesi, Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir, Türkiye
[3]İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, Tıp Fakültesi, İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, İzmir, Türkiye
[4]Hematoloji Bilim Dalı, Klinik Onkoloji Anabilim Dalı, Onkoloji Enstitüsü, Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir, Türkiye
[5]Hematoloji Anabilim Dalı, Şişli Kolan International Hastanesi, İstanbul, Türkiye
[6]Hematoloji Bilim Dalı, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, Tıp Fakültesi, Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir, Türkiye
[7]Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Tıp Fakültesi, Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir, Türkiye

Giriş: Multipl miyelom (MM), plazma hücrelerinin anormal çoğalmasından kaynaklanan bir kanser türüdür. Henüz şifası olmayan multipl miyelom, hematolojik kanserlerin yaklaşık yüzde 10'unu oluşturmaktadır. MM gelişimiyle ilişkili olma potansiyeline sahip tüm genler henüz karakterize edilmemiştir. MM tümör örneklerinde tespit edilen 8p23.1 lokus delesyonları bu genom bölgesinde tümör baskılayıcı genlerin varlığına işaret etmektedir. 8p23.1 lokusunda bulunan ve daha önce birçok kanser türünde sessizleştiği rapor edilen SOX7 geninin harici ifadesinin çeşitli tümörlerin büyümesini engellediği literatürde belirtilmiştir. Bu çalışmamızda, SOX7'nin multipl miyelom gelişimi ve tedavi direncindeki rolünü moleküler, epigenomik ve transkriptomik yöntemler ile araştırdık.

Yöntem: Beş MM hücre hattındaki SOX7 kopya sayısı, transkript ve protein ifadesi seviyeleri sırasıyla qPCR, qRT-PCR ve western blot yöntemleriyle incelenmiştir. Aynı MM hücre hatlarında SOX7 promotör bölgesindeki metilasyon seviyeleri bisülfit dizileme yöntemi ile belirlenmiştir. Kodlanan SOX7 dizisinin PMIG retrovirüsüne klonlanması ile MM.1S ve KMS-18 hücre hatlarında SOX7 harici olarak ifade edilmiş olup GFP kompetisyon, hücre döngüsü ve apoptoz deneyleri gerçekleştirilmiştir. Bir proteozom inhibitörü olan bortezomib, harici olarak SOX7 ifadeli aynı iki MM hücre hattında EC50 değerlerine yakın dozlarda uygulandıktan sonra MM hücrelerinde SOX7'nin bortezomib hassasiyetini artırıp artırmadığı apoptoz deneyi ile araştırılmıştır. Ayrıca, bir histon deasetilaz (HDAC) inhibitörü olan panobinostat iki MM hücre hattında uygulanmış olup MM tedavisinde de kullanılan bu ilacın SOX7 mRNA ifade seviyesi, apoptoz ve hücre döngüsüne etkisi incelenmiştir. Son olarak, harici SOX7 ifadesi sonrası iki MM hücre hattında transkripsiyonel olarak farklı ifade edilen genlerin yanı sıra doğrudan SOX7 tarafından hedeflenen genler tüm transkriptom dizileme (WTS) ve kromatin immünopresipitasyon dizileme (ChIP-Seq) yöntemleri ile belirlenmiştir.

Sonuçlar: Beş MM hücre hattının ikisinde (%40) SOX7'nin monoalelik delesyonu gözlemlenmiştir. SOX7 promotörünün beş hücre hattının dördünde (%80) önemli ölçüde hipermetile olduğu belirlenmiştir. Bu sonuçlarla tutarlı olarak MM hücre hatlarında SOX7'nin ifadesinin oldukça az olduğu gözlemlenmiştir. SOX7 ifadesinin çok düşük olduğu iki MM hücre hattında SOX7 harici olarak ifade edildiğinde GFP pozitif hücre yüzdelerinin azaldığı gözlemlenmiş olup bu durum SOX7'nin bir şekilde MM hücrelerinin çoğalmasına negatif bir etki ettiğini göstermektedir. Hücre döngüsü analizi, harici olarak SOX7 ifadesi artırılmış iki MM hücre hattında boş vektör transdükte edilmiş MM hücrelerine kıyasla G1 evresindeki hücre yüzdesinin arttığını ve S evresindeki hücrelerinse azaldığını göstermiştir. Apoptoz analizinde, harici olarak SOX7 ifadesi artırılmış MM.1S hücre hattında boş vektör transdükte edilmiş hücrelere kıyasla apoptotik hücre oranında artış gözlemlenmiştir. İki MM hücre hattında da bortezomib ile muamele edilmiş grupta, kontrol grubuna kıyasla SOX7 transdükte edilmiş MM hücrelerinde apoptotik hücre oranında artış gözlemlenmemiştir. Panobinostat muamelesinin özellikle MM.1S hücre hattında SOX7 mRNA ifade seviyesini artırdığı gözlemlenmiştir. Ayrıca, panobinostat muamelesi KMS-18 hücre hattında G1 evresindeki hücre oranını azaltıp, S ve G2 evresindeki hücre oranını artırırken; MM.1S hücre hattında ise G1 evresindeki hücre oranını artırıp S ve G2 evrelerindekileri azaltmıştır. Panobinostat muamelesinin iki MM hücre hattında da apoptotik hücre oranını artırdığı gözlemlenmiştir. WTS analizleri sonucunda MM.1S ve/veya KMS-18 hücre hatlarında transkripsiyonel olarak SOX7 tarafından regüle edilen pek çok mRNA ve lncRNA belirlenmiştir. ChIP-Seq ile bu iki hücre hattında doğrudan SOX7 tarafından hedeflenen genler tespit edilmiştir.

Tartışma: Multipl miyelomda genetik ve epigenetik yollarla inaktifleşen SOX7, MM hücre hatlarında G1 hücre hattı fazında hücre tutuklanmasına neden olup apoptozu uyarmaktadır. Bu hastalığın tedavisinde kullanılan panobinostatın kanser karşıtı etkisi bazı MM hastalarında SOX7 aracılığıyla olabilir. Bu çalışma ile MM hücrelerinde ilk kez belirlenen SOX7 hedef genleri, SOX7'nin tümör baskılayıcı yöndeki etkisinin birçok hedef gen aracılığıyla gerçekleşebileceğine işaret etmektedir.

Anahtar kelimeler: Multipl miyelom, SOX7, tümör baskılayıcı gen, bortezomib, panobinostat, ChIP-Seq, WTS

50. ULUSAL HEMATOLOJİ KONGRESİ

29 Ekim-2 Kasım 2024, ANTALYA

Bildiri Özetleri

Sözel Bildiriler

Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

SS-01 Referans Numarası: 350

PLAZMABLASTİK LENFOMA PROGNOSTİK FAKTÖRLER VE KLİNİK SONUÇLAR: ÇOK MERKEZLİ TÜRKİYE VERİLERİ

Serhat Çelik[1], Betül Kübra Tüzün[2], Ekin Kırcalı[3], Güray Saydam[2], Tuğrul Elverdi[4], Deniz Gören[5], Muhit Özcan[3], Işıl Erdoğan Özünal[6], Muzaffer Keklik[7], Sevgi Kalayoğlu Beşışık[8], Muhlis Cem Ar[4], Işınsu Kuzu[9], Tayfun Elibol[6], Rafiye Çiftçiler[10], Seher Yüksel[9], Hacer Berna Afacan Öztürk[11], Aysun Şentürk Yıkılmaz[12], Elif Sakcı[8], Ümit Yavuz Malkan[13], İbrahim Ethem Pınar[14], Şeyma Yıldız[15], Vildan Özkocaman[14], Mesut Ayer[16], Ünal Ataş[17], Deram Büyüktaş[18], Mürüvet Seda Aydın[19], Can Özlü[20], Filiz Yavaşoğlu[21], Sinan Demircioğlu[22], Cem Selim[10], Hatice Terzi[23], Özgür Mehtap[24], Zübeyde Nur Özkurt[15], Mehmet Turgut[25], Ali Ünal[7], Olga Meltem Akay[26]

[1]Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Yenimahalle Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Ankara
[2]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, İzmir
[3]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara
[4]İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul
[5]Demiroğlu Bilim Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İstanbul Florence Nightingale Hastanesi, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul
[6]İstanbul Medeniyet Üniversitesi,, Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi, Hematoloji Kliniği, İstanbul
[7]Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Kayseri
[8]İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul
[9]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Ana Bilim Dalı, Ankara
[10]Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Konya
[11]Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Ankara
[12]Denizli Devlet Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Denizli
[13]Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara
[14]Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Bursa
[15]Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara
[16]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Çam Ve Sakura Şehir Hastanesi, Hematoloji Kliniği, İstanbul
[17]Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Antalya
[18]V.k.v. Amerikan Hastanesi, Hematoloji Kliniği, İstanbul
[19]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Ankara
[20]Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Evliya Çelebi Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Kütahya
[21]Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Eskişehir
[22]Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Konya
[23]Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Sivas
[24]Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Kocaeli
[25]On Dokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Samsun
[126]koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, İst

Giriş-Amaç: Plazmablastik lenfoma (PBL), non-Hodgkin lenfomanın nadir ve agresif bir alt tipidir. Nadir görülmesi ve benzersiz klinikopatolojik özellikleri nedeniyle, PBL ile ilgili sınırlı çalışma vardır ve bu nedenle tedavi ve sonuçlar hakkındaki bilgiler kısıtlıdır. Bu çalışmanın amacı PBL hastalarının demografik özelliklerini, tedavilerini, sonuçlarını ve sağkalım için prognostik faktörleri belirlemektir.

Yöntem: Türkiye'de 24 merkezden 2006 ile 2023 yılları arasında takip edilen 18 yaş üstü 80 PBL hastası geriye dönük olarak değerlendirildi. Plazma hücre diskrazisi tanısı olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.Tüm HIV + hastalar kemoterapi ile birlikte antiretroviral tedavi almıştır.

Bulgular: Hastaların %76,2(n=41)'si erkekti ve ortanca yaş 53 (19-86) idi. HIV + oranı %26,3 (n = 21), hastaların çoğunluğu %58,5(n=47)'i immünokompetandı. Oral kavite tutulumu ve EBER pozitifliği HIV + hastalarda negatif hastalara göre daha yüksekti (p değerleri sırasıyla 0.003 ve 0.001). Tedavide en yüksek yanıt oranı EPOCH rejimi ile %64,5 olmuştur (p=0.015). Mevcut kemoterapi rejimlerine bortezomib eklenmesiyle hastaların %65,9'u (n = 27) yanıt vermiştir (p = 0,001). Ortanca genel sağkalım (GS) 10.1 (0.4-170) ay olmuştur. Otolog hematopoietik kök hücre nakli (OKİT) tek değişkenli ve çok değişkenli analizlerde GS'yi olumlu etkileyen tek faktördü (HR'ler 0.29, p sırasıyla 0.003 ve 0.01). Tek değişkenli analizde, GS'yi olumsuz etkileyen değişkenler ileri evre, yüksek ECOG performans skoru (PS), HIV +, yüksek International Prognostic Indeks (IPI) skoru, kemik iliği(Kİ) tutulumu ve genitoüriner sistem (GUS) tutulumudur. Ancak, çok değişkenli analizde, daha düşük GS ile ilişkili tek bağımsız faktör ECOG PS ve GUS tutulumu olmuştur (HR değerleri sırasıyla 6.45 ve 2.89 ve p<0.001 ve 0.001). Progresyonsuz sağkalım (PFS) için tek değişkenli analizde ileri evre ve Kİ tutulumu kötü prognostik faktörlerdi. Çok değişkenli analizde, yalnızca ileri evre kötü PFS ile anlamlı şekilde ilişkiliydi (HR=10.45, p=0.03).

Tartışma: PBL ile HIV ilişkisi bilinmekte ve PBL'de %33-79 arasında HIV + bildirilmektedir ancak çalışmamızda bu oran mevcut literatürden biraz daha düşük olup %26.3'dür. Ancak Çin'den bildirilen iki çalışmada tüm hastalar HIV negatif idi. Erkeklerde PBL daha yüksek olması, HIV + insidansının daha yüksek olmasına bağlanabilir. Çalışmamızda HIV + hastalar arasında erkeklerin oranı %95.2 idi.

PBL'de, en uygun tedavi yaklaşımı konusunda halen bir fikir birliği yoktur. CHOP genel olarak en çok tercih edilen tedavi olmuştur. Ayrıca, EPOCH gibi daha yoğun rejimlerin ve hyperCVAD veya CODOXM/IVAC gibi ALL benzeri tedaviler de önerilmektedir. Loghavi ve ark. daha yoğun rejimlerin CHOP'a üstün olmadığını ve tedaviyle ilişkili komplikasyonlar nedeniyle daha kötü sonuçlara sahip olduğunu belirtmiştir. Benzer şekilde, iki farklı çalışmada, daha yoğun tedavilerin yanıt oranları CHOP'tan daha iyi değildi. Ibrahim ve ark. EPOCH'un CHOP'tan daha iyi yanıt oranlarına sahip olduğunu bildirdi. Makady ve ark.'nın derlemesinde, CHOP ile genel yanıt oranı (ORR) %69 iken, EPOCH ile ORR %78,9 olarak bulunmuş ve CHOP'tan daha yoğun rejimler önerilmiştir. Çalışmamızda, EPOCH ile elde edilen ORR, CHOP ve daha şiddetli ALL benzeri rejimlerden önemli ölçüde daha iyiydi.

PBL'de sağkalım süresi tipik olarak kısadır ve ortanca süre 5 ila 32 aydır. Çok sayıda faktör PBL'de sağkalımı etkileyebilir. HIV + sağkalımı öngörmede çelişkili sonuçlara sahiptir. Bazı çalışmalarda HIV'in PBL sonuçlarını etkilemediği görülmüştür. Bununla birlikte, farklı çalışmalarda prognozu olumlu yönde etkilediği ve daha iyi GS ile ilişkili olduğu görülmüştür. İleri evre, çeşitli çalışmalarda PBL'de sağkalımı olumsuz etkileyen bir prognostik faktör olarak değerlendirilmiştir. Çalışmamızda PFS'yi etkileyen tek bağımsız faktör ileri evre idi. PBL'de vurgulanan bir diğer önemli prognostik faktör Kİ tutulumudur. Kİ tutulumu tek değişkenli analizde hem GS hem de PFS için bağımsız bir değişkendi, ancak çok değişkenli analizde anlamlı değildi.

Çok değişkenli analizi, GUS tutulumunun OS için kötü bir prognostik faktör olduğunu ortaya koymuştur. Han ve arkadaşları, PBL'de böbrek tutulumunun olumsuz sonuçlarla ilişkili olduğunu gösterdi. Son olarak, çalışmamızda ECOG PS'yi kötü OS ile anlamlı şekilde ilişkilendirmiştir. Yüksek ECOG PS ile hastaların daha agresif KT rejimlerini tolere edememesi arasındaki ilişki bu durumun muhtemel nedenidir.

Sonuç: ECOG PS ve GUS tutulumunun kötü GS ile ilişkili olduğunu göstermektedir. PFS'yi etkileyen tek bağımsız değişken ise evre olmuştur. Bortezomib-EPOCH ve ardından OKİT tedavide en uygun yaklaşımdı. Yoğun veya daha hafif rejimlerle yanıtlar zayıftı. Bulgularımızın oldukça nadir görülen bu hastalığın rutin uygulamada ve klinik çalışmalarda hasta tedavisine rehberlik edebilmesini ümit etmektedir.

Anahtar kelimeler: EBV, HIV, immünokompetan, plazmablastik lenfoma, transplantasyon

Kaynaklar

1. Castillo JJ, Bibas M, Miranda RN. The biology and treatment of plasmablastic lymphoma. Blood, The Journal of the American Society of Hematology. 2015;125(15):2323-30.
2. Delecluse H, Anagnostopoulos I, Dallenbach Fe, Hummel M, Marafioti T, Schneider U, et al. Plasmablastic lymphomas of the oral cavity: a new entity associated with the human immunodeficiency virus infection. Blood, The Journal of the American Society of Hematology. 1997;89(4):1413-20.
3. STEIN H. Plasmablastic lymphoma. WHO Classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissue. 2008:256-7.
4. Campo E, Swerdlow SH, Harris NL, Pileri S, Stein H, Jaffe ES. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. Blood, The Journal of the American Society of Hematology. 2011;117(19):5019-32.
5. Kaur S, Kollimuttathuillam S. Plasmablastic lymphoma: past, present, and future. Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia. 2023;23(9):e253-e9.
6. Carbone A. AIDS-related non-Hodgkin's lymphomas: from pathology and molecular pathogenesis to treatment. Human pathology. 2002;33(4):392-404.
7. Bailly J, Jenkins N, Chetty D, Mohamed Z, Verburgh ER, Opie JJ. Plasmablastic lymphoma: An update. International Journal of Laboratory Hematology. 2022;44:54-63.
8. Tchernonog E, Faurie P, Coppo P, Monjanel H, Bonnet A, Génin MA, et al. Clinical characteristics and prognostic factors of plasmablastic lymphoma patients: analysis of 135 patients from the LYSA group. Annals of Oncology. 2017;28(4):843-8.
9. Han X, Duan M, Hu L, Zhou D, Zhang W. Plasmablastic lymphoma: Review of 60 Chinese cases and prognosis analysis. Medicine. 2017;96(9):e5981.
10. Ramirez-Gamero A, Martínez-Cordero H, Beltrán BE, Florindez J, Malpica L, Castillo JJ. Plasmablastic lymphoma: 2024 update on diagnosis, risk stratification, and management. American Journal of Hematology. 2024.
11. Loghavi S, Alayed K, Aladily TN, Zuo Z, Ng S-B, Tang G, et al. Stage, age, and EBV status impact outcomes of plasmablastic lymphoma patients: a clinicopathologic analysis of 61 patients. Journal of hematology & oncology. 2015;8:1-11.

12. Hsi ED, Lorsbach RB, Fend F, Dogan A. Plasmablastic lymphoma and related disorders. American journal of clinical pathology. 2011;136(2):183-94.

13. Castillo JJ, Winer ES, Stachurski D, Perez K, Jabbour M, Milani C, et al. Prognostic factors in chemotherapy-treated patients with HIV-associated plasmablastic lymphoma. The oncologist. 2010;15(3):293-9.

14. Florindez JA, Alderuccio JP, Reis IM, Lossos IS. Survival analysis in treated plasmablastic lymphoma patients: a population-based study. American journal of hematology. 2020;95(11):1344-51.

15. Castillo JJ, Winer ES, Stachurski D, Perez K, Jabbour M, Milani C, et al. Clinical and pathological differences between human immunodeficiency virus-positive and human immunodeficiency virus-negative patients with plasmablastic lymphoma. Leukemia & lymphoma. 2010;51(11):2047-53.

Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

SS-02 Referans Numarası: 474

PRİMER GASTRİK LENFOMA: ÇOK MERKEZLİ ÇALIŞMA

Hülya Yilmaz Tekinhatun[1], Selami Koçak Toprak[2], Muhit Özcan[2], Işıl Erdoğan Özünal[3], Tayfun Elibol[3], Fatma Keklik Karadağ[4], Güray Saydam[4], Buse Güleç[5], Deniz Özmen İbiş[5], Özlem Beyler[1], Cengiz Demir[1], Aysun Gönderen[6], Dilek Keskin[7], Erman Öztürk[3], Tayfur Toptaş[8], Deniz Gören[9], Ozan Salim[10], Özgür Mehtap[11], Elif Birtaş Ateşoğlu[12]

[1]*Diyarbakır Gazi Yaşargil Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji*
[2]*Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara*
[3]*İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul*
[4]*Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, İzmir*
[5]*İstanbul Üniversitesi-cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul*
[6]*T.c. Sağlık Bakanlığı Kütahya Şehir Hastanesi , Hematoloji, Kütahya*
[7]*Kanuni Sultan Süleyman Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji, İstanbul*
[8]*T.c. Sağlık Bakanlığı Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul*
[9]*İstanbul Demiroğlu Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul*
[10]*Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Antalya*
[11]*Kocaeli Üniversitesi Araştırma Ve Uygulama Hastanesi, Hematoloji Bilim Dalı, Kocaeli*
[12]*Yeditepe Üniversitesi Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul*

Giriş: Primer gastrik lenfomalar (PGL), klinik ve moleküler olarak heterojen bir hastalık grubunu oluşturur. Başlıca histolojik tipleri diffüz büyük B hücreli lenfoma (DBBHL) ve mukoza ilişkili lenfoid doku (MALT) lenfomasıdır. Tedavi histolojik alt tip ve evreye göre, *Helicobacter Pylori (HP)* eradikasyonu, kemoterapi, radyoterapi veya bu tedavilerin bir kombinasyonunu içeren multidisipliner bir yaklaşımı gerektirmektedir. Çalışmamızda, altı merkezde takip ve tedavisi yapılan PGL tanılı hastalıkların demografik özellikleri, lenfoma alt grubu , evrelemesi, uygulanan tedaviler ve yanıtları ile ilgili bilgileri sunacağız.

Metot: Altı merkezde 2011-2024 yılları arasında takip edilen 120 PGL tanılı hastanın bilgilerine hasta dosyaları ve elektronik takip sistemi retrospektif olarak taranarak ulaşıldı.

Sonuçlar: Çalışmaya dahil edilen 120 PGL'li hastada kadın adın/ erkek oranı 2/3'tü. Medyan tanı yaşı 59 olup, tanı anı ECOG performans skoru çoğunluğunda düşüktü. Olguların %47,5'i gastrik kitle, %25'i diffüz infiltratif tutulum, %18,3'ü yüzeysel ülser ile başvurdu. Hastaların % 66'sı erken evreydi ve çoğunluğu düşük IPI skoruna sahipti . Hastaların büyük bir kısmında histolojik alt tipi DBBHL oluşturmaktaydı (Tablo 1) . Olguların %25,8'inde (n=31) HP enfeksiyonu saptandı ve 19 hastaya eradikasyon tedavisi verildi. Hastaların aldığı tedaviler ve tedavi yanıtları tablo 2 de özetlenmiştir. Kohortun medyan takip süresi 19,3 (1,5-145,3) aydı . Hastaların %65'inde (n=76) interim PET ile ara değerlendirme yapılmıştı. Tedavi sırasında olguların %4,1'inde gastrik kanama (n=2) , perforasyon(n=2), mide çıkış yolu obstrüksiyonu (n=1) gibi gastrik komplikasyonlar görüldü. Beş yıllık toplam sağkalım %60 civarındaydı.. Takipte hastaların yaklaşık %25'i (n=31) kaybedildi.

Tartışma: Gastrik lenfomalar, NHL'nin %4 -20'si ve tümörlerin yaklaşık %5'ini oluşturan nadir tümörlerdir. Çalışmamızda da literatürle benzer şekilde çoğunluğu 50 yaş üstü hastalar oluşturmaktaydı. Ancak literatürden farklı olarak erkek cinsiyet baskınlığı görülmedi. Kanama, perforasyon gibi gastrik komplikasyonlar kohortumuzda literatürden çok daha düşük oranlarda görüldü. *H. Pylori* enfeksiyonu ve eradikasyon tedavisine yanıt da literatürden daha düşük saptandı. Bu durumun nedeni kohortumuzda çoğunlukla sadece patoloji preparatlarında *H. Pylori* pozitifliğinin saptanması ve ülkemizde tedaviye direncin yüksek olması olabilir .

Anahtar kelimeler: Primer gastrik lenfoma, Nonhodgkin lenfoma, MALT lenfoma, B hücreli lenfoma

Kaynaklar

-Juárez-Salcedo, L. M., Sokol, L., Chavez, J. C., & Dalia, S. (2018). Primary gastric lymphoma, epidemiology, clinical diagnosis, and treatment. Cancer Control, 25(1), 1073274818778256.).

-Ferreri, A. J., & Montalbán, C. (2007). Primary diffuse large B-cell lymphoma of the stomach. Critical reviews in oncology/hematology, 63(1), 65-71.

-Diamantidis, M. D., Papaioannou, M., & Hatjiharissi, E. (2021). Primary gastric non-Hodgkin lymphomas: Recent advances regarding disease pathogenesis and treatment. World Journal of Gastroenterology, 27(35), 5932.

Tablo1. Hastaların demografik özellikleri

Toplam vaka sayısı, n (%)	120
Cinsiyet	
Erkek	72 (%60)
Kadın	48 (%40)
Yaş	
Medyan	59 (27-94)
LDH	
Normal	68 (56.7%)
Yüksek	49 (40.8%)
Eksik	3 (2.5%)
ECOG	
0	53 (%44,2)
1	30 (%25)
2	13 (%10.8)
3	10 (%8.3)
B semptomları	
Var	60 (%53)
Yok	53 (%44.2)
Evre	
1-2	66 (%54.9)
4	43 (%35.8)
IPI	
0	27 (%22.5)
1	30 (%25)
2	22 (%18.3)
Gastrik komplikasyon	
Toplam	5 (%4.1)
Obstrüksiyon/darlık	1 (%0.8)
Kanama	2 (%1.6)
Perforasyon	2 (%1.6)
Lenfoma alt tipi	
DBBHL	83 (%69.2)
MALT	16 (%13.3)
BL	7 (%5.8)
T hücreli lenfoma	2 (%1.7)
NK/T	2 (%1.7)
MHL	4 (%3.3)
Plazmablastik Lenfoma	3 (%2.5)

DBBHL;Diffüz büyük B hücreli lenfoma ,MALT; Mukoza ilişkili lenfoid doku, BL; Burkitt lenfoma, MHL; Mantle hücreli lenfoma, TY;tam yanıt , PY;Parsiyel yanıt

Tablo 2. Hasta gruplarının aldığı tedaviler ve tedavi yanıtları

Lenfoma alt tipi	Kemoterapi	Tedavi sonu yanıt
DBBHL n=83	R-CHOP (n=71) R-CHOP-lenalidomid(n=1) R-miniCHOP (n=3) R-CVP (n=2)	TY, n=61 Stabil hastalık, n=1 Progresyon, n=3 NA, n= 18
MALT n=16	R-Bendamustin (n=4) Radyoterapi (n=4) R-CHOP (n=2) Riruximab (n=1) H.pilory edadikasyonu (n=2)	TY, n=8 PY, n=1 Stabil hastalık, n=0 Progresyon, n=2 NA, n=5
BL n=7	R-CODOXM/R-IVAC (n=5)	TY, n=2 PY, n=1 Stabil hastalık, n=0 Progresyon, n=0 NA, n=4
T hücreli lenfoma n=2	CHOP (n=2)	TY, n=2
NK/T n=2	DDGP (n=1) CHOP (n=1)	NA, n=2
MHL n=4	R-CHOP/R-DHAP alterne (n=1) R-Bendamustin (n=1) R-Lenalidomid (n=1) R-CHOP (n=1)	TY, n=3 NA, n=1
Plazmablastik Lenfoma n=3	DA-R-EPOCH (n=1) DA-R-EPOCH+bortezomib (n=1) VCD (n=1)	Progresyon=2 NA=1

DBBHL;Diffüz büyük B hücreli lenfoma ,MALT; Mukoza ilişkili lenfoid doku, BL; Burkitt lenfoma, MHL; Mantle hücreli lenfoma, TY;tam yanıt , PY;Parsiyel yanıt

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

SS-03 Referans Numarası: 54

B HÜCRELİ NON-HODGKİN LENFOMALI HASTALARDA İBRUTİNİB TEDAVİSİNİN ETKİLİLİĞİ VE GÜVENİLİRLİĞİ: GERÇEK HAYAT VERİLERİNİN RETROSPEKTİF ANALİZİ

Esin Oğuz Kozan[1], Zeynep Tuğba Güven[2], Erdal Kurtoğlu[3], İrfan Yavaşoğlu[4], Mehmet Ali Özcan[5], Olga Meltem Akay[6], Güray Saydam[7], Burak Deveci[8], Özgür Mehtap[9], Emel Gürkan[10], Vildan Özkocaman[11], Funda Pepedil Tanrıkulu[12], İsmet Aydoğdu[13], Elif Gülsüm Ümit[14], Nilgün Sayınalp[15], Müfide Okay[15], Ahmet Kürşat Güneş[16], Eren Arslan Davulcu[7], Eyüp Naci Tiftik[1], Anıl Tombak[1]

[1]Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı
[2]Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı
[3]Antalya Eğitim Araştırma Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı
[4]Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı
[5]Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı
[6]Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı
[7]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı
[8]Medstar Antalya Hastanesi Hematoloji Bölümü
[9]Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı
[10]Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı
[11]Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı
[12]Başkent Üniversitesi Adana Araştırma Ve Uygulama Merkezi Hematoloji Bilim Dalı
[13]Manisa Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı
[14]Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı
[15]Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı
[16]Şanlıurfa Mehmet Akif İnan Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Bölümü

Bruton tirozin kinaz (BTK), B hücresi reseptörü (BCR) sinyal yolunda önemli bir sinyal düğümünü temsil eden, reseptör olmayan bir tirozin kinazdır ve B hücresi gelişimi, aktivasyonu ve çoğalmasında önemli rol oynar.[1] BTK sinyallemesi, mantel hücreli lenfoma, Waldenström Makroglobulinemi, foliküler lenfoma ve diffüz büyük B hücreli lenfoma gibi çeşitli B hücreli lenfomalarda rol oynar ve birinci sınıf kovalent BTK inhibitörü olan ibrutinib gibi dönüştürücü tedavilerin geliştirilmesine yol açar.[2] BTK inhibisyonunun tek başına bir tedavi olarak etkinliği güçlüdür, ancak direnç gelişebilir ve bu da klinik yanıtları iyileştiren kombinasyon tedavilerinin geliştirilmesini teşvik eder.[1] On altı merkezde yapılan retrospektif, çok merkezli bu çalışmamızda en az bir doz İbrutinib kullanmış 59 B hücreli non-hodgkin lenfoma tanılı hastanın demografik verileri, bazal karakteristikleri, laboratuvar bulguları, tedavi yanıtları, genel sağkalım(OS), progresyonsuz sağkalım(PFS) ve yanetki analiz verileri paylaşılmaktadır.

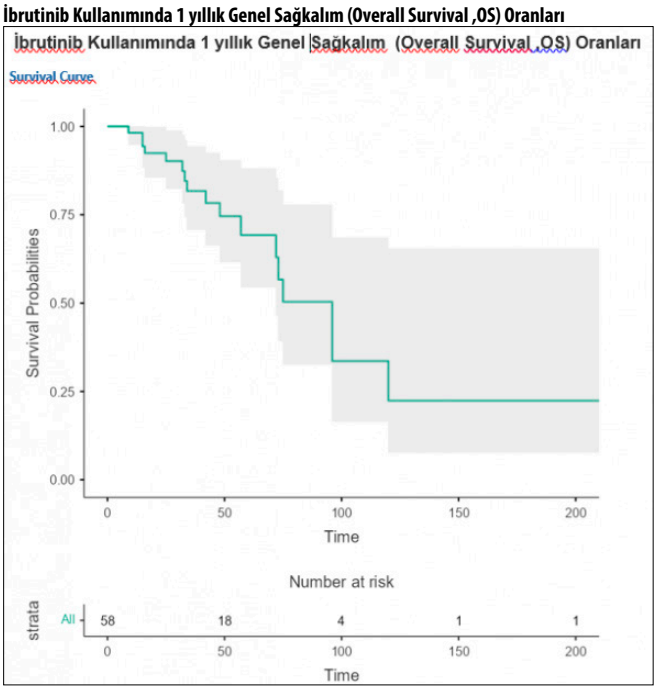
59 hastanın 18 (%30,5)'i kadın, 41(%69,5)'i erkekti, yaş ortalamaları 65 (35-85) idi. Toplam hasta grubunda 34 (%57,6) hasta mantle hücreli lenfoma, 14 (%23,7) hasta diffüz büyük b hücreli lenfoma (DBBHL), 1 (%1,7) hasta foliküler lenfoma, 6 (%10,2) hasta marjinal zon lenfoma, 4 (% 6,8) hasta Waldenström makroglobulinemisi(WM) tanılıydı. (tablo 1) Hasta grubumuzun çoğunu mantle hücreli lenfomalı hastalar oluşturmaktaydı. 9 (%15,2) hastada ibrutinib tedavisi ertelendi, ertelenme süresi medyanı 21,2 gündü (7-51gün) ve 1,44 (1-3) kez ertelendiği tespit edildi. İbrutinib medyan tedavi süresi 9,58 aydı (1-52 ay). Çalışmada istatistiksel yaşam veri analizi için Kaplan-Meier yöntemi kullanıldı. İbrutinib tedavisi alan hastaların bir yıllık OS ve PFS oranları sırasıyla %34 ve %29 idi.(Resim 1 ve 2) Hastalar ibrutinib öncesi medyan 2,6 (1-6) sıra ilaç aldı. İbrutinib öncesi alınan ilaç sayısına göre hastalar iki gruba ayrıldı. Birinci grup, 0-2 sıra ilaç alanlar (n:kişi sayısı) (n:27); ikinci grup, 3-6 sıra ilaç alanlardan(n:31) oluşmaktaydı. İki grubun OS ve PFS karşılaştırılmasında anlamlı bir farklılık yoktu. (sırasıyla p <0.659, p <0,614) (Resim 3 ve 4) İbrutinib tedavisinden önce ECOG performans skoru ≥ 3 olan 12 (%20,3), bulky kitlesi olan 13 (%22) hasta mevcuttu. ECOG scoruna göre yapılan gruplamalarda skoru 0 (n:3),1 (n:28) ,2 (n:15),3 (n:12) olan hastalar mevcut olduğu için bu grupların PFS ve OS süreleri karşılaştırıldı ve gruplar arası fark anlamlıydı. (p <0,001) (Resim 5 ve 6) B semptomları hastaların 26'sında (%44,8) vardı. İbrutinib verilmeden önceki hastaların ortalama kan değerleri tablo 2'de gösterilmiştir. İbrutinib kullanımında hepatik, kardiyak, hematolojik.. vb. nedenlere bağlı doz ayarı yapılmaktadır. Verilerine ulaştığımız hastalardan İbrutinibi 560 mg olarak kullanan 46 (%79,3), 420 mg olarak kullanan 10 (%17,2), 280 mg olarak kullanan 1 (%1,7), 140 mg olarak kullanan 1 (%1,7) hasta bulunmaktaydı. Hastaların 11(%19)'ine radyoterapi tedavisi de uygulandı. İbrutinib tedavisi öncesi 10(%16,9) hastaya otolog kök hücre nakli yapıldı. Bu hastaların nakil sonrası 5'i tam yanıtlı, 2'si parsiyel yanıtlı, 3'ü progresifti. İbrutinib tedavisi öncesi 2 (%3,4) hastaya allojenik kök hücre nakli yapıldı. 1'i tam yanıtlı, 1'i parsiyel yanıtlıydı. İbrutinib sonrası nakil sadece 1(%1,7) hastaya yapıldı. Tedavi yanıt bilgisine ulaşılamadı. Çalışma verileri alındığında 41(%70,7) hasta yaşıyor, 17 (%29,3) hasta ölmüştü. Ölüm sebepleri arasında sepsis, progresif hastalık, gastrointestinal sistem kanaması, akciğer enfeksiyonları, akut böbrek hasarı bulunmaktaydı. İbrutinib altında yan etki sorgulaması yapıldığında en sık görülen yan etki ishaldi. (7 hasta , %11,8) Diğer yan etki durumları tablo 3'de gösterilmiştir. Çalışmamızda ECOG performans skorunun OS ve PFS sürelerinin üzerine etkili olduğu, fakat ibrutinib öncesi kaç sıra ilaç kullanıldığının OS ve PFS üzerinde anlamlı değişikliğe neden olmadığı tespit edildi.

Anahtar kelimeler: Non-Hodgkin lenfoma, ibrutinib, Bruton tirozin kinaz inhibitör

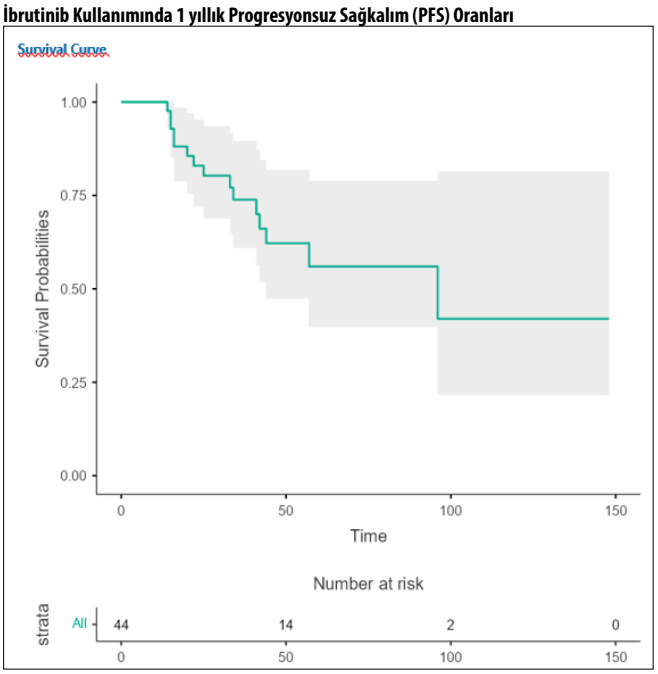
Kaynaklar

1. Simar Pal Singh, Floris Dammeijer, and Rudi W. Hendriks, 'Role of Bruton's Tyrosine Kinase in B Cells and Malignancies', Molecular Cancer 17, no. 1 (December 2018): 57, https://doi.org/10.1186/s12943-018-0779-z.
2. Shefali Mehra, Miah Nicholls, and Justin Taylor, 'The Evolving Role of Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitors in B Cell Lymphomas', International Journal of Molecular Sciences 25, no. 14 (9 July 2024): 7516, https://doi.org/10.3390/ijms25147516.

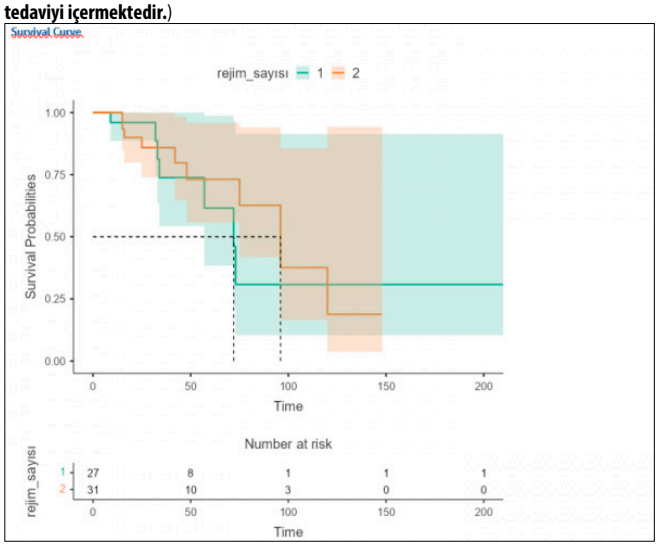
İbrutinib Kullanımında 1 yıllık Genel Sağkalım (Overall Survival ,OS) Oranları



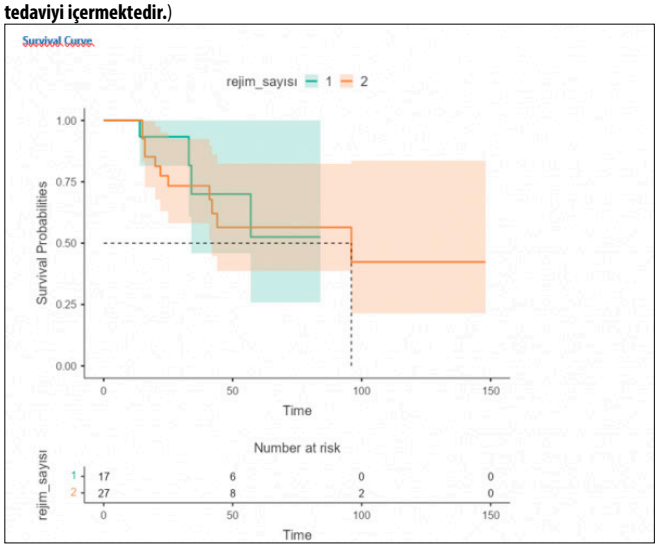
İbrutinib Kullanımında 1 yıllık Progresyonsuz Sağkalım (PFS) Oranları



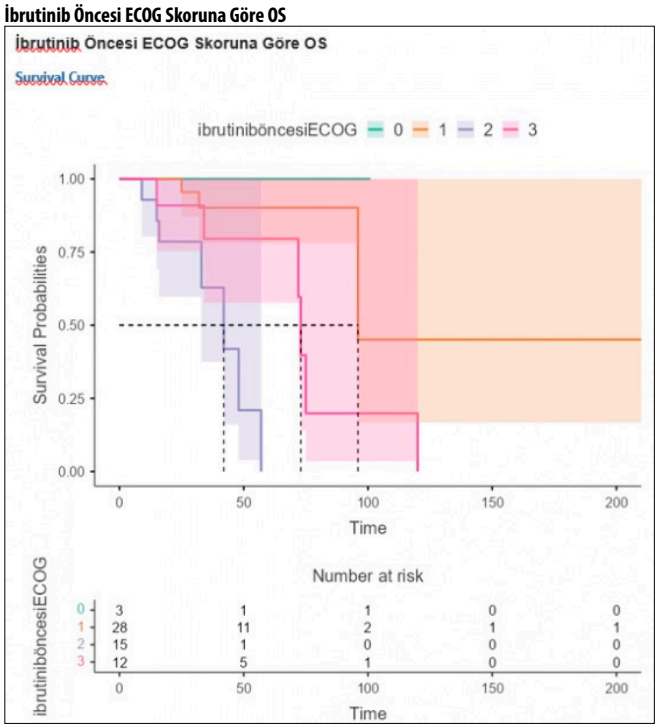
İbrutinib Öncesi Kullanılan Rejim Sayısına Göre OS (1: 0-2 basamak, 2: 2-6 basamak tedaviyi içermektedir.)



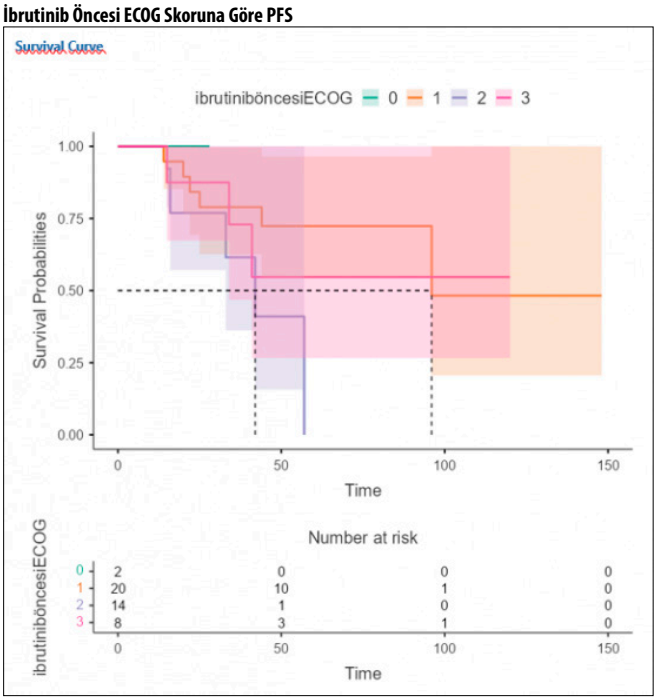
İbrutinib Öncesi Kullanılan Rejim Sayısına Göre PFS (1: 0-2 basamak, 2: 2-6 basamak tedaviyi içermektedir.)



İbrutinib Öncesi ECOG Skoruna Göre OS



İbrutinib Öncesi ECOG Skoruna Göre PFS



Tablo 1. Non-Hodgkin Lenfomalı Hastaların Alt Tip Dağılımı	
Mantle Hücreli Lenfoma	34(%57,6)
Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma	14(%23,7)
Marjinal Zon Lenfoma	6(%10,2)
Waldenström Makroglobulinemisi	4(%6,8)
Foliküler Lenfoma	1(%1,7)

Tablo 2. İbrutinib Kullanımı Öncesi Laboratuvar Bulguları	
Hemoglobin (g/dL) median (range)	11,3 (8-15,8)
Platelet (10 3 /µL)	164,000 (3,000- 492,000)
WBC (10 3 /µL)	8,371 (1,750-70,050)
Lenfosit (10 3 /µL)	3,612 (330- 61,260)
LDH (U/L)	277 (118-573)

Tablo 3. İbrutinib Yan Etki Değerlendirmesi (n:kişi sayısı)

	Grade 1	*Grade 2*	*Grade 3*	*Grade 4*
Göz Kuruluğu (n:1)	1			
Anterior Üveit(n:1)	1			
Oral aft(n:1)		1		
Beslenme Riski(n:1)			1	
Kramp(n:1)	1			
Myalji(n:1)	1			
Pnömoni(n:1)	1			
Plevral Effüzyon(n:1)	1			
Otit(n:1)	1			
Vertigo(n:1)	1			
Epistaksis(n:1)		1		
İshal(n:7)	3	2	2	
Buantı(n:2)	2			
Pnömoni(n:5)	2	1	2	
Zona(n:1)	1			
Pruritus(n:2)	2			
Ekimoz(n:1)		1		
Nötropeni(n:3)			2	1
Anemi(n:2)	1	1		
Trombositopeni(n:3)	1	1	1	
Lökositoz(n:1)			1	
Lökopeni(n:1)		1		
Lenfositoz(n:4)	2	1	1	

Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

SS-04 Referans Numarası: 430

MİKOSİZ FUNGOİDES VE SEZARY SENDROMLU HASTALARDA BRENTUXİMAB VEDOTİN TEDAVİSİNİN UZUN DÖNEM SONUÇLARI

Gülçin Miyase Sönmez[1], İlay Özsan[2], Begüm Düz[2], Hatice Erdi Şanlı[2], Güldane Cengiz Seval[1], Klara Dalva[1], Meltem Kurt Yüksel[1], Pervin Topçuoğlu[1], Önder Arslan[1], Muhit Özcan[1], Taner Demirer[1], Selami Koçak Toprak[1]

[1]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı
[2]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri Ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı

Giriş: Mikozis fungoides (MF) T hücreli kutanöz lenfomaların en sık görülen tipidir. İleri evrelerde tedavi seçenekleri sınırlı ve yaşam beklentisi düşüktür. CD30 antikor ilaç konjugatı olan Brentuximab vedotin (BV) ileri evre MF hastaları için hedefe yönelik bir tedavi seçeneğidir. Çalışmamızda kliniğimizde takip edilen BV kullanan MF ve Sezary Sendromu (SS) tanılı hastaların BV yanıt oranlarını ve BV yanıtı olan ve olmayan grupların klinik özelliklerini inceledik.

Yöntem: Çalışmada 2018-2024 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde MF ve Sezary Sendromu (SS) tanısı ile takipli BV tedavisi almakta olan 32 hastanın verileri geriye dönük olarak incelendi.

Bulgular: Çalışmaya medyan yaşı 52.5 yıl (21-84) olan toplamda 32 hasta dahil edildi. Hastaların 24'ü erkek (%75) 8'i kadındı. (%25). 20'si (%62.5) ileri evre olan hastalar BV öncesinde medyan 4 sıra tedavi (0-10) aldı. BV yanıtsız grupta hastaların BV öncesi aldıkları tedavi sayısı ortalaması daha fazla (4.3), aldıkları BV kürlerinin medyan sayısı daha fazla idi (11.5'a karşı 8.5). Hastalara ait klinik ve demografik özellikler ile tedavi özellikleri Tablo 1 ve 2 de verilmiştir. Tüm hastalar dahil edildiğinde hastalara tanıdan medyan 7 yıl (0-33 yıl) sonra BV başlandığı ve hastaların medyan takip süresinin 18 ay (4-55 ay) olduğu görüldü. BV başlandıktan sonra takip süresi BV yanıtsız grupta anlamlı derecede uzundu (medyan 24 aya karşı 10 ay; p:0.01). BV ile yanıt elde ettiğimiz hasta sayısı 6 (%18.8) olarak bulundu. 5 hastada (%15.6) SS vardı ve bu hastaların tamamı BV yanıtsız gruptaydı. BV yanıtlı grupta SS olan hasta yoktu (Tablo 3). BV yanıtsız hastalara medyan 9.5 ay (3-30 ay) sonra yeni tedavi eklendi. Yanıt elde edilemeyen hasta grubunda tedaviye en çok gemsitabin eklendi. Tanı yaşı ile hastaların BV başlandıktan sonraki takip süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon mevcuttu ($p < 0.001$). 11 hasta (%34.4) allojeneik kök hücre nakli (AKHN) oldu. AKHN yapılan hastaların tamamı BV yanıtsız grupta idi ve sadece 2'sinde (%6.3) APHN'ye yanıt vardı. BV başlandıktan sonraki takip süresi ile tanıdan exitus olana kadar geçen süre arasında anlamlı ilişki bulundu (p:0.14). Hastaların 11'i exitus oldu (%34.4) 21'i (%65.6) yaşıyor. Ölen hastaların tamamı BV yanıtsız grupta idi. Bu hastalarda tanıdan exitus olana kadar geçen süre medyan 3 yıldı (1-20 yıl).

Tartışma: Ekstranodal lenfomalar Hodgkin dışı lenfomaların yaklaşık %30'unu oluşturur (1). MF en sık görülen kutanöz lenfomadır ve SS kutanöz lenfomaların agresif bir lösemik formudur (1). Aktive B ve T lenfositlerinin hücre yüzeyinde bulunan CD30, tümör nekroz faktörü ailesinden bir moleküldür. Antimikrotübül bir ilaç olan monometil auristatin E (MMAE) molekülünün anti-CD30 monoklonal antikoruna bağlanması ile oluşan BV dirençli MF'nin tedavisinde onaylı bir tedavi seçeneğidir (1). ALCANZA çalışması ile BV'nin kutanöz T hücreli lenfomalarda etkinliği gösterilmiştir (2). Biz çalışmamızda BV yanıtı olan ve olmayan MF hastalarını karşılaştırdık (3). Bizim çalışmamızda BV yanıt oranları düşük görünse de hastalarımızın çoğu ileri evre ve BV öncesi çok sıra tedavi almış hastalardı. Çalışmamızda BV kür sayısı ile BV'ye ek yeni tedavi başlanana dek geçen süre arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur (p:0.031). Çalışmamızdaki BV başlandıktan sonraki takip süresi ile tanıdan exitus olana kadar geçen süre arasındaki anlamlı ilişki daha erken BV başlanmasının faydalı olabileceğini düşündürecek bir bulgu olabilir. Çalışmamızda BV başlandıktan sonraki takip süresinin BV yanıtsız grupta anlamlı derecede uzun (medyan 24 aya karşı 10 ay; p:0.01) bulunması BV nin kullanım süresi arttıkça yanıtının azaldığı, belki de nakile köprü olarak belirli bir süre BV kullanılması gerektiği konusunda yeni çalışmalar yapılması gerektiğini göstermektedir.

Anahtar kelimeler: Mikosiz Fungoides, Brentuximab Vedotin, T hücreli kutanöz lenfoma

Kaynaklar

1-Olek-Hrab ve ark, Diagnostics in mycosis fungoides and Sezary syndrome, Rep Pract Oncol Radiother. 2014 Mar; 19(2): 72–76. Published online 2013 Dec 30. doi: 10.1016/j.rpor.2013.11.001

2-Randomized phase 3 ALCANZA study of brentuximab vedotin vs physician's choice in cutaneous T-cell lymphoma: final data, Blood Adv (2021) 5 (23): 5098–5106. https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2021004710

3- Olsen E.A., ve ark. Clinical End Points And Response Criteria İn Mycosis Fungoides And Sézary Syndrome: A Consensus Statement Of The International Society For Cutaneous Lymphomas, The United States Cutaneous Lymphoma Consortium, And The Cutaneous Lymphoma Task Force Of The European Organisation For Research And Treatment Of Cancer, J Clin Oncol 29:2598-2607, volume 29, number 18, june 20 2011

Tablo 1. Hastalara ait klinik ve demografik özellikler

	Hasta sayısı (%)
Cinsiyet	8 kadın (%25)
	24 erkek (%75)
Hastalık evresi	erken evre: 10 (%31.3)
	ileri evre: 20 (%62.5)
CD 30 ekspresyonu	%5 altı: 15 hasta (46.9)
	% 5 üstü: 16 hasta (%50)
Sezary sendromu	var: 5 (%15.6)
	yok: 27 (%84.4)
Büyük hücre taransformasyonu	var: 16 (%50)
	yok: 6 (%50)
Bv yan etki	var: 9 (%28.1)
	yok: 23 (%71.9)
Allojeneik kök hücre nakli	olan: 11 (%34.4)
	olmayan: 20 (%62..5)
Yaşayan/exitus	yaşayan: 21 (%65.6)
	exitus: 11 (%34.4)
Bv ile yanıt	yanıt var: 6 (%18.8)
	yanıt yok: 26 (%81.3)
Cilt yanıtı	yanıt var:8 (%25)
	parsiyel yanıt: 2 (%6.3)
	stabil: 1 (%3.1)
	yanıt yok: 20 (%62.5)
Lap yanıt	var: 5 (%15.6)
	yok: 13 (%40.6)

Tablo 2. Hastaların tedavi özellikleri

	Medyan (min-max)
Daha önce aldığı tedavi sayısı	median 4 sıra tedavi (0-10)
	BV yanıtsız grup medyan: 4 (0-10)
	BV yanıtlı grup medyan: 4.5 (2-6)
BV kür sayısı	medyan 10.5 (5-38)
	BV yanıtsız grup medyan:11.5 (5-38)
	BV yanıtlı grup medyan:8.5 (5-17)
Tanıdan kaç yıl sonra BV başlanmış-yıl	medyan 7 yıl (0-33 yıl)
	BV yanıtsız grup medyan: 7 (0-33)
	BV yanıtlı grup medyan: 7 (2-14)
BV sonrası takip-ay	medyan 18 (4-55)
	BV yanıtsız grup medyan: 24 (4-55)
	BV yanıtlı grup medyan: 10 (4-18)
Yeni tedavi eklenme-ay	medyan 9.5 (3-40)

Tablo 3. BV yanıtlı ve BV yanıtsız hastaların özellikleri

	BV yanıtsız	*BV yanıtlı*
Tanı evresi (%)		
Erken	%30,8	%33,3
İleri	%65,4	%50
CD 30 ekspresyonu(%)		
%5 altı	% 46,2	%50
%5 üstü	%53,8	%33,3
Sezary Sendromu varlığı (%)		
Var	%19,2	0
Yok	%80,8	%100
Büyük hücre transformasyonu (%)		
Var	%57,7	%16,7
Yok	%42,3	%83,3

■ Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar

SS-05 Referans Numarası: 268

GÜNCEL AJANLAR İLE TEDAVİ EDİLEN İLERİ YAŞ KRONİK LENFOSİTİK LÖSEMİ HASTALARINDA YAN ETKİ YÖNETİMİ VE TEDAVİ YANITLARININ PROGRESYONSUZ SAĞ KALIMLARININ RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ

Kardelen Tayfur[1], Bülent Ündar[1,2], Hayri Güner Özsan[1,2], Fatih Demirkan[1,2], Hülya Ellidokuz[3], Merve Kakçı[1,2], Ömer Şeker[1,2], İnci Alacacıoğlu[1,2]

[1]Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilimdalı
[2]Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilimdalı
[3]Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi

Amaç: Hedef yönelik ajanlar KLL'deki tedavi algoritmalarını değiştirmiştir. Bu ajanlar ile yanıt oranlarında anlamlı gelişmeler sağlanırken, farklı yan etkiler ile karşılaşılabilmektedir. Bu çalışmada Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Kliniği'nde güncel ajanlar ile tedavi edilen ileri yaş KLL olgularının demografik verilerinin, güncel ajanlar altında gelişen yan etkilerin ve bu yan etkilerin yönetiminin, progresyonsuz sağ kalımlarının retrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

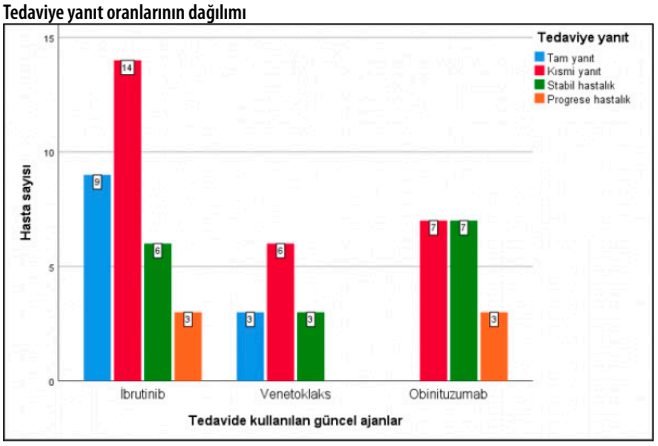
Yöntem: Çalışmaya Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı'nda 01.01.2013 ve 01.06.2023 tarihleri arasında KLL tanısı ile izlenen, 60 yaş üzeri, ibrutinib, venetoklaks, obinituzumab,ajanlarından en az birini alan 61 olgu dahil edildi. Demografik ve klinik veriler, laboratuvar parametreleri, FISH ve sitogenetik incelemeler, güncel ajanlara bağlı gelişen yan etkiler ve tedavi yanıtları, yan etki yönetiminde kullanılan medikal tedaviler, profilaksiler ve sağkalımları retrospektif olarak incelendi.

Bulgular: Olguların 26'sı (%42,6) kadın, 35'i (57,4)erkekti. Median yaş 76,49 (61-91)'du. Hastaların %52,5'i ibrutinib, %19,7'i venetoklaks ve %27,9'u Obinituzumab tedavisini tedavilerinin herhangi bir döneminde kullanmışlardı. Grupların cinsiyet, yaş, komorbidite varlığı, hastalık evreleri benzerdi. Diğer ajanlar ile karşılaştırıldığında, ibrutinib tedavisi alan hastaların %71,9'unun öncesinde kemoimmünoterapi almış olduğu, ibrutinibin sıklıkla relapsta tercih edildiği görüldü ($p<0,05$). İzlemde hastalarda G-CSF kullanımını gerektiren sitopeni varlığı, profilaktik antibiyotik kullanımı ve kanama diyatezi açısından gruplar arasında fark vardı ($p<0,05$). Venetoklaks ve Obinituzumab kullanılan hastalarda G-CSF kullanımını gerektiren sitopeni gelişme oranı, profilaktik antibiyotik kullanım oranları ibrutinib ile tedavi edilen hastalara göre yüksekti. Kanama diyatezi ibrutinib ile tedavi edilen hastalarda daha yüksek oranda gözlendi. Sağkalım açısından değerlendirildiğinde, tedavilerinin herhangi bir döneminde ibrutinib alan olguların sağkalımları daha yüksekti (medyan OS: 10,37 yıl, venetoklaks için 6,12 yıl, Obinituzumab için 8,53 yıl, $p<0,05$). Güncel ajanlar ile tedavi öncesi kemoimmünoterapi alan hastaların ortalama yaşam süresinin almayan hasta grubuna göre daha yüksek olduğu izlendi. ($p<0,05$).

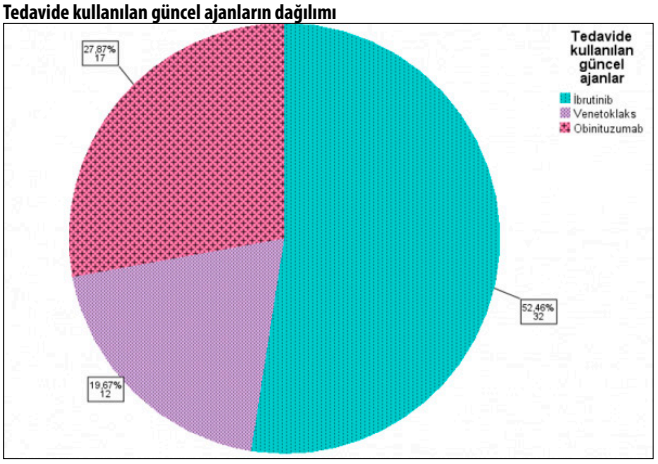
Sonuç: KLL tedavisinde son yıllarda kullanımı gittikçe yaygınlaşan ibrutinib, Venetoklaks ve Obinituzumab kolay yönetilebilir yan etki profilleri, yüksek tedavi ve sağkalım oranları ile etkin ve güvenli tedavi seçenekleri olarak ön plana çıkmaktadır. Sitopeni ve sitopeniye bağlı enfeksiyonların yönetiminde G-CSF ve profilaktik antibiyotikler kullanılabilir.

Anahtar kelimeler: kronik lenfositik lösemi, güncel ajanlar, yan etki, ibrutinib, venetoklaks, obinituzumab

Tedaviye yanıt oranlarının dağılımı



Tedavide kullanılan güncel ajanların dağılımı



■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

SS-06 Referans Numarası: 125

DİFFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMA HASTALARINDA RADYOMİKS ANALİZİ İLE TEDAVİ SONU YANITLARI ÖNGÖRÜLEBİLİR Mİ?

Hazal Avcı[1], Merve Özçelik[1], Haşim Atakan Erol[2], Sevde Yazıcı Şahin[2], Özgür Çakır[3], Burak İnner[4], Esra Terzi Demirsoy[2], Ayfer Gedük[2], Pınar Tarkun[2], Abdullah Hacıhanefioğlu[2], Özgür Mehtap[2]

[1]Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı
[2]Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Anabilim Dalı
[3]Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı
[4]Kocaeli Üniversitesi Mühendislik Fakültesi Bilgisayar Mühendisliği Bölümü

Giriş: Diffüz büyük B-hücreli lenfoma (DBBHL) hastalarının prognostik belirteçlerden IPI halen kullanılan en önemli parametredir (1). Bu hastaların prognozunu belirlemede tedavi sonundaki yanıtlar önemli rol oynamaktadır ancak tedavi sonu yanıtlarını ön gördüren yöntem mevcut değildir.

Amaç: DBBHL tanısı alan ve BT görüntülemesi yapılan hastalarda retrospektif olarak radyomiks analizi ile hastaların tedavi sonu yanıtlarının tahmin edilebilmesi amaçlanmıştır (2).

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya biyopsi sonrası DBBHL tanısı alan ve BT görüntülemesi yapılan 108 olgu dahil edildi. Bu görüntüler DICOM formatıyla 3D Slicer 5.6.1. programına yüklendi. Retrospektif olarak, BT görüntülemedeki en lenfadenopatileri içeren en büyük kesit alanı tümör segmentasyonu için seçildi ve radyoloji uzmanı tarafından değerlendirildi. Segmente edilen görüntülerden PyRadiomics yazılımı (sürüm, 3.1.0.) ile 108 tane radyomiks veri elde edildi. Lasso regresyon ile seçilen radyomiks öznitelikler, makine öğrenmesi modelleri uygulanarak hastaların tedavi sonu yanıt oranlarını tahmin etmedeki etkinlikleri kıyaslandı.

Bulgular: 108 öznitelik kullanılan radyomiks modelinde Passive Aggressive yöntem ile 0.67 AUC oranında doğru tahmin yaptığı görüldü. LASSO regresyonu özellik seçimi ile 3 parametre (Elongation, DependenceVariance

ve Busyness) kullanıldı ve Passive Aggressive ile oluşturulan modelde de AUC değerinin (modelin ayrımcılık yeteneği) 0.76' ya yükseldiği görüldü.

Sonuç: Radyomiks henüz çok yeni bir alan olduğu için günlük klinik pratikte rutin kullanımı mevcut değildir. Yapılan çalışmalar günden güne radyomiksin başta onkoloji alanında olmak üzere birçok alanda rolü olacağını göstermektedir. DBBHL ile ilgili literatürde tedavi sonu yanıtları tahmin etmeye yönelik başka çalışmalar bulunmaktadır. Literatürdeki çalışmalar da tedavi öncesi radyomiks analizi ile tedavi sonu yanıtlarını tahmin etmede etkin bulunmuştur (3). Çalışmamızın sonucunda, çalışmaya dahil edilen DBBHL hastalarındaki lezyonların tedavi öncesi BT görüntülerinden elde edilen radyomiks özellikleri sayesinde yüksek tanısal performans ile tedaviye tam yanıt veren ve yanıtsız hasta gruplarını ayırt edebildiği sonucuna varılmıştır. Bulgular, tümör biyolojisindeki heterojenite nedeniyle klinik seyrin hastalar arasında farklılıklar gösterdiği DBBHL' da, tedavi öncesi BT görüntüleri kullanılarak yapılan radyomiks analizinin tedavi sonu yanıtların tahmin edilebileceğini kanıtlar niteliktedir.

Anahtar kelimeler: Diffüz büyük B hücreli lenfoma, bilgisayarlı tomografi, radyomiks

Kaynaklar

1. Sehn LH, Salles G. Diffuse Large B-Cell Lymphoma. Longo DL, editor. New England Journal of Medicine [Internet]. 2021 Mar 4;384(9):842–58. Available from: http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra2027612
2. Gillies RJ, Kinahan PE, Hricak H. Radiomics: Images Are More than Pictures, They Are Data. Radiology. 2016 Feb;278(2):563–77.
3. Yin MX, Su QN, Song X, Zhang JX. [Based on CT radiomics model for predicting the response to first-line chemotherapy of diffuse large B-cell lymphoma]. Zhonghua Zhong Liu Za Zhi. 2023 May 23;45(5):438–44

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

SS-07 Referans Numarası: 454

MANTLE HÜCRELİ LENFOMA TANILI HASTALARDA İBRUTİNİB KULLANIMI: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Gülcan Kökcü[1], Güldane Cengiz Seval[1], Meltem Kurt Yüksel[1], Selami Koçak Toprak[1], Önder Arslan[1], Muhit Özcan[1], Taner Demirer[1], Pervin Topçuoğlu[1]

[1]*Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Erişkin Hematoloji Bilim Dalı*

Giriş: Mantle hücreli lenfoma, yaygın olmayan bir non-hodgkin lenfoma türüdür[1]. İbrutinib, birinci jenerasyon irreversibl kovalent oral bruton tirozin kinaz inhibitörüdür [2]. İbrutinibin nüks/dirençli mantle hücreli lenfoma tedavisinde etkili olduğunu [3], bunların uzun dönem sonuçlarını[4] ve gerçek yaşam verilerilerini [5] inceleyen çalışmalar mevcuttur.

Amaç: Çalışmamızda nüks/dirençli mantle hücreli lenfoma tanılı ibrutinib kullanan hastalarda gerçek yaşam verilerini, etkililik ve güvenliği değerlendirmeyi amaçladık.

Metot: Ocak 2010-Temmuz 2024 tarihleri arasında, tanıda ya da nükste hastanemizde patolojik olarak mantle hücreli lenfoma tanısı alan 149 hastanın verileri hastane bilgi işletim sistemi üzerinden incelendi. Bunların 31'inin ibrutinib kullandığı tesbit edilmiş olup, verilerine ulaşılabilen 20 hasta çalışmamıza dahil edildi. Hastaların tanı yaşı, evresi, MIPI, ibrutinib öncesi aldığı tedaviler, ibrutinib başlama yaşı, o sıradaki hastalık tanısı ve evresi, MIPI, ibrutinibe yanıtı, tedavi süresi, takip süresi, progresyonsuz sağ kalım, toplam sağkalım ve yan etkiler kaydedildi.

Sonuçlar: Hastaların 4'ü (%20) kadın, 16'sı (%80) erkek idi. Tanı yaşı ortanca 64 (53-80), ibrutinib başlama yaşı ortanca 67 (57-83), tedavi süresi ortanca 164,5 gün (10-2423), takip süresi ortanca 274 gün (24-2423) idi. Tanıda MIPI skorlaması; bilinmeyen, düşük, orta ve yüksek olmak üzere sırasıyla 3 %(15) hastada , 4 (%20), 8 (%40), 5 (%25) tesbit edildi. İbrutinib öncesi MIPI; düşük, orta, yüksek olarak sırasıyla 2 (%10), 11 (%55), 7 (%35) hastada saptandı.

Tanıda hastaların evresi; bilinmeyen, 1, 2, 3, 4 olarak sırasıyla 2 (%10), 1 (%5), 0 (%0), 4 (%20), 13 (%65) saptanmış olup, ibrutinib öncesi evrelemede de 1(%5) hasta evre 2, 3 (%15) hasta evre 3, 16 (%80) hasta evre 4 saptandı. Ki-67, 3 (%15) hastada örnekleme kemik iliği olması nedeniyle değerlendirilememiş olup, 3 %(15) hastada <%30, 14 (%70) hastada =>%30 saptandı. İbrutinib öncesi ortanca tedavi sayısı 2 (1-3) idi. OPKHN öyküsü 7(%35), bortezomib kullanımı 6 (%30), lenalidomid kullanımı 1 (%%) hastada mevcuttu. İbrutinib 12 (%60) hastada monoterapi olarak kullanılmış olup 8 (%40) hastada ritüksimab, bortezomib, bendamustin, lenalidomid, sitarabin gibi ilaçlarla kombine olarak başlanmıştı.

Takip süresi içinde hastaların 8'inin (%40) yanıt değerlendirmesi yapılamamış, 12'sinin (%60) yanıt değerlendirmesi yapılabilmiş olup bunların 4'ü (%33) progresif hastalık, 1'i(%8) stabil hastalık, 1'i(%8) parsiyel yanıtlı, 7'si (%58) tam yanıtlıydı. 1'inde subaraknoid kanama, 6'sında (%30) hastane yatışı gerektiren enfeksiyon görülmüş olup atrial fibrilasyon hiçbir hastada saptanmamıştır. 7 (%35) hasta sitopeni, enfeksiyon ve/veya kanama nedeniyle ilaca ara vermiştir. Takip süresi sonunda 13 (%65) hasta hayatta olup, 7 (%35) hasta takip süresinde exitus olmuş, 3 (%15) hasta takip süresi sonrasında exitus olduğu görülmüştür.

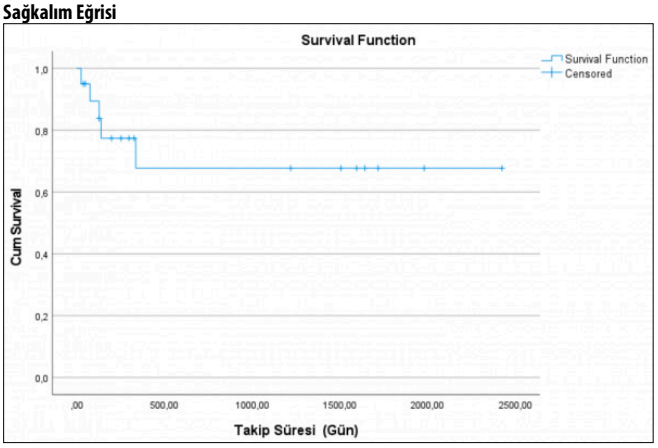
Tartışma: Nüks/dirençli mantle hücreli lenfoma hastalarının alındığı faz 2 bir çalışmanın uzun dönem sonuçlarında[4] toplam yanıt %67, tam yanıt %23 saptanmış olup, bizim çalışmamızda toplam yanıt %66 ile benzerken, tam yanıt %58 saptanmış olup bunun bazı hastalarda başka ilaçlar ile kombine olarak tedaviye başlanmasına bağlı olduğu düşünülmüştür. Ortanca 7 aylık takip süremiz olup, tedavilerin büyük kısmının pandemi döneminde olması ve ilacın oral kullanılabilmesi nedeniyle kısa olduğunu düşünmekteyiz. Takip süresi sonunda 5 hasta (%25) hastalık/tedavi ilişkili nedenlerle exitus olup, 2 (%10) hasta covid nedeniyle exitus olmuştur.

Anahtar kelimeler: ibrutinib, mantle hücreli lenfoma

Kaynaklar

1. Jain P, Wang ML. Mantle cell lymphoma in 2022—A comprehensive update on molecular pathogenesis, risk stratification, clinical approach, and current and novel treatments. American journal of hematology 2022; 97(5):638-656.
2. Burger JA. Bruton tyrosine kinase inhibitors: present and future. The Cancer Journal 2019; 25(6):386-393.
3. Wang ML, Rule S, Martin P, Goy A, Auer R, Kahl BS, et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma. New England Journal of Medicine 2013; 369(6):507-516.
4. Wang ML, Blum KA, Martin P, Goy A, Auer R, Kahl BS, et al. Long-term follow-up of MCL patients treated with single-agent ibrutinib: updated safety and efficacy results. Blood, The Journal of the American Society of Hematology 2015; 126(6):739-745.
5. Rule S, Dreyling M, Goy A, Hess G, Auer R, Kahl B, et al. Ibrutinib for the treatment of relapsed/refractory mantle cell lymphoma: extended 3.5-year follow up from a pooled analysis. Haematologica 2019; 104(5):e211.

Sağkalım Eğrisi



Tablo 1. Hasta Özellikleri

Hasta Özellikleri	Sayı, n:20
Yaş, ortanca	
Tanıda	64 (53-80)
İbrutinib öncesi	67 (57-83)
Cinsiyet, n (%)	
Kadın	4 (%20)
Erkek	16 (%80)
Tedavi süresi, ortanca, gün	164 (10-2423)
Takip süresi, ortanca, gün	274 (24-2423)
MIPI, n (%)	
Tanıda	
Bilinmeyen	3 (%15)
Düşük	4 (%20)
Orta	8 (%40)
Yüksek	5 (%25)
İbrutinib öncesi	
Düşük	2 (%10)
Orta	11 (%55)
Yüksek	7 (%35)
Evre, n (%)	
Tanıda	
Bilinmeyen	2 (%10)
1	1 (%5)
2	0
3	4(%20)
4	13 (%65)
İbrutinib Öncesi	
1	0
2	1 (%5)
3	3 (%15)
4	16 (%80)
Ki-67, n (%)	
=>%30	14 (%70)
<%30	3 (%15)
Bilinmeyen	3 (%15)
Öncesi sıra tedavi sayısı	
1	7 (%35)
2	9 (%45)
3	4 (%20)
İbrutinib tedavisi	
Monoterapi	12 (%60)
Kombinasyon	8 (%40)
Yanıt, değerlendirilen, n:12	
Progresif hastalık	4 (%33)
Stabil hastalık	1 (%8)
Parsiyel yanıt	1 (%8)
Tam yanıt	7 (%58)

SS-08 Referans Numarası: 111

YENİ TANI HODGKİN LENFOMA HASTALARINDA MONOSİT ALT TİPLERİNİN DAĞILIMI VE ERKEN TEDAVİ YANITINA ETKİSİ

Tahacan Aydın[1], Tuğrul Elverdi[2], Kerem Sağlam[3], Simge Erdem[4], Sertaç Asa[3], Melike Çavuşoğlu[2], Sevgi Beşışık[4], Muhlis Cem Ar[2]

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

Amaç: Monositler; Klasik (KMo), İntermediate (İMo) ve Non-Klasik (NKMo) olmak üzere fonksiyonel olarak farklı en az üç alt tipe ayrılır ve bu alt tiplerin periferik kandaki dağılımının, çeşitli hastalıkların progresyonunda rol oynadıkları bilinmektedir. Bu çalışma, Hodgkin lenfoma (HL) hastalarındaki monosit alt tiplerinin dağılımını ve erken tedavi yanıtına etkisini araştırmayı amaçlamaktadır.

Gereç ve Yöntem: Çalışma, çift merkezli ve prospektif tasarlanmış olup 29 HL hastası ile yaş-cinsiyet yönünden eşleştirilmiş 38 sağlıklı kontrol dahil edilmiştir. Kriterlere uyan 25 klasik HL hastasının monosit alt tip verileri, akış sitometrik olarak tanı anında ve interim pozitron emisyon sintigrafisi (PET) döneminde incelenmiştir. Akış sitometrisinde CD45-SS grafiği monosit bölgesinde olan hücreler, CD14 ve CD16 yüzey belirteçlerini ifade oranlarına göre KMo ($CD14^{++}CD16^{-}$), İMo ($CD14^{+}CD16^{+}$) ve NKMo ($CD14^{+}CD16^{++}$) olarak sınıflandırılmıştır. Monosit alt tip verileri, interim PET görüntülerinin RECIL kriterleri tedavi yanıtı ile karşılaştırılarak istatistiksel olarak analiz edilmiştir.

Bulgular: Değerlendirilen 25 hastadan 13'ü (%52) erken evrededir ve 16 hastada (%64) interim dönemde tam yanıt (TY) elde edilmiştir. Hastalarda lenfosit/monosit oranı ($p<0.001$), İMo ($p=0.007$) ve NKMo yüzdesi ($p=0.006$) sağlıklı kontrollere göre anlamlı oranda daha düşük; mutlak monosit sayısı ($p=0.001$) ve KMo yüzdesi ($p<0.001$) ise daha yüksek saptanmıştır. Hastalarda tedavi sonrası toplam monosit yüzdesi anlamlı artmış ($p<0.001$) ve bu artış İMo ($p=0.029$) öncülüğünde $CD16^{+}$ monosit ($p=0.012$) tarafında olmuştur. Çok değişkenli analiz incelemesinde hemoglobin ($p=0.009$), trombosit sayısı ($p=0.005$) ve KMo yüzdesi ($p=0.003$) bağımsız değişkenler olarak belirlenmiştir. TY elde edilen hastalarda tanı anındaki KMo yüzdesi (%76.8 vs %84.8, $p=0.036$) ve $CD16^{-}$/$CD16^{+}$ monosit oranlarının (7.5 vs 16.7, $p=0.009$); TY alınamayanlara göre anlamlı düzey düşük olduğu görülmüştür.

Sonuç: HL hastalarında tanı anındaki KMo yüzdesi başta olmak üzere monosit alt tip dağılımlarının, tedavi yanıtı ile prognozun ön görülmesine katkı sağlayabileceği görülmüştür. Bulguların klinik anlamının ve uzun dönem etkisinin ortaya çıkarılması için uzun soluklu ve fazla sayıda hastanın dâhil edildiği ileri çalışmalara gereksinim vardır.

Anahtar kelimeler: Hodgkin Lenfoma, Monosit Alt Tipleri, PET, Prognoz, RECIL

Tablo 4. İnterim PET RECIL Kriterlerine Göre Monosit Alt Tipleri Karşılaştırması

	RECIL'e Göre TY (-) (N=9)		RECIL'e Göre TY (+) (N=16)		p
	Ort.±SS	Medyan	Ort.±SS	Medyan	
Klasik Monosit Yüzdesi					
İlk Ölçüm	84.8 ± 4.6	84.1	76.8 ± 12.1	79.5	***0.036*** m
İkinci Ölçüm	75.7 ± 5.9	75.3	78.4 ± 4.2	78.7	0.205 m
İlk/İkinci Ölçüm Değişim	-9.0 ± 5.4	-11.6	2.6 ± 14.1	-1.7	***0.014*** m
Grup İçi Değişim p	***0.018*** W		0.594 W		
İntermediate Monosit Yüzdesi					
İlk Ölçüm	4.2 ± 2.5	4.0	8.0 ± 7.6	5.0	0.100 m
İkinci Ölçüm	5.9 ± 2.1	5.8	8.2 ± 3.7	8.5	0.101 m
İlk/İkinci Ölçüm Değişim	2.2 ± 2.4	2.3	0.1 ± 10.0	2.8	0.881 m
Grup İçi Değişim p	0.063 W		0.177 W		
Nonklasik Monosit Yüzdesi					
İlk Ölçüm	3.1 ± 1.4	3.0	5.7 ± 3.9	5.3	0.067 t
İkinci Ölçüm	7.6 ± 3.5	8.4	5.1 ± 2.5	5.7	0.075 t
İlk/İkinci Ölçüm Değişim	4.3 ± 3.4	6.2	-0.8 ± 4.6	-0.1	***0.019*** t
Grup İçi Değişim p	***0.016*** E		0.523 E		
$CD16^{+}$ Monosit Yüzdesi					
İlk Ölçüm	7.3 ± 3.5	7.2	13.7 ± 10.7	11.2	***0.020*** m
İnterim Ölçüm	13.4 ± 4.3	12.4	13.2 ± 4.6	12.8	0.881 m
İlk/İnterim Ölçüm Değişim	6.4 ± 3.9	7.3	-0.7 ± 13.2	3.2	0.052 m
Grup İçi Değişim p	***0.018*** W		0.177 W		
$CD16^{-}$/$CD16^{+}$ Oranı					
İlk Ölçüm	16.7 ± 14.3	11.4	7.5 ± 3.7	6.4	***0.009*** m

Tablo 1. Hodgkin Lenfoma Çalışma Grubu Klinik Özellikleri

		N(sayı)	%
Histolojik Alt Tip	Nodüler Sklerozan	8	32.0%
	Mikst Sellüler	11	44.0%
	Lenfositten Zengin	3	12.0%
	Lenfositten Fakir	3	12.0%
Evre	Erken Evre	13	52.0%
	İleri Evre	12	48.0%
GHSG Risk Sınıflaması	Erken Evre Favorable	4	16.0%
	Erken Evre Unfavorable	9	36.0%
	İleri Evre	12	48.0%
Ekstranodal Hastalık	(-)	18	72.0%
	(+)	7	28.0%
Kemik İliği Tutulumu	(-)	17	68.0%
	(+)	8	32.0%
Hiperferritinemi	(-)	18	72.0%
	(+)	7	28.0%
Lökositoz	(-)	21	84.0%
	(+)	4	16.0%
LMO < 1.1	(-)	1	4.0%
	(+)	24	96.0%
RECIL Kriterlerine Göre Tam Yanıt	(-)	9	36.0%
	(+)	16	64.0%

GHSG (German Hodgkin Study Group), LMO: Lenfosit/Monosit Oranı

Tablo 2. Kontrol Grubu ve Hodgkin Lenfoma Çalışma Grubu Karşılaştırması

		Kontrol Grubu (*N = 38*)		Çalışma Grubu (*N = 25*)		p	
		Ort.±SS/n-%	Medyan	Ort.±SS/n-%	Medyan		
Yaş		48.8 ± 11.2	50.0	40.8 ± 15.5	39.0	0.069	m
Cinsiyet	Kadın	16 42.1%		14 56.0%		0.280	X^2
	Erkek	22 57.9%		11 44.0%			
Total Lökosit Sayısı (x10³/µL)		7.10 ± 2.15	6.90	10.38 ± 3.87	9.40	***0.000***	m
Mutlak Lenfosit Sayısı (x10³/µL)		2.20 ± 0.69	2.15	1.79 ± 0.70	1.70	***0.009***	m
Mutlak Monosit Sayısı (x10³/µL)		0.57 ± 0.21	0.60	0.78 ± 0.30	0.80	***0.001***	m
Monosit Yüzdesi (%)		7.90 ± 1.72	7.70	8.19 ± 4.02	8.20	0.736	t
ALC/AMC oranı (LMO)		4.29 ± 1.71	4.19	2.91 ± 2.24	2.14	***0.000***	m
Hemoglobin (gr/dL)		13.9 ± 1.2	14.0	11.9 ± 1.8	11.9	***0.000***	t
Platelet Sayısı (x10³/µL)		242.6 ± 51.3	244.0	375.4 ± 165.7	341.0	***0.000***	m
Klasik Monosit Yüzdesi (%)		69.2 ± 8.9	69.3	79.7 ± 10.7	81.9	***0.000***	m
İntermediate Monosit Yüzdesi		7.82 ± 3.28	7.05	6.67 ± 6.48	4.70	***0.007***	m
Non-klasik Monosit Yüzdesi		7.19 ± 4.12	5.95	4.76 ± 3.41	4.00	***0.006***	m
CD16⁺ Monosit Yüzdesi		15.0 ± 6.0	13.3	11.4 ± 9.2	9.8	***0.004***	m
CD16⁻/CD16⁺ Hücre Oranı		5.62 ± 2.90	5.45	10.82 ± 9.87	8.31	***0.001***	m

[t]Bağımsız örneklem t test / [m]Mann-Whitney u test / [X^2] Ki-kare test / Ort: Ortalama / SS: Standart Sapma
ALC: Mutlak Lenfosit Sayısı / AMC: Mutlak Monosit Sayısı / LMO: Lenfosit Monosit Oranı

Tablo 3. Hastaların Tedavi Öncesi ve Sonrası Parametrelerinin İncelemesi

Tablo 3 – Tedavi Öncesi ve Sonrasında Hastaların Tam Kan Sayımı, Monosit Alt Tip ve Biyokimya Parametrelerinin Karşılaştırması (N=25)

	Tedavi Öncesi		Tedavi Sonrası (interim)		p	
	Ortalama±SS	Medyan	Ortalama±SS	Medyan		
Total Lökosit Sayısı (x10³)	10.38 ± 3.87	9.40	6.57 ± 3.56	5.20	***0.001***	w
Mutlak Lenfosit Sayısı (x10³)	1.79 ± 0.70	1.70	1.90 ± 0.57	1.70	0.794	w
Mutlak Monosit Sayısı (x10³)	0.78 ± 0.30	0.80	0.91 ± 0.38	0.80	0.163	w
Monosit Yüzdesi (%)	8.19 ± 4.02	8.20	15.37 ± 5.96	14.50	***0.000***	w
ALC/AMC oranı (LMO)	2.91 ± 2.24	2.14	2.37 ± 1.27	2.15	0.201	w
Hemoglobin (gr/dL)	11.90 ± 1.85	11.90	12.22 ± 1.43	12.20	0.670	w
Platelet Sayısı (x10³)	375.4 ± 165.7	341.0	346.3 ± 103.5	328.0	0.171	w
Klasik Monosit Yüzdesi (%)	79.7 ± 10.7	81.9	77.5 ± 4.9	78.0	0.063	w
İntermediate Monosit Yüzdesi	6.67 ± 6.48	4.70	7.39 ± 3.40	7.30	***0.029***	w
Non-klasik Monosit Yüzdesi	4.76 ± 3.41	4.00	5.91 ± 3.06	6.00	0.271	w
CD16⁺ Monosit Yüzdesi (%)	11.43 ± 9.21	9.8	13.3 ± 4.36	12.4	***0.012***	w
CD16⁻ / CD16⁺ Hücre Oranı	10.82 ± 9.87	8.31	6.53 ± 2.40	6.16	***0.021***	w
Kreatinin (mg/dL)	0.71 ± 0.24	0.65	0.76 ± 0.26	0.71	0.198	w
ALT (IU/L)	22.58 ± 24.5	17.0	26.18 ± 25.81	21.5	0.076	w
Albümin (gr/dL)	4.02 ± 0.63	4.11	4.38 ± 0.33	4.37	***0.030***	w
CRP (mg/L)	76.30 ± 88.90	43.76	5.64 ± 6.95	1.96	***0.000***	w
ESH (mm)	41.6 ± 35.34	27.0	11.8 ± 7.94	10.50	0.123	w
β-2M (mg/L)	2.90 ± 1.40	2.5	2.12 ± 1.10	2.3	0.249	w
Ferritin (ng/mL)	388.36 ± 550.4	153.0	227.8 ± 205.5	145.0	0.345	w
LDH (IU/L)	211.3 ± 51.6	202.0	194.6 ± 43.3	184.5	0.085	w

[w] Wilcoxon test. ALC: Mutlak lenfosit sayısı. AMC: Mutlak monosit sayısı. ALT: Alanin Aminotransferaz. CRP: C-Reaktif Protein. ESH: Eritrosit Sedimentasyon Hızı. β-2M: Beta-2 Mikroglobulin. LDH: Laktat Dehidrojenaz. Ort: Ortalama. SS: Standart Sapma. N: Sayı

SS-09 Referans Numarası: 279

KRONİK FAZ KRONİK MİYELOİD LÖSEMİ HASTALARINDA ASCİMİNİB KULLANIMININ GERÇEK YAŞAM VERİSİ: ULUSAL ERKEN ERİŞİM PROGRAMININ ERKEN DÖNEM SONUÇLARI

Deniz Özmen[1], Derya Deniz Kürekçi[2], Vildan Özkocaman[3], Burcu Altındağ Avcı[4], Denis Sabriye Bozer[5], Mutlu Kasar[6], Osman Şahin[6], Gülten Korkmaz Akat[7], Ferda Can[7], Mehmet Sezgin Pepeler[7], Nergiz Erkut[8], Onur Kırkızlar[9], Kübra Yel Uygun[10], Tuba Bulduk[11], Murat Yıldırım[11], Muzeyyen Aslaner Ak[12], Şermin Altındal[13], Fatma Arıkan[14], Mehmet Sinan Dal[15], Burak Deveci[16], Nil Güler[17], Ahmet Kürşad Güneş[18], Emel Gürkan[19], Demircan Özbalcı[20], Osman Can Öztürk[21], Burcu Ülküden[22], Hüseyin Yılmaz[23], Meltem Kurt Yüksel[24], Meltem Aylı[11], Ahmet Muzaffer Demir[9], Düzgün Özatlı[2], Fahir Özkalemkaş[3], Güray Saydam[5], Mehmet Sönmez[8], Burhan Turgut[4], Mehmet Turgut[2], Ali Ünal[25], Ahmet Emre Eşkazan[1]

[1]İstanbul Üniversitesi-cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı
[2]Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı
[3]Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı
[4]Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı
[5]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı
[6]Adana Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı
[7]Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Hematoloji Kliniği
[8]Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı
[9]Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı
[10]Konya Şehir Hastanesi, Hematoloji Kliniği
[11]Gülhane Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği
[12]Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı
[13]İstanbul Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği
[14]Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı
[15]Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği
[16]Medstar Antalya Hastanesi, Hematoloji Kliniği
[17]Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı
[18]Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Hematoloji Kliniği
[19]Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı
[20]Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı
[21]Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı
[22]Ordu Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği
[23]Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı
[24]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı
[25]Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı

Giriş: Asciminib (ASC), BCR::ABL1 proteinini myristol cebini hedef alarak inhibe eden, kendine özgü etki mekanizması ile diğer tirozin kinaz inhibitörlerinden (TKİ) ayrılan yeni bir *BCR::ABL1* inhibitörüdür. Gerek mutant olmayan gerekse T315I mutasyonu taşıyan kronik faz kronik miyeloid kösemi (KML-KP) hastalarında kullanılabilmektedir. Yapılan klinik çalışmalarda KML hastalarında etkinliği ve göreceli ılımlı yan etki profili ile dikkat çekmiş bu ilacın, ülkemizde kullanımı önceden en az 2 dizi TKİ tedavisi alan ve/veya T315I mutasyonu olan KML hastalarında, Mayıs 2023 tarihinden itibaren erken erişim programı aracılığıyla olabilmiştir. Çalışmamamızın amacı, ülkemizde ASC kullanımın etkinlik ve güvenliğine dair gerçek hayat verilerine ulaşmaktır.

Yöntem: Hastalara ait demografik veriler, önceki tedaviler, TKİ yanıtları yan etkileri ve takip bilgileri geriye dönük toplanmıştır. Erken moleküler yanıt (EMY), 3. ayda *BCR::ABL1*[IS] transkript düzeyinin %10'un altında olması olarak kabul edilmiştir. Majör moleküler yanıt (MMY) ve derin moleküler yanıt (DMY) ise *BCR::ABL1*[IS] transkript düzeylerinin sırasıyla %0.1 ve %0.01'e eşit ya da altında olması olarak kabul edilmiştir.

Sonuçlar: Çalışmaya 25 merkezden 49 hasta dahil edilmiştir. Hastaların 25'i (%51) kadındır, ortanca yaş 61'dir (aralık, 26-80 yıl). Bütün hastalar ASC'yi önerilen dozlarda başlamıştır (T315I mutasyonu olan olgularda 2x200 mg/gün, diğer hastalarda 40 mg 2x1 ya da 80 mg 1x1). Ek hastalıklardan en sık saptananlar hipertansiyon (%29), iskemik kalp hastalığı (%20) ve diabetes mellitustur (%6). Önceden kullanılan TKİ sayısı ortanca 4'tür (aralık, 2-6). Tanıdan itibaren ASC kullanımına kadar geçen süre ortanca 78 ay (aralık, 14-322 ay) saptanmıştır. ASC'ye geçiş nedenleri; 23 hastada (%47) önceki TKİ'ye direnç, 10 hastada (%20) intolerans ve 10 hastada (%20) her iki neden olarak görülmüştür. Geriye kalan 6 hastada, ponatinibe (PON) ulaşamama nedeniyle ASC'ye geçilmiştir. Hastaların 18'i (%37) daha önceden PON kullanmış hastalardır ve bunların 15'inde (%31) PON kullanılan en son TKİ'dir. Bu 15 hastada ASC'ye geçiş nedenleri; 3

hastada direnç, 2 hastada intolerans, 4 hastada her iki nedenle, 6 hastada ise PON'a ulaşamama nedeniyledir. Yedi hastada (%14) T315I mutasyonu saptanmıştır. Ortanca ASC tedavisi 8 aydır (aralık, 2-13 ay). Bu sürede, hematolojik yan etki (YE) görülen hasta sayısı 7'dir (%14), 4 hastada (%8) 3.-4. derece hematolojik YE görülmüştür. On bir hastada (%22) hematolojik olmayan YE gelişmiştir, 4 hastada (%8) 3.-4. derece YE saptanmıştır. Hiçbir hastada YE nedeniyle ASC kesilmesi gerekmemiştir. On hastada (%20) YE nedeniyle doz azaltımı yapılmış ve takiplerinde, 5 hastada doz başlangıç dozuna yükseltilebilmiştir. Hastaların 8'inin 3. ay moleküler yanıt sonuçlarına ulaşılamamıştır ve EMY oranı %80'dir. ASC'ye önceki TKİ'ye YE nedeniyle geçen hastalarda EMY oranları, direnç nedeniyle geçenlere göre daha yüksektir (%90 vs. %77, *p*=0,311). EMY oranları PON almış hasta grubunda, PON almamışlara göre daha yüksek bulunmuştur (%94 vs. %72, *p*=0,090). Tüm hasta grubunda, kümülatif MMY ve DMY oranları sırasıyla %20 ve %35'tir. Direnç ve YE nedeniyle ASC'ye geçiş yapan hastalarda kümülatif MMY oranları sırasıyla %26 ve %20 olarak saptanmıştır (*p*=0,712). YE nedeniyle ASC'ye geçiş yapan grupta kümülatif DMY oranı, direnç nedeniyle geçenlere göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (%80 vs. %22, *p*=0,02). PON maruziyeti olan grupta kümülatif MMY ve DMY oranları %17 ve %50 iken, PON kullanmamış grupta %23 ve %26 saptanmıştır (MMY için *p*=0,624, DMY için *p*=0,090). Kırk bir hastanın (%83,6) ASC tedavisi ile yanıtını koruduğu ya da iyileştirdiği gözlenmiş, 8 hastada ise moleküler yanıt kaybı ve/veya progresyon gelişmiştir. Takip süresince, bütün hastalar içinde 4 hasta (%8) ASC'yi tamamen bırakmıştır (3 hasta akselere/blastik faza dönüşüm, 1 hasta yanıtsızlık nedeniyle- 2'si önceden T315I mutasyonu pozitif). Takipte ASC'yi bırakan 4 hastadan 2'si blastik dönüşüm nedeniyle kaybedilmiştir.

Sonuç: Takip süresi her ne kadar görece kısa olsa da çalışmamız ASC tedavisinin daha önceden ortanca 4 TKİ kullanmış KML hasta grubumuzda etkili ve güvenli olduğunu göstermektedir. ASC'ye YE nedeniyle geçmiş hastalarda moleküler yanıt oranlarının direnç nedeniyle geçenlere göre daha yüksek olduğu görülmüştür. Hastaların yaklaşık %85'inde ASC tedavisi ile yanıt oranları korunmuş ya da iyileşmiştir. ASC ile yanıt oranlarının, önceden PON kullanmamış hasta grubunda, PON maruziyeti olan gruba göre daha iyi olması beklenirken, hastalarımızda tam tersi bir sonuç çıkmasının nedeninin, PON ile optimal yanıt elde etmiş ama ilaca ulaşamama nedeniyle ASC'ye geçmiş hastaların oranının yüksekliği olduğu düşünülmüştür.

Anahtar kelimeler: Kronik miyeloid lösemi, kronik faz, tedavi, etkililik, yan etki

Kaynaklar

1. Manley PW, Barys L, Cowan-Jacob SW. The specificity of asciminib, a potential treatment for chronic myeloid leukemia, as a myristate-pocket binding ABL inhibitor and analysis of its interactions with mutant forms of BCR-ABL1 kinase. Leuk Res. 2020 Nov;98:106458. doi: 10.1016/j.leukres.2020.106458. Epub 2020 Sep 29. PMID: 33096322.
2. Hughes TP, Mauro MJ, Cortes JE, et al. Asciminib in Chronic Myeloid Leukemia after ABL Kinase Inhibitor Failure. N Engl J Med. 2019 Dec 12;381(24):2315-2326. doi: 10.1056/NEJMoa1902328. PMID: 31826340; PMCID: PMC7724923.
3. İbiş B, Tiribelli M, Eşkazan AE. Asciminib as a new option in the treatment of chronic myeloid leukemia. Future Oncol. 2021 Dec;17(36):5003-5005. doi: 10.2217/fon-2021-1174. Epub 2021 Nov 18. PMID: 34791894.
4. Réa D, Mauro MJ, Boquimpani C, et al. A phase 3, open-label, randomized study of asciminib, a STAMP inhibitor, vs bosutinib in CML after 2 or more prior TKIs. Blood. 2021 Nov 25;138(21):2031-2041. doi: 10.1182/blood.2020009984. PMID: 34407542; PMCID: PMC9728405.
5. Luna A, Pérez-Lamas L, Boque C, et al. Real-life analysis on safety and efficacy of asciminib for ponatinib pretreated patients with chronic myeloid leukemia. Ann Hematol. 2022 Oct;101(10):2263-2270. doi: 10.1007/s00277-022-04932-6. Epub 2022 Aug 23. PMID: 35997804; PMCID: PMC9463214.
6. Shanmuganathan N, Hughes TP. Asciminib for chronic myeloid leukaemia: Next questions. Br J Haematol. 2022 Nov;199(3):322-331. doi: 10.1111/bjh.18323. Epub 2022 Jun 21. PMID: 35729850.
7. Garcia-Gutiérrez V, Luna A, Alonso-Dominguez JM, et al.Safety and efficacy of asciminib treatment in chronic myeloid leukemia patients in real-life clinical practice. Blood Cancer J. 2021 Feb 9;11(2):16. doi: 10.1038/s41408-021-00420-8. PMID: 33563899; PMCID: PMC7873237.

■ Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

SS-10 Referans Numarası: 319

POLİSTEMİA VERA'DA YENİ BİR PROGNOSTİK RİSK MODELİ OLARAK TRİPLE A SKORLAMASI

Eda Nuhoğlu Kantarcı[1], Bahadır Selman Yolcu[2], Deniz Özmen İbiş[1], Tuğrul Elverdi[1], Ayşe Salihoğlu[1], Muhlis Cem Ar[1], Zafer Başlar[1], Ahmet Emre Eşkazan[1]

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

[2]İstanbul Üniversitesi-cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi

Giriş: Polisitemi vera (PV), tromboz, kanama, post-PV miyelofibroz ve post-PV akut miyeloid lösemi (AML) gelişimi gibi komplikasyonları olan bir miyeloproliferatif neoplazidir. Hem PV'de hem de benzer komplikasyonlarla seyredebilen esansiyel trombositemi (ET)'de bahsedilen bu riskleri öngörmede kullanılan skorlamalar geliştirilmiştir. Özellikle genel sağkalımı (OS) öngörmede kullanılan risk modelleri pahalı ve zahmetli genetik ve moleküler tetkiklere gerek duymaktadır [1-3]. Buradan yola çıkarak 2023 yılında Tefferi ve arkadaşları, ET tanılı hastalarda OS üzerine etkili olduğunu gösterdikleri, tanı yaşı, tanıdaki mutlak nötrofil ve mutlak lenfosit sayısı olmak üzere 3 parametreden oluşan ve hastaların düşük, orta-1, orta-2 ve yüksek olarak 4 risk kategorisinin tanımlandığı *triple* A (*AAA: Age, Absolute neutrophil count, Absolute lymphocyte count*) prognostik skorlamasını geliştirdi [4]. Sonrasında Krecak ve arkadaşları, aynı risk modelinin PV tanılı hastalarda da OS üzerine etkinliğini saptadıklarını, aynı zamanda risk modelinin tromboza kadar geçen süre (TTT)'yi de öngörebildiğini gösterdi [5].

Amaç: Bu çalışmada *triple* A prognostik risk modelinin PV tanılı hastalarda OS ve TTT üzerine etkinliğini merkezimizden takipli olgular üzerinden araştırmayı hedefledik.

Yöntem: Hasta bilgilerine dosyalarından ve hastane bilgi işlem sisteminden ulaşıldı, veriler geriye dönük olarak kaydedildi. İstatistiksel analizler IBM SPSS Statistics for Windows. Version 25.0 (Statistical Package for the Social Sciences, IBM Corp., Armonk, NY, ABD) kullanılarak yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler, kategorik değişkenler için n ve %, sürekli değişkenler için ortanca (min-maks) olarak sunulmuştur. Çeşitli klinik parametre grupları arasında OS ve TTT karşılaştırılmasında Kaplan Meier yöntemi kullanılmıştır. Çeşitli klinik değişkenler ile çok değişkenli Cox regresyon analizi yapılmış olup $p<0.05$ anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya 1986-2024 tarihleri arasında merkezimizden takipli 101 PV tanılı hasta alındı**.** Ortanca yaş 57 (aralık,18-82yıl), ortanca takip süresi 85 ay (aralık, 2-422 ay) idi. Otuz sekiz hasta kadın (%38), 40 hasta (%40) ise 60 yaş üzeri idi. Mikrovasküler semptom 65 hastada (%62) saptanırken, 47 hastada (%48) splenomegali vardı. ELN tromboz riski yüksek olan hasta sayısı 56 (%55), tanı öncesinde veya tanı anında tromboz gösterilmiş 40 hasta vardı. Tanı sonrasında yaşanan trombotik olay sayısı ise 22 (arteriyel 16, venöz 6) olarak kaydedildi. Takipte 14 hasta (%14) post-PV miyelofibroz tanısı alırken, 4 hastada (%4) lösemik transformasyon görüldü. Altmış beş hastada en az 1 kardiyovasküler risk faktörü vardı (Tablo 1). Ortanca OS 306 ay (%95 CI:181,32-430,66) olarak belirlendi. Tek değişkenli analizde *Triple* A risk kategorilerine göre ortanca OS istatistiksel olarak anlamlı bulunurken (*p*=0.011) (Şekil 1), mikrovasküler semptom varlığı (*p*=0.026), 60 üzeri yaş (*p*=0.011) ve yüksek ELN skorunun (*p*=0.041) da ortanca OS üzerine istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü (Tablo 2). Ortanca TTT'ye erişilmezken, *triple* A skoru gruplarına göre ortanca TTT istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (*p*=0.538) (Şekil 2). Çok değişkenli Cox regresyon modelinde *triple* A orta-2 ve yüksek risk olmanın ölüm riskini sırasıyla 11.96 kat (HR:11,96, %95CI:0,99-143,40) ve 35.51 kat (HR:35,51, %95CI:2,17-579,32) artırdığı görüldü (Tablo 3).

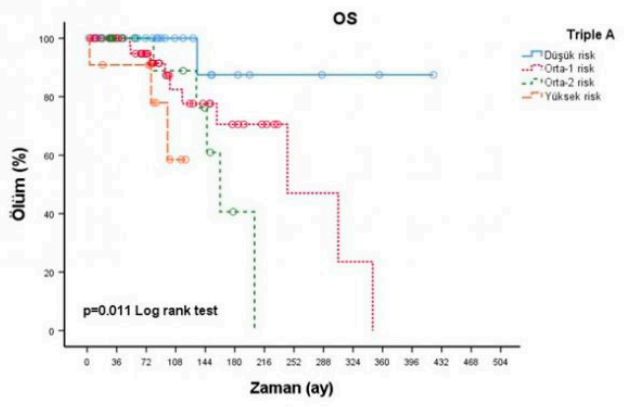
Sonuç: Çalışmamızda, bizler de *triple* A risk modelinin PV tanılı hastalarda OS üzerine etkili olduğunu saptadık. Ancak hasta kohortumuzda Krecak ve arkadaşlarının aksine triple A skorlamasının TTT'yi öngörme açısından ayırt edici olmadığını gördük. Daha uzun takip süresine sahip ve daha fazla sayıda hastanın dahil edildiği çalışmalarla bu bulguların desteklenmesi ile pahalı ve zor tekniklere ihtiyaç duymayan bu yeni risk modelinin evrensellik kazanılabileceğine inanıyoruz.

Anahtar kelimeler: polistemia vera, triple a risk modeli, sağkalım, kronik miyeloproliferatif neoplaziler

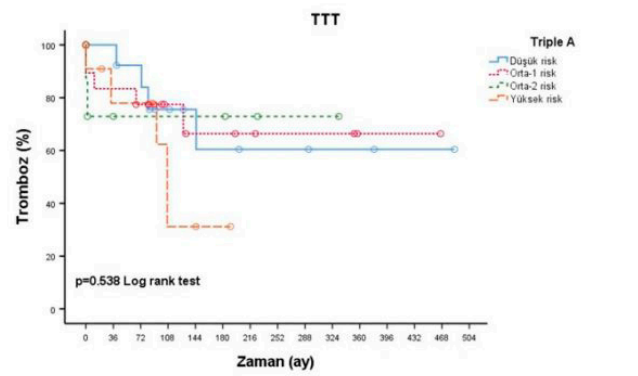
Kaynaklar

1. Tefferi A, Barbui T. Polycythemia vera: 2024 update on diagnosis, risk-stratification, and management. Am J Hematol. 2023;98(9):1465-1487.

2. Szuber N, Mudireddy M, Nicolosi M, et al. 3023 Mayo Clinic patients with myeloproliferative neoplasms: risk-stratified comparison of survival and outcomes data among disease subgroups. Mayo Clin Proc.2019;94:599-610.
3. Tefferi A, Rumi E, Finazzi G, et al. Survival and prognosis among 1545 patients with contemporary polycythemia vera: an international study. Leukemia. 2013;27:1874-1881.
4. Tefferi A, Loscocco GG, Farrukh F,et al. A globally applicable "triple A" risk model for essential thrombocythemia based on Age, Absolute neutrophil count,and Absolute lymphocyte count. Am J Hematol. 2023;98(12):1829-1837.
5. Krecak I, Lekovic D, Arsenovic I, et al. The triple A model (age, absolute neutrophil count, absolute lymphocyte count-AAA) predicts survival and thrombosis in polycythemia vera. Am J Hematol. 2024 May;99(5):989-992.



Şekil 1. *Triple* A risk modeline göre tabakalandırılmış genel sağkalım (OS) eğrisi.



Şekil 2. *Triple* A risk modeline göre tabakalandırılmış tromboza kadar geçen süre (TTT) eğrisi.

Tablo 1. Sosyodemografik ve klinik özelliklere ait veriler **(n=101)** (SD: Standart sapma; min: Minimum; maks: Maksimum; VY: Veri yok; ELN: European Leukemia Network; PV: Polistemia vera; MF: Miyelofibroz; TTT: Tanıdan tromboza kadar geçen süre).

Değişkenler	N	%	Değişkenler	N	%
Yaş			**Mikrovasküler semptom**		
Ortalama±SD	55,56±13,41		Yok/Var	36/65	36,6/64,4
Ortanca (min-maks)	57,0 (18-82)		**Sigara**		
≤60	61	60,4	Kullanmıyor	52	51,5
>60	40	39,6	Kullanıyor	22	21,8
Cinsiyet			Eskiden kullanan	5	5
Kadın/Erkek	38/63	37,6/62,4	VY	22	21,8
Tanı öncesi trombotik olay			**Splenomegali**		
Yok/Var	61/40	60,4/39,6	Yok/Var	52/47	52,5/47,5
Tanı öncesi arteriyel tromboz			**ELN tromboz riski**		
Yok/Var	68/33	67,3/32,7	Düşük risk/Yüksek risk	45/56	44,6/55,4
Tanı öncesi venöz tromboz			**Post PV MF**		
Yok/Var	92/9	91,1/8,9	Yok/Var	87/14	86,1/13,9
Tanı sonrası trombotik olay			**Post PV Lösemi**		
Yok/Var	80/20	79,2/20,8	Yok/Var	97/4	96/4
Tanı sonrası arteriyel tromboz			***Triple* A skoru**		
Yok/Var	85/16	84,2/15,8	Düşük risk	25	24,8
Tanı sonrası venöz tromboz			Orta-1 risk	49	48,5
Yok/Var	95/6	94,1/5,9	Orta-2 risk	16	15,8
Hipertansiyon			Yüksek risk	11	10,9
Yok/Var	55/48	54,5/45,5	**Mortalite**		
Hiperlipidemi			Sağ/Ölü	82/19	81,2/18,8
Yok/Var	94/7	93,1/6,9	**Takip süresi (ay)**		
Diabetes Mellitus			Ortalama±SD	104,84±80,56	
Yok/Var	90/11	89,1/10,9	Ortanca (min-maks)	85,0 (2,0-422,0)	
Koroner arter hastalığı			**TTT (ay)**		
Yok/Var	86/15	85,1/14,9	Ortalama±SD	62,30±107,66	
			Ortanca (min-maks)	0,0 (0,0-484,4)	

Tablo 2. Hastalara ait OS karşılaştırmaları (CI: Güvenlik aralığı; ELN: European Leukemia Network; *JAK2*: Janus kinase 2; OS: Toplam sağkalım; PV: Polistemia vera).

OS (Ay)	2 yıllık %	5 yıllık %	Ortanca (%95 CI)	*p* değeri
Genel	99,9	96,4	306,0 (181,32-430,66)	
Cinsiyet				
Kadın	100	93,3	204,0 (113,83-294,16)	0.338
Erkek	98,4	98,4	306,0 (148,79-463,20)	
Yaş				
≤60	100	95,9	306,0 (196,74-415,25)	**0.011**
>60	97,5	97,5	162,0 (131,71-192,28)	
Mikrovasküler semptom				
Yok	97,1	92,7	162,0 (127,89-196,10)	**0.026**
Var	100	98,1	306,0 (170,51-441,48)	
Splenomegali				
Yok	100	95	306,0 (58,39-553,60)	0.159
Var	97,9	97,9	244,0 (171,88-316,11)	
Post PV-Miyelofibroz				
Yok	98,8	95,6	348,0 (94,63-601,36)	0.851
Var	100	100	244,0 (85,84-402,16)	
Post PV-Lösemi				
Yok	99	96,2	244,0 (162,74-325,25)	0.868
Var	100	100	306,0 (0,00-621,86)	
***Triple* A skoru**				
Düşük risk	100	100	- (-)	
Orta-1 risk	100	94,7	244,0 (118,37-369,62)	**0.011**
Orta-2 risk	100	100	162,0 (130,36-193,63)	
Yüksek risk	90,9	90,9	- (-)	
ELN tromboz riski				
Düşük risk	100	94,6	306,0 (195,76-416,23)	**0.041**
Yüksek risk	98,2	98,2	162,0 (116,18-207,81)	
Tanı öncesi trombotik olay				
Yok	100	96,1	306,0 (181,26-430,74)	0.125
Var	97,5	97,5	146,0 (-)	
Tanı sonrası trombotik olay				
Yok	98,7	95,3	306,0 (178,35-433,64)	0.646
Var	100	100	- (-)	
***JAK2* klon yükü**				
≤%50	100	93,3	- (-)	0.673
>%50	93,3	93,3	- (-)	

Tablo 3. Çeşitli değişkenler ile mortalite üzerine çok değişkenli Cox regresyon analizi (CI: Güvenlik aralığı; ELN: European Leukemia Network; HR: Tehlike oranı).

Değişkenler	HR (%95 CI)	*p* değeri
Yaş		
≤60	Ref.	0.864
>60	1,19 (0,15-8,96)	
Mikrovasküler semptom		
Yok	Ref.	0.277
Var	0,49 (0,14-1,75)	
***Triple* A skoru**		
Düşük risk	Ref.	0.098
Orta-1 risk	6,40 (0,78-52,35)	0.083
Orta-2 risk	11,96 (0,99-143,40)	**0.049**
Yüksek risk	35,51 (2,17-579,32)	**0.012**
ELN tromboz riski		
Düşük risk	Ref.	0.661
Yüksek risk	0,64 (0,09-4,77)	
Tanı öncesi trombotik olay		
Yok	Ref.	0.304
Var	2,09 (0,51-8,60)	

■ Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

SS-11 Referans Numarası: 359

KRONİK MİYELOİD LÖSEMİ HASTALARINDA BOSUTİNİB KULLANIMININ GERÇEK YAŞAM VERİLERİ: ULUSAL ÇOK MERKEZLİ ÇALIŞMA

Serkan Güven[1], Deniz Özmen[2], Yunus Çatma[3], Tuba Güllü Koca[4], Onur Kırkızlar[5], Ömer Şeker[6], Sercan Ünal[7], Seçil Salim[8], Betül Kübra Tüzün[9], Aslı Yüksel Öztürkmen[10], Nergiz Erkut[11], Esra Kiriktir[12], Nesibe Taşer Kanat[13], Püsem Patır[14], Abdülkadir Karışmaz[15], Seval Akpınar[16], Emel Gürkan[17], Nurcan Özçelik Kürkçü[18], Öznur Aydın[19], Gülsüm Çağlıyan[20], Ayfer Gedük[21], Süleyman Arslan[22], Zehra Narlı Özdemir[23], Rafiye Çiftçiler[24], Ayşe Uysal[25], Merve Aydoğan[26], Yıldız İpek[27], Merve Ecem Erdoğan Yön[28], Zeynep Tuğba Karabulut[29], Emel Bostan[30], Sinan Mersin[31], Tarık Onur Tiryaki[32], Vildan Gürsoy[33], İrfan Yavaşoğlu[34], Güchan Alanoğlu[35], Ali Doğan[36], Mehmet Baysal[37], Eren Arslan Davulcu[10], Ayşe Kaya[38], İbrahim Ethem Pınar[39], Abdülkerim Yıldız[40], Gülşah Akyol[13], İnci Alacacıoğlu[6], Mutlu Arat[18], Mesut Ayer[30], Meltem Aylı[12], İlhami Berber[22], Ahmet Muzaffer Demir[5], İbrahim Haznedaroğlu[7], Fehmi Hindilerden[10], Erdal Kurtoğlu[14], Meliha Nalçacı[3], Fahir Özkalemkaş[4], Vildan Özkocaman[4], Güray Saydam[9], Mehmet Sönmez[11], Selami Koçak Toprak[26], Tülin Tuğlular[8], Burhan Turgut[16], Mehmet Turgut[19], Ahmet Emre Eskazan[2]

[1]Çanakkale Mehmet Akif Ersoy Devlet Hastanesi
[2]İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
[3]İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi
[4]Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
[5]Edirne Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi
[6]İzmir Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
[7]Ankara Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
[8]İstanbul Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi
[9]İzmir Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
[10]İstanbul Bakırköy Sadi Konuk Eğitim Ve Araştırma Hastanesi
[11]Trabzon Karadeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi
[12]Ankara Gülhane Eğitim Ve Araştırma Hastanesi
[13]Kayseri Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi
[14]Antalya Eğitim Ve Araştırma Hastanesi
[15]İstanbul Eğitim Ve Araştırma Hastanesi
[16]Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi
[17]Adana Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
[18]İstanbul Florence Nightingale Hastanesi
[19]Samsun Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi
[20]Denizli Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
[21]Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi
[22]Malatya İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi
[23]İzmir Şehir Hastanesi
[24]Konya Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi
[25]Elazığ Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi
[i26]ankara Üniversitesi Tıp Fakü
[i27]istanbul Kartal Eğitim Ve Araştırma Hast
[i28]ankara Bilkent Şehir Hast
[i29]adana Şehir Hast
[i30]istanbul Başakşehir Çam Ve Sakura Şehir Hast
[i31]muğla Sıtkı Kocaman Üniversitesi Tıp Fakü
[i32]istabul Şişli Hamidiye Etfal Eğitim Ve Araştırma Hast
[i33]bursa Şehir Hast
[i34]aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakü
[i35]ısparta Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakü
[i36]van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakü
[i37]bursa Ali Sönmez Onkoloji Hast
[i38]van Eğitim Ve Araştırma Hast
[i39]ısparta Şehir Hast
[i40]çorum Hitit Üniversitesi Tıp Fakü

Giriş: Tirozin kinaz inhibitörlerinin (TKİ) kullanıma girmesiyle Kronik Miyeloid Löseminin (KML) tedavisi dramatik bir şekilde değişmiş olsa da Türkiye'de ilk basamak tedavide başlanan imatinib (IM) sonrası hastaların yaklaşık yarısında IM'ye direnç ve/veya intolerans nedeniyle 2. kuşak TKİ'lere ihtiyaç duyulmaktadır. Bosutinib (BOS) 2. basamak KML tedavisinde ülkemizde kullanılabilmektedir ve birinci basamak tedaviden sonra diğer basamaklarda BOS kullanımına dair ulusal gerçek hayat verileri kısıtlıdır. Bu çok merkezli çalışmanın amacı, birinci basamak sonrasında KML hastalarında BOS tedavisinin etkinliğini ve güvenliğini gerçek yaşam ortamında değerlendirmektir.

Yöntem: Hastaların demografik bilgileri, önceki tedaviler, TKİ yanıtları, toksisiteleri ve takip verilerine ilişkin tüm bilgiler hastaların dosyalarından retrospektif olarak toplanmıştır. Erken moleküler yanıt (EMR), *BCR::ABL*(IS) transkript düzeyinin en 3. ayda %10'un altında olması olarak tanımlanmıştır. Majör moleküler yanıt (MMR) ve derin moleküler yanıt (DMR) sırasıyla *BCR: ABL1*(IS) transkript düzeylerinin %0,1 ve %0,01'in altında olması olarak tanımlanmıştır. *BCR: ABL1*(IS) transkript düzeyinin %0,1-1 arası olması tam sitogenetik yanıt (CCyR) olarak kabul edilmiştir.

Sonuçlar: Kırk merkezden iki yüz seksen üç hasta çalışmaya dahil edildi. Ortanca yaş 58 yıldı (20-86 yıl) ve hastaların %58'i (n=167) erkekti. Tanı sırasında 260 hasta kronik fazda (KML-KP) (%91,3) ve sırasıyla 15 (%5,3) ve 8 (%2,8) hasta akselere ve blastik fazdaydı. BOS tedavisinden önce ortanca takip süresi 45,5 ay (0-288 ay) olup 5 hastaya (%1,8) allojeneik kök hücre uygulanmıştı. Önceki TKİ'lerin medyan sayısı 2 (0-4) olup; BOS sırasıyla 2 (%1), 74 (%26), 98 (%35) ve 109 (%39) hastada birinci, ikinci, üçüncü ve sonraki basamaklarda kullanılmakta idi.

KML-KP hastalarının 123'ü (%47,3) direnç nedeniyle, 108'i (%40,4) önceki TKİ tedavisine intolerans nedeniyle ve 29'u (%11,2) hem intolerans hem de direnç nedeniyle BOS'a geçmiştir. Yüz seksen üç hastada (%64,6), en az bir komorbidite vardı ve en yaygın komorbiditeler hipertansiyon (%39,9), iskemik kalp hastalığı (%29) ve diyabetes mellitus (%23,3) idi. Başlangıçtaki günlük BOS dozu 194 hastada (%68,6) 500 mg, 50 hastada (%17,7) 400 mg, 28 hastada (%9,9) 300 mg, 7 hastada (%2,5) 200 mg ve 4 hastada (%1,4) 100 mg idi.

Ortalama BOS dozu 449.47 mg/gün (100-500mg/gün) ve ortalama BOS tedavisi süresi 17 ay (3-178 ay) olarak saptandı. 281 hastanın %75,6'sı (n=214) en az bir yan etki yaşamış ve en yaygın hematolojik olmayan yan etki 144 hastada (%43,8) gözlenen diyare olmuştur. Bunların 130'unda (%90,3) ve 14'ünde (%9,7) sırasıyla evre 1-2 ve evre 3-4 diyare görülmüştür. Evre 3-4 anemi, nötropeni ve trombositopeni yüzdeleri sırasıyla %7,1 (20/282), %3,2 (9/282) ve %3,2 (9/282) idi. Herhangi bir yan etki nedeniyle 75 hastada (%26,5) doz azaltımı gerekmiştir. 58 hastada (%20,5) BOS tedavisine geçici olarak ara verilmiş ve 92 hastada (%32,5) BOS tedavisi kalıcı olarak kesilmiştir. Kalıcı kesmenin ana nedenleri yan etki gelişimi (%47,8) ve yanıt kaybı ve/veya progresyondur (%39,1) dur. Herhangi bir yan etki insidansı tedavi sıralaması arasında karşılaştırıldığında ikinci sırada alanlarda %70,3 (52/74), üçüncü sırada alanlarda %78,6 (77/98) ve sonraki basamaklarda %77,1 (84/109) olarak saptanmıştır (p=0,420). BOS tedavisine geçişte CCyR, MMR ve DMR yanıt oranları sırasıyla %53,7, %11,7, %15,9 ve %17,7 idi. BOS tedavisi altında, en iyi yanıt oranlarının; CCyR, MMR ve DMR için sırasıyla %4,6, %23 ve %43,1 olduğu ve 63 hastanın (%22,3) yanıtsız olduğu görülmüştür. Optimal yanıt elde edilen hastaların yüzdesi, BOS tedavisi öncesinde elde edilen yanıtlarla kıyaslandığında, BOS ile anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır (p=0.001). EMR oranları 500 mg/gün BOS alan hastalarda günlük dozu <500 mg olanlara göre anlamlı derecede daha yüksektir (%34,2 vs. %64,8, p=0,023).

Sonuç: Ulusal çok merkezli çalışmamız, gerçek hayatta, BOS'un en az bir TKİ tedavisi almış olan KML hastalarında yönetilebilir bir yan etki profili ile etkili bir ikinci kuşak TKİ olduğunu göstermiştir.

Anahtar kelimeler: 1. KML (Kronik Myelositer Lösemi 2. Bosutinib 3. Ulusal Çalışma

■ Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

SS-12 Referans Numarası: 203

PHİLADELPHİA NEGATİF KRONİK MYELOPROLİFERATİF NEOPLAZİLERDE KAROTİS İNTİMA MEDİA KALINLIĞI VE ATEROSKLEROZ RİSK SKORLARININ 10. YIL SONLANIM NOKTALARINI ÖNGÖRDÜRME GÜCÜNÜN DEĞERLENDİRİLMESİ

Elif G Ümit[1], Mehmet Baysal[1], Ahmet Muzaffer Demir[1]

[1]Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bd

Giriş: Philadelphia negatif Kronik Myeloproliferatif Neoplaziler (MPN) JAK-STAT sinyal yolağı ve ilişkili inflamatuvar süreç yanında lökosit-trombosit kompleksleri, nötrofil ekstraselüler tuzakları, inflamatuvar uyarı ile prokoagulan faktörlerin artışı ve özellikle de endotelde klonal hematopoez mutasyonları sayesinde daha hızlı ve daha erken aterosklerozun ve trombozların görüldüğü bir tablodur. Toplum genelinde sıklığı giderek artan ateroskleroz ve sonlanım noktalarını öngörmek ve buna yönelik koruyucu önlemler almak amacı ile çeşitli risk skorları geliştirilmiştir. 2013 yılındaki ön çalışmamızda yeni tanı almış JAK2V617F mutasyonu bulunan polistemia vera (PV) ve esansiyel trombositoz (ET) tanılı hastalarda karotis intima

media kalınlığı (IMK) ölçümü yapmış ve 2014 yılındaki Ulusal Hematoloji Kongresinde poster olarak sunmuştuk. Bu çalışmamızdaki amaç, bu değerlendirmeden sonraki 10 yıl içerisinde hastaların yaşadığı sonlanım noktalarının değerlendirilmesi ve gerek IMK ölçümünün, gerek ise de o tarihte yapılan aterosklerotik risk skorunun (ASCVD2013 skoru) öngörme gücünü değerlendirilmesidir.

Metod: 80 JAK2V617F pozitif ve bir yıl içerisinde tanı konulmuş PV ve ET hastaları 2013 yılında çalışmaya alınmış ve o tarihte yaş cinsiyet sistolik ve diyastolik kan basıncı, total kolesterol, yüksek ve düşük dansite kolesterol düzeyler, diyabet varlığı, sigara kullanımı, antihipertansif, statin ya da aspirin kullanımını içeren kardiyovasküler hastalık risk skoru ASCVD 2013 uygulanmıştı. Bu verilere ek olarak 10. yıl olan 2024 yılında aynı hastalara ulaşılarak myokard infarktüsü, iskemik inme ve periferik arter hastalığı gibi kardiyovasküler hastalık sonlanım noktalarının varlığı değerlendirildi ve ilk değerlendirmenin etkililiği ele alındı.

Sonuçlar: Hastalarımızın 34'ü erkek (%42,5) ve 46'sı kadındı (%57,5). Tanı anındaki ortalama yaş 58,88 yıl (41-75 yıl), kadınlarda ortalama yaş 60,13 yıl (41-75 yıl) ve erkeklerde ortalama yaş 57,18 yıl (41-73 yıl) idi. Ortalama ASCVD 2013 Skoru 9,61 (1-38,4) idi. Daha iyi yorumlanabilmesi için kategorilere ayrıldığında, 29 hasta (%36,3) düşük riskli (skor <%5), 11 hasta (%13,8) sınırda riskli (skor %5 ve %7,5'e kadar), 32 hasta (%40) orta riskli (skor %7,5-%20) ve 8 hasta (%10) yüksek riskli (skor ≥%20) idi. Hesaplanan ortalama karotis İMT'nin ortalama değeri 0,6853 mm idi. Cinsiyet ve kalınlık değerlerini yorumlamak için kullanılan persentillere bakıldığında, kadınlarda 29 hasta (%63) 75. persentilde, erkeklerde ise 17 hasta (%50) 75. persentilde gözlendi. Beklendiği gibi, IMT ASCVD ile önemli ölçüde ilişkiliydi, orta riskli hastaların çoğunun ölçümleri cinsiyet ve yaşlarına göre 75. persentildeydi. (p=0,000) 41 hastada CV olayı vardı (%51,2). Bu hastalar arasında 33'ünde miyokard enfarktüsü, 6'sında inme ve 2 hastada periferik arter hastalığı vardı. 25 hastanın 10 yıl içerisinde öldüğü tespit edildi (31,3%). Ölüm nedeni olarak 17 hastanın CV nedenler ile öldüğü tespit edildi. Yaş, CV sonuçları için açık bir risk faktörüydü. CV olayı geçiren hastaların ortalama yaşı 63,05 yıl (SD 7,962) ve CV olayı geçirmeyen hastaların ortalama yaşı 54,49 yıl (SD 10,595) idi (p=0,000). Cinsiyet, beklendiği gibi CV sonuçlarıyla ilişkili değildi (p=0,848). MPN durumu açısından hastalık alt grubunun ilişkili olduğu görüldü. CV olayı geçiren hastalar arasında 29'unda PV, 12'sinde ise ET vardı (p=0,0037). Hastalığın MF veya lösemiye dönüşmesi veya hızlanması CV sonuçlarıyla ilişkili değildi (p=0,113). Tanı anında lökositoz, CV sonuçlarıyla ilişkili değildi ve kemik iliği fibrozunun varlığı veya şiddeti de ilişkili değildi (sırasıyla p değerleri 0,059 ve 0,071). ASVCD 2013 risk hesaplaması, CV olayı geçirmeyen hastalarda ortalama risk skorunun 7,1667 (SD 6,712) olduğunu, CV olayı geçiren hastalarda ise 11,9341 (SD 7,866) olduğunu gösterdi (p=0,005). CV olayı geçirmeyen hastalarda CIMT ortalama değeri 0,6072 cm (SD 0,1026) iken CV olayı geçiren hastalarda 0,7595 cm (SD 0,1126) idi (p=0,000). Bu CIMT ölçümleri popülasyon yüzdeliklerine göre gruplandırıldığında, CV olayı geçiren 41 hastanın 36'sının ölçümleri 75. yüzdelikte idi (p=0,000). ASCVD ve IMT değerlendirmelerinin sonuçlar açısından kombinasyonuna bakıldığında, orta ASCVD riski olan ve 75. persentil IMT'ye sahip 20 hastada CVD sonucu istatistiksel olarak anlamlı bulundu (0,000).

Sonuç: Ateroskleroz normal topluma göre MPN'lerde daha erken ve daha sık görülmektedir. Tanı anında yapılan risk değerlendirmelerinin 10 yıllık riski azaltmaya yönelik etkisi bulunabileceği düşüncesindeyiz.

Anahtar kelimeler: Myeloproliferatif Neoplaziler, Ateroskleroz, Karotis intima media kalınlığı

Kaynaklar

1. Krecak I, Lucijanic M, Verstovsek S. Advances in risk stratification and treatment of polycythemia vera and essential thrombocytopenia. Curr Hematol Malig Rep 2022;17(5):155-169
2. Misaka T, Yusuke K, Yokokawa T. Et al. Clonal hematopoiesis and cardiovascular diseases: role of JAK2V617F Jour Card 81 (2023) 3-9
3. Jaiswal S , Natarajan P , Silver AJ , Gibson CJ , Bick AG , Shvartz E , et al. Clonal hematopoiesis and risk of atherosclerotic cardiovascular disease. N Engl J Med 2017;377:111–21 .
4. Izzi B, Fuster JJ. Clonal Hematopoiesis and Cardiovascular Risk: Atherosclerosis, Thrombosis, and beyond. Hamostaseologie. 2024 Feb;44(1):13-20.
5. 8. Diz-Küçükkaya R, İyigün T, Albayrak Ö, Eker C, Günel T. JAK-2 V617F Mutation in Endothelial Cells of Patients with Atherosclerotic Carotid Disease. Turk J Haematol. 2024 May 27.

■ Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

SS-13 Referans Numarası: 143

GÜNCEL KLAVUZLAR EŞLİĞİNDE KLİNİKTE MASTOSİTOZ: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Merve Aydoğan[1], Güldane Cengiz Seval[1], Meltem Kurt Yüksel[1], Pervin Topçuoğlu[1], Önder Arslan[1], Muhit Özcan[1], Taner Demirer[1], Selami Koçak Toprak[1]

[1]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı

Giriş: Mastositoz, genellikle KIT D816V mutasyonunun neden olduğu, mast hücresinin nadir bir klonal hastalığıdır. Çocuklarda cilt tutulumu daha sık görülürken, erişkinlerde sistemik tutulum daha sıktır. Nadir görülmesi nedeniyle klinik deneyim azdır. Hekimlerde tanı, takip ve tedavi aşamasında endişeler oluşturabilir. Ayrıca hastalığın non hematolojik bileşenleri olduğu için farkındalık ve multidisipliner yaklaşım gerektirir. Güncel klavuzlara göre merkezimizde takip ettiğimiz mastositoz tanılı hastalar sunulacaktır.

Yöntem: Ocak 2019 ile Ağustos 2024 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı' na başvurmuş mastositoz tanılı hastalar dahil edildi. Demografik bilgileri, hastalık durumları, patoloji, genetik ve laboratuar sonuçları retrospektif olarak veri tabanından kaydedildi.

Bulgular: Hastaların özellikleri: Merkezimize mevcut tarihler arasında 16 mastositoz tanılı hasta başvurdu. Hastaların 8'si (%50) kadın, 8 'i (%50) erkekti. Ortanca yaş 45 yıl (dağılım: 21-68 yıl), ortalama takip süresi 67,7 aydı. Hastaların %81,2 dermatoloji polikliniğine cilt döküntüsü nedeniyle, bir hasta romatoloji polikliniğine malar rash, bir hasta da immünoloji-allerji polikliniğine venom allerjisi nedeniyle ilk başvurularını yapmış ve sonrasında bu kliniklerden hematolojiye yönlendirilmişti. Sadece bir hastanın eozinofil yüksekliği nedeniyle ilk başvurusu hematoloji polikliniğine doğrudan olmuştu. Hastaların %87,5'inde tanı da cilt tutulumu vardı. Alerjik rinit, venom alerjisi, astım, kronik eozinofilik lösemi, ishal ve depresif duygu durumu ise hastalarda eşlik eden diğer bulgulardı.

Genetik özellikler: Tanıda 2 hastada c-KİT D816V mutasyonu saptandı. Bir hastada c-KİT geni ekzon 17. bölgesinde G816V heterozigot mutasyon, bir hastada c-KİT geni ekzon 10. bölgesinde M541L mutasyonu (VAF: %51) ve bir hastada FIPILI/PDGFR-a füzyon geni ve aynı zamanda SH2B3 geni 2. ekzon bölgesinde transkript varyantında (VAF: %50) mutasyon saptandı.

Güncel klavuzlara göre mastositoz sınıflaması: Hastalardan 4 tanesine "kutanöz mastositoz" tanısı konmuş olup hastalık sadece deride lokalize idi. Hepsinde serum triptaz düzeyi 20 ng/mL den düşüktü ve kemik iliğinde mast hücre infiltrasyonu saptanmamıştı. 9 hastanın kemik iliğinde tutulum olup, "indolent sistemik mastositoz (SM)" tanısı konmuştu ve hastaların hepsinde eşlik eden cilt tutulumu vardı. Bu hastaların 5'inin serum triptaz düzeyi 20 ng/mL den yüksekti. Bir hastaya "smoldering SM" tanısı kondu. Hastanın kemik iliğinde mast hücre infiltrasyonu %50, serum triptaz düzeyi 191 ng/mL, c-KİT G816V mutasyonu pozitif ve organomegalisi vardı. Bir hastada ise eşlik eden kronik eozinofilik lösemi olup "hematolojik neoplazi ilişkili SM (AHN-SM)" tanısı aldı. Hastada FIPILI/PDGFR-a füzyon geni vardı ve serum triptaz düzeyi 23,9 ng/mL idi. Sadece bir hastaya "kemik iliği mastositozu" tanısı kondu. Hastada kemik iliği tutulumu olup, cilt tutulumu ya da extramedüller mast hücre infiltrasyonu yoktu.

Mastositoz tedavisi: Hastaların %81,2'si hayatlarının bir döneminde topikal, lokal ya da sistemik antihistaminik tedavi almıştı. İki hasta imatinib kullandı. Bir hasta omalizumab ve bir hasta immünoterapi ile izlendi. Üç hasta ise tedavisiz takip edilmektedir.

Sonuç: Nadir olmaları ve hematolojik bir bulgu olmadan çeşitli şekillerde ortaya çıkmaları nedeniyle farkındalığın artırılması gerekmektedir. Kemik iliği ve diğer doku biyopsi örneklerini inceleme konusunda deneyimli bir hematopatolog ve multidisipliner yaklaşım açısından deneyimli bir dermatolog, gastroenterolog, immünolog, alerji ve göğüs uzman hekimleri ile beraber bu hastalar değerlendirilmeli, takip ve tedavi edilmelidir.

Anahtar kelimeler: mast hücre, mastositoz

Kaynaklar

1. Arber, D.A., et al., International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. Blood, 2022. 140(11): p. 1200-1228.
2. Khoury, J.D., et al., The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. Leukemia, 2022. 36(7): p. 1703-1719.
3. Akin, C., How to evaluate the patient with a suspected mast cell disorder and how/when to manage symptoms. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2022. 2022(1): p. 55-63.

Tablo 1: Hastaların özellikleri

Total	N:16 (%)
Cinsiyet	
Erkek	8 (50)
Kadın	8 (50)
Tanı yaşı, yıl (ortanca)(min-maks)	39,5 (17-63)
Şu anki yaşı, yıl (ortanca)(min-maks)	45 (21-68)
Takip süresi, ay (ortalama)	67,7
Tanı	
Kutanöz Mastositoz	**4 (25)**
Sistemik Mastositoz (SM)	**12 (75)**
-İndolent SM	9 (75)
-Smoldering SM	1 (8,3)
-Kemik İliği Mastositozu	1(8,3)
-Hematolojik neoplazi ilişkili-SM	1(8,3)
Bulgular	
Cilt tutulumu	14 (87,5)
Kemik iliği tutulumu	12 (75)
Eozinofili	1(6,2)
Organomegali	4 (25)
Osteoporoz/Osteopeni	5 (31,2)
Eşlik eden deri dışı hastalıklar	
Kronik eozinofilik lösemi	1 (6,2)
Alerjik rinit	1 (6,2)
Venom alerjisi	1 (6,2)
Astım	1 (6,2)
İshal	1 (6,2)
Depresyon	2 (12,5)
Triptaz seviyesi (ng/ml)	
≤ 20	8 (50)
>20	8 (50)
Sistemik Tedaviler	
Antihistaminik	13 (81,2)
Montelukast	2 (12,5)
İmatinib	2 (12,5)
Omalizumab	1 (6,2(
İmmunoterapi	1 (6,2)
Genetik mutasyon	
c-KİT D816V	2 (12,5)
c-KİT G816V	1 (6,2)
c-KİT M541L	1 (6,2)
FIPIL1/PDGFR-a	1 (6,2)

■ Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

SS-14 Referans Numarası: 370

HİPEREOZİNOFİLİK SENDROM ALT TİPLERİNDE TANI VE TEDAVİ: RETROSPEKTİF TEK MERKEZLİ ÇALIŞMA

Melis Bektaş[1], Aslı Çiftçi[2], Selami Koçak Toprak[1], Meltem Kurt Yüksel[1], Pervin Topçuoğlu[1], Muhit Özcan[1], Önder Arslan[1], Taner Demirer[1], Güldane Cengiz Seval[1]

[1]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı
[2]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Bilim Dalı

Giriş: Hipereozinofili (HE), farklı patofizyolojik yollara sahip çeşitli (inflamatuar, alerjik, enfeksiyöz veya neoplastik) hastalıklarda rapor edilen, >350/µL kalıcı yüksek eozinofil sayısıyla birlikte heterojen bir durumdur. Organ hasarı ile birlikte olan tipi Hipereozinofilik sendromdur (HES). Miyeloid ve lenfoid iki farklı tipi vardır. En az bir ay arayla alınmış iki ayrı çevre kanı örneğine eozinofil sayısı >1500/µL olması ve patolojik olarak gösterilmiş doku hasarı HES tanısı koydurur. Tanıda öncelikle sekonder nedenler dışlanmalı ve ardından HES tanısına yönelik histopatolojik, immünfenotipik ve genetik testler istenmelidir. En önemli morbidite ve mortalite sebebi kardiyak tutulumdur. Tedavide tirozin kinaz inhibitörleri özellikle PDGFRα/β veya FGFR-1 saptanan hastalarda etkili olurken, idiopatik HES tedavisinde steroid ve hidroksiüre ilk tedavi seçenekleridir.

Amaç: Kliniğimizde son 10 yılda tanı alan Hipereozinofili (HE) tanılı hastaların retrospektif incelenmesi

Materyal-Metod: Kasım 2012- Nisan 2023 tarihleri arasında 47 hasta tespit edildi. Tanılarına göre hastalar İdiopatik HES (IHES), Lenfositik tip HE (L-HES), Kronik eozinofilik lösemi (KEL) olarak ayrıldı. Yaş, cinsiyet, hemogram parametreleri, organ tutulum yeri ve sayısı, IgE düzeyi, B12 düzeyi, organomegali, akım sitometride eozinofili yüzdesi, Kemik iliği (Kİ) eozinofili yüzdesi, LGL yüzdesi, klonalitesi, eozinofili süresi, verilen tedaviler incelendi.

Bulgular: Yaşları 12-85 arasında, ortanca yaş 50, 41'inde idiopatik HES, 3'ü L-HES ve 3'ünde KEL vardı. 31'i erkek, 16'sı kadındı. 8 hasta imatinib, 35'i steroid,7'si hidroksiüre,6'sı IFN-α kullanmıştı. Hidroksiüre kullananların hepsi, steroid alanların %88'i, imatinib alanların %62.5'i, IFN-α alanların %83.3'ü IHES tanılıydı. Yaş arttıkça hidroksiüre ve IFN-α kullanımının azaldığı ve steroid kullanımının arttığı tespit edildi ancak istatistiksel anlam bulunmadı. 12 hastada splenomegali vardı. Organ tutulumu Cilt (27), GİS (6), Akciğer (11), Kİ (37),kardiyak (4) hastada vardı. 26 hastada birden fazla organ tutulumu tespit edildi. Ölen 2 hasta vardı. Kardiyak tutulum olanlarda ölen yoktu. Kİ eozinofil yüzdesi ortalama 16.2(±14.7), akım sitometri eozinofil yüzdesi ortalama 19.75(±17), LGL yüzdesi ortalama 7.8(±9)'du. IgE 10.229(±17.717 IU/ml) ve B12 düzeyi 1873(±1871 pg/ml) KEL hastalarında daha yüksekti ve B12 düzeyi yüksekliği istatistiksel anlamlı bulundu. (sırayla p=0.054, p=0.033) Eozinofil sayısı L-HES daha yüksekti fakat anlamlı bir ilişki bulunmadı (medyan 8.1 x 10^9/L, p>0.05) Eozinofili süresi tümünde medyan 45.9 ay bulundu. Medyan eozinofili süreleri ilaçlara göre İmatinib (69.2ay), steroid (36.9ay), hidroksiüre (59.4ay), IFN-α(45 ay) tespit edildi. İstatistiksel olarak anlamlı değildi. Takip süresi medyan IFN-α (82.7 ay) kullananlarda kullanmayanlara göre anlamlı şekilde daha yüksekti. (p=0.031) Diğerleri Hidroksiüre (67.8 ay), steroid (30.8 ay), imatinib (46.3 ay)'dı. Yaş arttıkça hidroksiüre kullanımının azaldığı tespit edildi. (p=0.033) PDGFRα/β tespit edilen 3 hasta vardı. Bunlardan 2'si öldü sağ kalımı en fazla olan medyan 32.8 aydı. Toplam sağ kalım süreleri mutasyon olmayanlara göre (1 yıllık OS %94) oldukça kısaydı fakat istatistiksel anlamlı değildi.

Tartışma: HES ve alt tiplerini birbirinden ayırt etmek oldukça zordur özellikle bu konuda gelişmiş moleküler ve sitogenetik laboratuvarlara ihtiyaç vardır. Günümüzde IHES, M-HES, L-HES, CEL-NOS adlı kavramlar vardır. CEL-NOS PDGFR, FGFR-1 mutasyonlarının olmadığı klonal bir grubu değerlendirmektedir. Bizim çalışmamızda bu gruba rastlanmadı. Kardiyak tutulum literatürle uyumlu olarak <%10 hastada gözlendi. Splenomegali olan hastaların 1/3'ü M-HES ve L-HES grubundaydı. Eozinofili süresi steroid kullanımı ile en kısa fakat IFN-α ile sağkalım daha yüksekti.

Sonuç: HES alt tiplerinin doğru tespiti ve uygun tedavi seçimi organ tutulum sayısını azaltarak sağ kalımı uzatabilir.

Anahtar kelimeler: Hipereozinofilik sendrom

Kaynaklar

Hwee J et al.Hypereosinophilic syndrome in Europe: Retrospective study of treatment patterns, clinical manifestations, and healthcare resource utilization. Ann Allergy Asthma Immunol. 2023 Jun;130(6):768-775.

Tablo 1. Hipereozinofilik sendrom(HES) alt tipleri demografik özellikler

Hastaların Demografik özellikleri	*N=47*
Yaş (medyan-aralık)	50 (17-85)
Cinsiyet (E/K) N %	31 (%66)/ 16 (%34)
HES alt tipleri	
İdiopatik HES	41 (%87.2)
Lenfositik tip HES	3 (%6.4)
Kronik Eozinofilik Lösemi	3 (%6.4)
Eozinofili organ tutulumları n (%)	
Cilt	27 (%57.4)
GİS	6 (%12.8)
AC	13 (%27.7)
Kİ	37 (%78.7)
Laboratuvar Bulguları (medyan-aralık)	
WBC K/µl	10.6 (5.5-26)
NE K/µl	4.9 (2.2-10.4)
LYM K/µl	2 (0.7-4.1)
MONO K/µl	0.6 (0.2-1.37)
EOZ K/µl	2.4 (0.3-13.3)
BAZO K/µl	0.5 (0-0.2)
CRP mg/dl	6 (0-196)
IgE IU/ml	155 (0-30687)
B12 pg/ml	366.5 (93-4000)
Kemik iliği Eozinofili yüzdesi (medyan- aralık)	
İdiopatik HES	13 (0-52)
Lenfositik tip HES	10 (10-48)
Kronik Eozinofilik Lösemi	26 (0-30)

Tablo 2. Hipereozinofilik sendrom(HES) alt tipleri tanı ve tedavileri

Kemik iliği akış sitometri LGL yüzdesi medyan(%)	Aralık
İdiopatik HES	5 (0-27)
Lenfositik tip HES	0 (0-16)
Kronik Eozinofilik Lösemi	10 (0-32)
Eozinofili süresi medyan-aralık (ay)	
İdiopatik HES	36.97 (1.87-213.6)
Lenfositik tip HES	85.4 (2.77-107)
Kronik Eozinofilik Lösemi	45.9 (3.1-116.8)
Verilen Tedaviler n(%)	N (%)
Steroid	35 (74.5)
İmatinib	8 (17)
Peg IFN-alfa	6 (12.8)
Hidroksiüre	7 (14.9)
Hepatosplenomegali n (%)	
İdiopatik HES	8 (66.7)
Lenfositik tip HES	3 (25)
Kronik Eozinofilik Lösemi	1 (8.3)
Organ tutulumuna göre OS medyan süre-aralık	***(ay)***
Cilt	32.8 (2.8-129)
GİS	74.7 (1.5-98)
AC	67.8 (2.8-108.5)
Ölen hasta sayısı n(%)	2 (%4.2)
Tüm hastalar 1 yıllık medyan sağ kalım	%93

Yüksek sitogenetik risk, idame kullanımı ve ISS evresi dikkate alınarak yapılan çok değişkenli analizde indüksiyonda VRD kullanımı ile sadece VCD indüksiyonu arasında anlamlı sağkalım farkı görülmedi (p>0.05). Çok değişkenli analizde ISS evre 2 ve 3 hastalık, yüksek riskli sitogenetik varlığı, idame tedavi kullanımı OS ile anlamlı olarak ilişkili bulundu (sırasıyla p:0.033; p:0.005; p:0.003 ve p:0.045); yüksek riskli sitogenetik PFS ile anlamlı olarak ilikili bulundu (p:0.011). Olgularda post transplant 100. gün PET'in en az kısmi regrese olması, tek ve çok değişkenli analizde sağkalım ile ilişkili bulundu (p<0.05) (Tablo 3). Tüm olgularda sağkalımı en iyi ayrıştıran evreleme sistemi R2-ISS idi. Haftalık bortezomib kullanımı, haftada iki kez bortezomib kullanımına göre; daha düşük nöropati oranı (%9,6'ya karşılık %34,5) sağladı (p<0.05), bunun yanında daha düşük yanıt oranları ve sağkalıma neden olmadı (p>0.05).

Sonuç: Çalışmamızda VRD rejimi; daha iyi yanıt oranları, tek değişkenli analizde daha iyi OS ile ilişkiliydi. Çok değişkenli analizde, idame tedavi ve sitogenetik risk yanında indüksiyonda VRD kullanımı sağkalım farkı oluşturmadı. İki rejim benzer yan etki profiline sahipti. Haftalık bortezomib kullanımı sağkalımı ve indüksiyon tedavi yanıtını olumsuz etkilemeden daha düşük nöropati oranları sağladı.

Anahtar kelimeler: Multipl Myelom, VCD, VRD, Otolog Kök Hücre Nakli

Kaynaklar

1. Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E, Mateos M V., Zweegman S, Cook G, vd. Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. Annals of Oncology [Internet]. 2021 [a.yer 11 Nisan 2024];32:309-22. Geliş tarihi gönderen: http://www.annalsofoncology.org/article/S0923753420431692/fulltext
2. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2022 update on diagnosis, risk stratification, and management. Am J Hematol. 2022;97:1086-107.
3. Nørgaard JN, Moore KLF, Slørdahl TS, Vik A, Tvedt THA, Schjesvold F. VRD versus VCD as induction therapy before autologous stem cell transplantation in multiple myeloma: a nationwide population-based study. Blood Cancer J [Internet]. 2024;14:60. Geliş tarihi gönderen: https://www.nature.com/articles/s41408-024-01047-1
4. Uttervall K, Borg Bruchfeld J, Gran C, Wålinder G, Månsson R, Lund J, vd. Upfront bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone compared to bortezomib, cyclophosphamide, and dexamethasone in multiple myeloma. Eur J Haematol. 2019;103:247-54.
5. Sidana S, Kumar S, Fraser R, Estrada-Merly N, Giralt S, Agrawal V, vd. Impact of Induction Therapy with VRD versus VCD on Outcomes in Patients with Multiple Myeloma in Partial Response or Better Undergoing Upfront Autologous Stem Cell Transplantation. Transplant Cell Ther. 2022;28:83.e1-83.e9.

Tablo 1. Olguların indüksiyon tedavi gruplarına göre özellikleri.

Bazal Özellikler		Tüm hastalar (n=133)	VCD[a] (n=73, %54,9)	VRD[b] (n=20, %15)	VCD + VRD[c] (n=40 %30,1)	p
Tanı yaşı*		56,42±8,8 57	57,6 ±8 59	55±8,7 56	55 ±10 57	.321[k]
Cinsiyet	*Kadın*	57 (%42,9)	35 (%47,9)	9 (%45)	13 (%32,5)	.278[x]
	Erkek	76 (%57,1)	38 (%52,1)	11 (%55)	27 (%67,5)	
Tanıdan itibaren takip süresi (ay)*		43,7±26,4 37,5	51,2±24,2 46,1	13,6±6,8 [ac] 13,3	43,6±26,5 36,2	**<0.001[k]**
OKHN'de yaş ≥ 65		26 (%19,5)	14 (%19,2)	3 (%15)	9 (%22,5)	.893[x]
ISS (n:133)	*ISS 1*	45 (%33,8)	21 (%28,8)	13 (%65) [ac]	11 (%27,5)	**.026[x]**
	ISS 2	47 (%35,3)	26 (%35,6)	5 (%25)	16 (%40)	
	ISS 3	41 (%30,8)	26 (%35,6)	2 (%10)	13 (%32,5)	
R-ISS[1] (n:127)	*R-ISS 1*	30 (%23,6)	14 (%20,6)	7 (%36,8)	9 (%22,5)	.254[x]
	R-ISS 2	78 (%61,4)	40 (%58,8)	11 (%57,9)	27 (%67,5)	
	R-ISS 3	19 (%15)	14 (%20,6)	1 (%5,3)	4 (%10)	
R2-ISS evresi[1] (n:112)	*I-Düşük*	27 (%24,1)	13 (%22,4)	6 (%35,3)	8 (%21,6)	.677[x]
	II-Düşük-orta	35 (%31,3)	19 (%32,8)	6 (%35,3)	10 (%27,0)	
	III-Orta-yüksek	43 (%38,4)	21 (%36,2)	5 (%29,4)	17 (%45,9)	
	IV-Yüksek	7 (%6,3)	5 (%8,6)	0 (%0,0)	2 (%5,4)	
Sitogenetik risk[1] (n:112)	*Standart risk*	67 (%59,8)	38 (%65,5)	9 (%52,9)	20 (%54,1)	.443[x]
	Yüksek risk	45 (%40,2)	20 (%34,5)	8 (%47,1)	17 (%45,9)	
VCD/VRD dışı ek rejim	*Yok*	109 (%82)	62 (%84,9)	19 (%95)	28 (%70)	***.037[x]***
	Var	24 (%18)	11 (%15,1)	1 (%5)	12 (%30)[b]	
İdame tedavi (n=124)	*Verilmeyen*	51 (%41,1)	43 (%58,9)	1 (%9,1)	7 (%17,5)	***<.001[x]***
	Verilen	73 (%58,9)	30 (%41,1)[bc]	10 (%90,9)	33 (%82,5)	

" * " işareti bulunan parametreler ortalama ± standart sapma, ortanca olarak ifade edilmiştir. Diğer parametreler sayı (sütun yüzdesi) olarak ifade edilmiştir.
[1]21 hastanın sitogenetik sonucu bulunmadığı için R2-ISS evresi ve sitogenetik riski belirlenememiştir. R-ISS evrelemesinde sitogenetik sonucu olmayan ancak evresi belirlenebilen 15 hastanın evrelemesi yapılmıştır. [k]:Kruskal-Wallis testi. [x]:Ki-kare testi.
[a]:VCD grubu ile fark p <0.05. [b]:VRD grubu ile fark p <0.05. [c]:VCD+VRD grubu ile fark p <0.05.

Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

SS-15 Referans Numarası: 46

OTOLOG KÖK HÜCRE NAKİL ADAYI OLAN MULTİPL MYELOM TANILI HASTALARIN İNDÜKSİYON TEDAVİLERİNDE BORTEZOMİB TEMELLİ İKİ PROTOKOLÜN (VCD VE VRD) TEDAVİ YANITLARI VE SAĞKALIM ÜZERİNE ETKİLERİ

Adnan Nuri Güzel[1], Buğse Güleç Zengin[2], Melis Dila Özer Çerme[2], Eda Nuhoğlu Kantarcı[2], Tuba Özkan Tekin[2], Damla Ortaboz[2], Deniz Özmen İbiş[2], Tuğrul Elverdi[2], Ahmet Emre Eşkazan[2], Muhlis Cem Ar[2], Zafer Başlar[2], Ayşe Salihoğlu[2]

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

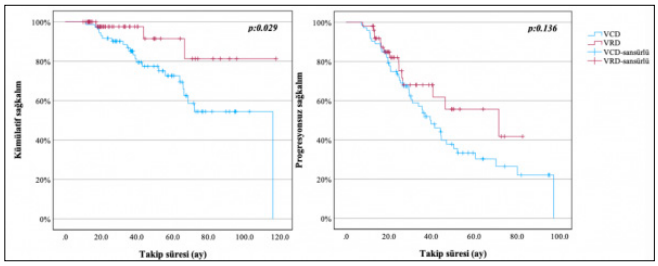
Amaç: Multipl myelom (MM) tanılı otolog kök hücre nakline (OKHN) uygun hastalarda indüksiyon rejimi olarak kılavuzlarda bortezomib, lenalidomid, deksametazon kombinasyon tedavisi (VRD) ön plana çıkmakta; bortezomib, siklofosfamid, deksametazon (VCD) kombinasyonu ise VRD kullanılamadığında tercih edilebilir olarak belirtilmektedir [1,2]. Bu iki rejimi karşılaştıran çalışmalarda VRD ile yanıt ve sağkalımı daha yüksek bildiren çalışmalar yanında fark olmadığını bildiren çalışmalar da mevcuttur [3–5]. Bu çalışmada OKHN'ye uygun yeni tanı MM hastalarında VCD ve VRD rejimlerinin yanıt, sağkalım ve yan etkiler açısından gerçek yaşam verileri ile karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Ocak 2015–Ekim 2023 arasında kliniğimize başvuran MM tanılı, OKHN için uygun, tedavisine VCD veya VRD ile başlanmış, daha önce MM için tedavi veya OKHN uygulanmamış 133 hastanın verileri geriye dönük olarak incelendi. Olguların demografik, laboratuvar, görüntüleme ve patoloji sonuçları, ölüm/progresyon/son takip tarihleri, tedavi yanıtları, olgularda izlenen yan etkiler kaydedildi.

Bulgular: Yüz otuz üç olguda; VCD almış 73, VRD almış 20 ve VCD sonrası VRD almış 40 olgu saptandı. VCD sonrası VRD almış olgular ayrı bir grup (VCD+VRD) olarak değerlendirilerek olgular 3 grup altında incelendi. Bazal özellikler olgu grupları arasında büyük oranda benzerdi. VRD grubunda diğer iki gruba göre; takip süresi anlamlı olarak daha kısa, ISS evre 1 oranı daha yüksekti, ancak R-ISS, R2-ISS evreleri, sitogenetik risk olarak gruplar arasında benzer dağılım söz konusu idi (Tablo 1). Gruplar arasında kısmi yanıt (PR) ve üstü yanıt oranı VRD grubunda VCD grubuna göre interim (%100'e karşılık %82,5) ve tedavi sonu (%97'ye karşılık %82) yanıtlarda daha yüksekti (p<0.05). Pretransplant ve post transplant 100. gün çok iyi kısmi yanıt ve üzeri yanıt oranı, VCD veya VRD dışı ek tedavi uygulanan olgular dışlandığında ve dahil edildiğinde (intention-to-treat analizi), VRD grubunda diğer iki gruba göre daha yüksekti ancak istatistiksel fark görülmedi (p>0.05) (Tablo 2). Otolog kök hücre nakli öncesi toplanan kök hücre sayısı, pleriksafor kullanımı yetersiz mobilizasyon açısından gruplar araasında anlamlı fark saptanmadı (p>0.05). Tüm olgular arasında indüksiyon tedavisinde VRD kullanımı, sadece VCD ile indüksiyona göre daha iyi genel sağkalım (OS) ile ilişkiliydi (p:0.029), progresyonsuz sağkalımda (PFS) anlamlı fark saptanmadı (p:0.136) (Şekil 1). Sadece idame tedavi alanlar arasında indüksiyonda VRD kullanımı ile anlamlı OS ve PFS farkı oluşmadı (p>0.05). Tedavi grupları arasında yan etkiler açısından fark saptanmadı.

Tablo 2. Tedavi sonu, pretransplant ve post transplant yanıtlar.

Tedavi sonu yanıtlar (VCD ve VRD rejimleri ile, rejim değişikliği öncesi elde edilen yanıtlar) (1 kurs VCD sonrası VRD'ye geçenler VRD grubu ile beraber değerlendirilmiştir.)					
	Tüm hastalar n=133	VCD n=100		VRD n=33	p^x
≥*VGPR*	82 (%61,7)	57 (%57)		25 (%75,8)	*.055*
≥*PR*	114 (%85,7)	82 (%82)		32 (%97,0)	***.033***
Ek tedavi verilen 24 olgu dışlandığında					
Pretransplant yanıt	**Tüm hastalar**	**VCD**	**VCD + VRD**	**VRD**	p^x
	n=109	**n=62**	**n=28**	**n=19**	
≥*VGPR*	92 (%84,4)	52 (%83,9)	23 (%82,1)	17 (%89,5)	*.781*
≥*PR*	109 (%100,0)	62 (%100,0)	28 (%100,0)	19 (%100,0)	-
Post transplant 100. gün yanıt	**n=101**	**n=62**	**n=28**	**n=11**	
≥*VGPR*	87 (%86,1)	55 (%88,7)	22 (%78,6)	10 (%90,9)	*.388*
≥*PR*	89 (%88,1)	57 (%91,9)	22 (%78,6)	10 (%90,9)	*.184*
Ek tedavi verilen 24 olgu dahil edildiğinde (Intention-to-treat analizi)					
Pretransplant ≥*VGPR* (n=133)	106 (%79,7)	60 (%82,2)	18 (%90,0)	28 (%70,0)	*.141*^{x}
Posttransplant 100. gün ≥*VGPR* (n=124)	104 (%83,9)	63 (%86,3)	10 (%90,9)	31 (%77,5)	*.383*^{x}



Şekil 1. En az 1 kurs VRD almış tüm olgular VRD grubu olarak değerlendirildiğinde OS ve PFS dağılımı.

Tablo 3. Tüm olgularda sağkalımı etkileyen faktörler ile oluşturulan çok değişkenli Cox regresyon analizi.

Çok değişkenli Cox regresyon analiz sonuçları		PFS			OS		
		HR	%95 CI	P	HR	%95 CI	P
OKHN'de yaş ≥ 65		1,015	0,456-2,258	.970	0,958	0,24-3,818	.951
Cinsiyet	Erkek	1,283	0,668-2,463	.455	0,404	0,131-1,244	.114
ISS	ISS-1 ISS-2 ISS-3	 1,369 1,905	 0,603-3,104 0,889-4,084	 .453 .098	 8,341 9,699	 1,193-58,308 1,97-47,758	 **.033** **.005**
Yüksek riskli sitogenetik		2,270	1,204-4,278	**.011**	8,385	2,05-34,286	**.003**
İndüksiyon	VRD kullanımı Sadece VCD	1,199	0,547-2,627	.650	2,346	0,59-9,328	.226
İdame tedavi kullanımı		0,753	0,372-1,527	.432	0,294	0,089-0,971	**.045**
Yanıt kriterleri ayrı olarak modelde incelendiğinde							
Pretransplant yanıt ≥VGPR		0,280	0,144-0,547	**<.001**	0,298	0,095-0,934	**.038**
Pretransplant PET ≥ Kısmi regresyon		0,590	0,178-2,67	.590	0,062	0,003-1,199	.066
Posttransplant 100. gün yanıt ≥VGPR		0,120	0,054-0,263	**<.001**	0,293	0,073-1,175	.083
Posttransplant 100. gün PET ≥ Kısmi regresyon		0,194	0,095-0,395	**<.001**	.147	0,037-0,589	**.007**

■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

SS-16 Referans Numarası: 289

İLK SIRA TEDAVİYE KISMİ VE/VEYA DAHA KÖTÜ YANIT VEREN MULTİPL MYELOM TANILI HASTALARIN GERİYE DÖNÜK OLARAK İNCELENMESİ

Fazilet Öztürk[1], Buğse Güleç Zengin[2], Melis Dila Özer Çerme[2], Eda Nuhoğlu Kantarcı[2], Damla Ortaboz[2], Tuba Özkan Tekin[2], Deniz Özmen İbiş[2], Tuğrul Elverdi[2], Ahmet Emre Eşkazan[2], Muhlis Cem Ar[2], Ayşe Salihoğlu[2]

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

Amaç: Multipl myelom (MM) tanılı hastaların küçük bir kısmı başlangıç tedavisine yanıtsız olup geleneksel yüksek risk belirteçlerinin yokluğunda da olumsuz sonuçlar sergilemektedir. Bu çalışmada indüksiyon tedavisine yeterli yanıt alınamayan hastaların klinik özellikleri, prognozu ve bunları etkileyen faktörleri incelemek amaçlanmıştır.

Yöntem: Ocak 2015 ile Aralık 2022 tarihleri arasında MM tanısı alarak İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı'nda takip ve tedavileri yapılan tüm hasta dosyaları geriye dönük olarak incelendi. İlk sıra indüksiyon tedavisinde bortezomib almış olan 212 hasta belirlendi. İlk sıra indüksiyon tedavisine kısmi (PR) ve daha kötü yanıt (minimal yanıt (MR), stabil hastalık (SD), progresif hastalık (PD)) veren 52 hasta çalışmaya dahil edildi.

Bulgular: İndüksiyon tedavisine genel yanıt oranı (ORR) %84,6; PR ve daha kötü yanıt oranı %29,6; primer refrakter hastalık oranı %7,3 bulundu. Çalışmaya dahil edilen hastalarda en sık kullanılan ilk sıra indüksiyon tedavisi 43 (%82,6) hasta ile PI + alkilleyici ajan (VCd) kombinasyonuydu (Tablo 1). Ortanca kurs sayısı 4 (aralık 2 – 10)'tü. İlk sıra indüksiyon tedavisi yanıt düzeyi 25 (%48) hastada PR, 14 (%26,9) hastada MR, 7 (%13,4) hastada SD ve 6 (%11,5) hastada PD idi (Tablo 1). Çalışmaya dahil edilen hastaların ortalama genel sağkalım süresi (OS) 67,4 ay (%95 GA: 56,5 – 78,3); ortalama progresyonsuz sağkalım süresi (PFS) 27 ay (%95 GA: 19,5 – 34,6) bulundu. Başlangıç tedavisine PR, MR, SD ve PD yanıt düzeylerinde ortalama OS sırasıyla 76,1 ay; 76,9 ay; 58,7 ay; 30,6 ay bulunmuş olup yanıt düzeyi PD olan hastalarda ortalama OS daha kısa bulundu (p=0,005) (Tablo 1). İlk sıra indüksiyon tedavisi sonrası 43 hasta ikinci sıra indüksiyon tedavisine geçerken, 6 hastaya direkt OKHN uygulandı. İkinci sıra indüksiyon tedavi yanıtları açısından incelendiğinde VGPR ve daha iyi, PR, MR/SD ve PD yanıt düzeylerinde ortalama OS sırasıyla 87 ay, 73 ay, 54 ay ve 14 ay olup yanıt düzeyi PD olan hastalarda genel sağkalım süresi diğer tüm yanıtlardan daha kısa bulundu (p<0,001) (Tablo 1). İlk iki sıra indüksiyon tedavisinden birinde lenalidomid alan ve 1'i ilk sıra indüksiyon (VRd), 9'u ikinci sıra indüksiyon tedavisinde (2 hasta KRd, 2 hasta Rd, 4 hasta VRd) olmak üzere lenalidomid içerikli tedaviye PR'den kötü yanıt veren 10 (%23,8) hasta (5 hasta MR, 2 hasta SD, 3 hasta PD) mevcuttu. Lenalidomide PR'den kötü ve ≥PR yanıt veren hastaların ortalama OS'si sırasıyla 43 ay ve 79 ay; ortalama PFS'si sırasıyla 10 ay ve 33 ay saptandı (sırasıyla p=0,012 ve p=0,001). Lenalidomide dirençli hastaların otolog kök hücre nakli (OKHN) sonrası sağkalımları (OS-2 ve PFS-2) da daha kısa bulundu (sırasıyla p=0,015 ve p=0,042). Toplam 32 (%61,5) hastaya OKHN uygulandı. OKHN yapılan ve yapılmayan hastaların ortalama OS'si sırasıyla 77 ay ve 53 ay saptandı (p =0,007) (Tablo 1). Takip süresince tam yanıta ulaşabilen hastaların büyük çoğunluğu OKHN yapılan hastalardı (p=0,016). Sekonder ekstrameduller hastalık (EMH) ve yüksek riskli sitogenetik anormallik varlığı (t(4,14), t(14,20), t(14,16), del(17p) ve 1q amplifikasyonu) genel sağkalımda azalma ile ilişkiliydi (sırasıyla p=0,052 ve p =0,006). Tanı anında 65 yaş üzeri olmak ve sekonder ekstraosseöz EMH varlığı mortalite ile bağımsız olarak ilişkiliydi (sırasıyla HR:5,2; %95 GA: 1,7 – 16,4; p=0,004 ve HR:12,4; %95 GA: 3,3 – 46,6; p<0,001) (Tablo 2).

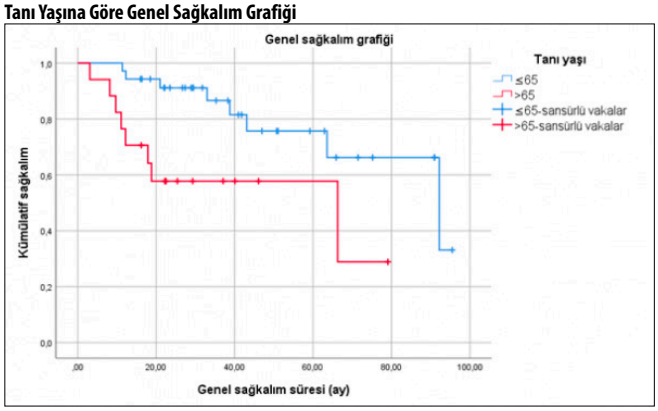
Sonuç: MM tedavisindeki gelişmeler sonucunda indüksiyon yanıtsızlığı sıklığı azalmış olsa da hala sorun teşkil etmektedir. Çalışmamızda indüksiyon tedavisine yanıtsızlığın sağkalımı olumsuz yönde etkilediği, bortezomib ve lenalidomide dirençli (PR'den kötü yanıt) hastalığın hem OS, hem PFS hem de OKHN sonrası sağkalımı olumsuz etkilediği; kötü prognostik etkileri bilinen, yüksek riskli sitogenetik ve ekstrameduller hastalık varlığının bu hasta grubunda da sağkalımı kötüleştirdiği; sekonder ekstraosseöz EMH ve tanı sırasında 65 yaş üzeri olmanın genel sağkalım üzerinde bağımsız kötü prognostik etkili olduğu bulunmuştur. OKHN'nin bu grupta oldukça etkili bir tedavi seçeneği olduğu ve sağkalımı iyileştirdiği gösterilmiştir. İndüksiyon tedavisine yanıtsız hasta grubunda OKHN'nin OS faydasını gösteren çeşitli çalışmalar mevcuttur (1–3). Çalışmamızdaki bulgular bu açıdan literatürü destekler niteliktedir. Dirençli hastalığı öngörebilmeye yardımcı olabilecek klinik özelliklerin tanımlanması, etkin tedavi seçeneklerinin geliştirilmesi ve sağkalım sonuçlarının iyileştirilmesi adına daha geniş hasta grubunda ileriye dönük klinik araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar kelimeler: indüksiyon tedavisi, otolog kök hücre nakli, primer refrakter hastalık

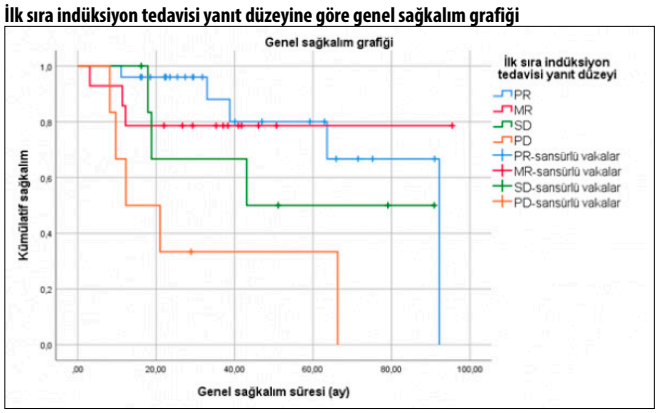
Kaynaklar

1. Charalampous C, Goel U, Kapoor P, Binder M, Buadi FK, Cook J, vd. Outcomes of patients with primary refractory multiple myeloma in the era of triplet and quadruplet induction therapy. Blood Adv. 07 Haziran 2023;7(16):4371-80.
2. Majithia N, Vincent Rajkumar S, Lacy MQ, Buadi FK, Dispenzieri A, Gertz MA, vd. Outcomes of primary refractory multiple myeloma and the impact of novel therapies. American Journal of Hematology. 2015;90(11):981-5.
3. Jurczyszyn A, Waszczuk-Gajda A, Castillo JJ, Krawczyk K, Stork M, Pour L, vd. Primary refractory multiple myeloma: a real-world experience with 85 cases. Leukemia & Lymphoma. 14 Ekim 2020;61(12):2868-75.

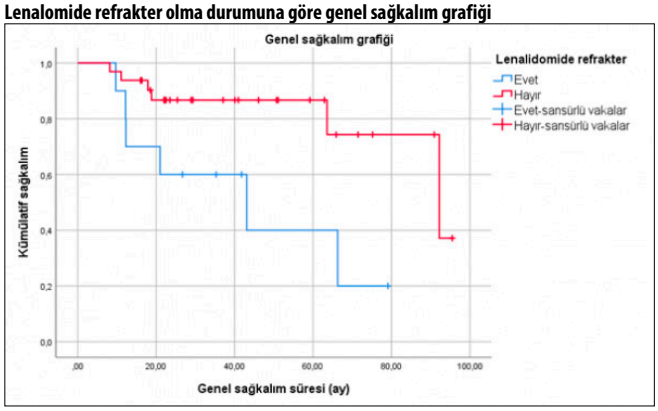
Tanı Yaşına Göre Genel Sağkalım Grafiği



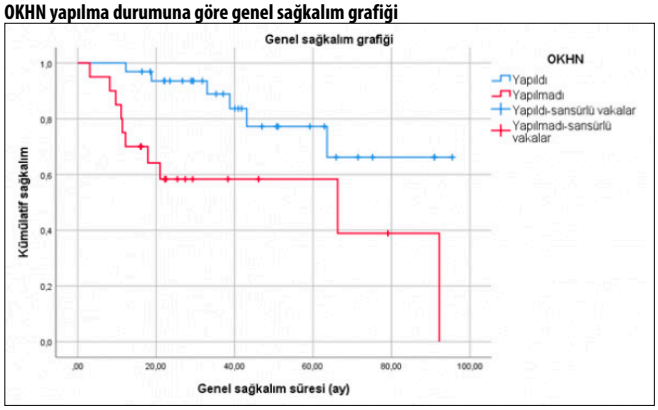
İlk sıra indüksiyon tedavisi yanıt düzeyine göre genel sağkalım grafiği



Lenalomide refrakter olma durumuna göre genel sağkalım grafiği



OKHN yapılma durumuna göre genel sağkalım grafiği



Tablo 1. Tedavi Özellikleri İçin Genel Sağkalım Süreleri ve Karşılaştırma Sonuçları

	n	Ex	Ortalama (%95 GA)(1)	p(2)
İlk sıra indüksiyon tedavisi				
PI	3	2	65,17 (3,98 – 126,35)	0,662
PI + alkilleyici ajan	43	14	66,51 (54,59 – 78,44)	
PI + ImiD	5	0	(*)	
PI + CD38 mAb	1	0	(*)	
İlk sıra indüksiyon tedavisi yanıt düzeyi				
PR	25	5	76,14 (61,02 – 91,25) [a]	**0,005**
MR	14	3	76,94 (58,30 – 95,58) [a]	
SD	7	3	58,75 (32,19 – 85,31) [ab]	
PD	6	5	30,63 (7,78 – 53,48) [b]	
İlk sıra indüksiyon tedavisi yanıt düzeyi				
PR	25	5	76,14 (61,02 – 91,25)	0,105
PR'den kötü	27	11	58,93 (42,90 – 74,97)	
İkinci sıra tedavi/OKHN				
ImiD +/- PI	33	9	71,15 (58,23 – 84,06)	0,903
CD38 mAb +/- PI +/- ImiD	10	2	33,10 (26,57 – 39,63)	
OKHN	6	2	63,45 (36,38 – 90,52)	
İkinci sıra indüksiyon tedavisi yanıt düzeyi				
VGPR veya daha iyi	21	2	87,32 (76,54 – 98,10) [a]	**<0,001**
PR	13	3	73,51 (56,91 – 90,10) [a]	
MR / SD	6	3	54,41 (33,81 – 75,02) [a]	
PD	3	3	14,30 (7,58 – 21,02) [b]	
Lenalidomide refrakter (PR'den kötü yanıt)				
Evet	10	6	43,22 (25,14 – 61,30)	**0,012**
Hayır	32	6	79,50 (67,95 – 91,04)	
OKHN				
Yapıldı	32	6	77,56 (65,25 – 89,87)	**0,007**
Yapılmadı	20	10	53,80 (35,00 – 72,61)	

GA: Güven aralığı. (1) Kaplan-Meier metodu, (2) Log Rank testi, (*) Ölen hasta olmadığı için hesaplanamadı. Harfler ikili karşılaştırma sonuçlarını ifade eder, "a" ve "b" birbirinden farklı, "a"lar kendi aralarında benzer, "ab" tüm gruplar ile benzer.

PI: Proteazom İnhibitörü, IMiD: İmmunmodülatör, mAb: monoklonal Antikor, VGPR: Çok İyi Kısmi Yanıt, PR: Kısmi Yanıt, MR: Minimal Yanıt, SD: Stabil Hastalık, PR: Progresif Hastalık, OKHN: Otolog Kök Hücre Nakli

Tablo 2. Mortalite ile Bağımsız Olarak İlişkili Faktörler, Cox Regresyon Analizi Sonuçları

	β katsayısı	Standart hata	p	Exp(β)	Exp(β) için %95 GA	
					Alt sınır	Üst sınır
Tanı yaşı, >65	1,667	0,577	**0,004**	5,296	1,709	16,418
Sekonder ekstraosseöz EMH, Var	2,521	0,674	**<0,001**	12,444	3,319	46,661

GA: Güven aralığı, EMH: Ekstrameduller Hastalık

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

SS-17 Referans Numarası: 271

MULTİPLE MYELOM HASTALARINDA SİTOKİN PROFİLİ VE OTOLOG KÖK HÜCRE NAKLİ SONUÇLARINA ETKİLERİ : SERUM AKTİVİN A SAĞ KALIM İLE İLİŞKİLİDİR

Elçin Erdoğan Yücel[1], Güner Hayri Özsan[2], Osman Can Öztürk[2], Alper Togay[3], Faize Yüksel[4], Nisel Yılmaz[3], Aybüke Olgun[1], Zehra Narlı Özdemir[1], İnci Alacacıoğlu[2]

[1]İzmir Şehir Hastanesi, Hematoloji Bd
[2]Dokuz Eylül Üniversitesi, Hematoloji Bd
[3]İzmir Şehir Hastanesi, Klinik Mikrobiyoloji Abd
[4]Dokuz Eylül Üniversitesi, İç Hastalıkları Abd

Giriş: Multiple myelom (MM), malign plazma hücrelerinin klonal proliferasyonu ile karakterize bir kemik iliği hastalığıdır. Kemik iliği mikroçevresini oluşturan stromal hücrelerin, osteoklast ve ostoblastların salgıladığı IL-6, IGF-1, activin A, activin B gibi sitokinlerin myelom hücrelerinin farklılaşmasında ve çoğalmasında rol aldığı invitro çalışmalar ile gösterilmiştir.

Bu çalışmanın amacı otolog kök hücre desteği (OKHN) uygulanan MM hastalarında, yüksek doz kemoterapi öncesi serum aktivin A, aktivin B, IGF-1 ve IL-6 seviyelerinin, nakil sonuçlarına etkilerini belirlemektir.

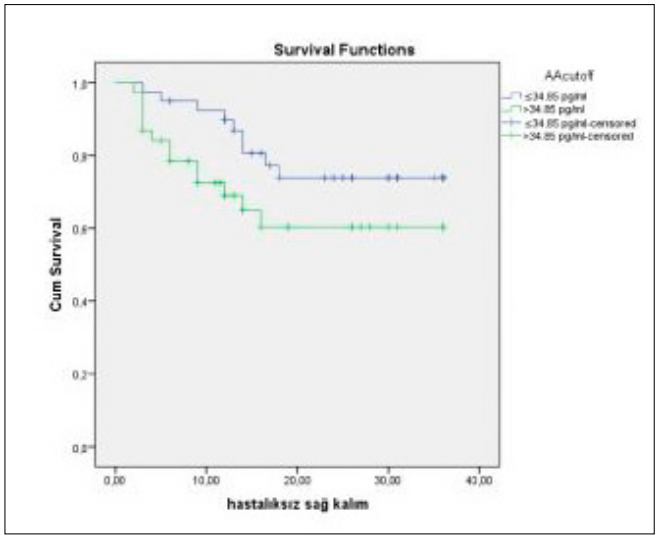
Yöntem: Ocak 2021 ile Ocak 2023 tarihleri arasında kliniğimizde OKHN uygulanan 78 MM hastasının, yüksek doz kemoterapi öncesi (ortalama 6 gün) serum aktivin A, activin-B, IGF-1 ve IL-6 seviyeleri Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay (ELISA) yöntemi ile çalışıldı.

Sonuçlar: Hastaların ortanca yaşı 59 (43-73) olup 37'si (%47) erkek, 41'i (%53) kadın idi. Ortanca aktivin A 45.3 (1.42-213.31) pg/ml; aktivin B 23.3 (1.95-218.04); IGF-1 7.20 (1.08-42.93) ng/ml; IL-6 8.33 (0.21-100) pg/ml saptandı (Tablo 1). Litik lezyonları olan hastaların (n=48) aktivin a seviyeleri (

ortanca 44.67), olmayanlara göre (ortanca 11.35) anlamlı daha yüksek saptandı (U= 358 p= 0.01 z= -3.72 r= -0.42) (Tablo 2). Renal tutulumu olanların (n=27) aktivin a seviyeleri (ortanca:43.96), olmayanlara göre (ortanca: 21.27) anlamlı daha yüksek saptandı (U=485 p=0.032 Z=-2.13 r= 0.242) (Tablo 2). ISS-3 evresinde olanların (n=20) IL-6 seviyeleri (ortanca: 4.60), olmayanlara göre (ortanca:1.56) anlamlı daha yüksek saptandı (U= 118.5 p=0.001 (p<0.008) z= -3.26 r= 0.46) (Tablo 3). Aktivin a düzeyi ≤34.85 pg/ml olan hastaların, >34.85 pg/ml olan hastalara göre progresyonsuz sağ kalımlarının daha uzun olduğu saptandı (p=0.044)(sırasıyla 29.7 ± 1.82 ; 24.8 ± 2.4 ay) (Şekil 1). Mobilize edilen CD34+ kök hücre miktarı, hastanede yatış süresi, trombosit ve nötrofil engraftma süreleri, nakil sonrası 3. ay tedavi yanıtı ile serum aktivin a, aktivin b, IGF-1 ve IL-6 arasında p<0.05 düzeyinde anlamlı ilişki saptanmadı.

Sonuç olarak, bu çalışma aktivin A'nın MM hastalarında litik lezyonlar ve renal tutulum ile ilişkili olduğunu, PFS üzerinde etkili olduğunu göstermektedir.

Anahtar kelimeler: Multiple myeloma, activins, Stem Cell Transplantation



Sekil 1. Aktivin A ile hastalıksız sağ kalım ilişkisi

Tablo 1. Hastaların klinik ve biyokimyasal verileri

Değişkenler	***N=78***
Yaş (yıl)	59 (43-73)
Cinsiyet (n,%) E/K	37 (47) / 41 (53)
İmmunglobulin Tipi(n,%)	
G	26 (33.3)
M	23 (29.5)
A	15 (19.2)
Hafif Zincir	14 (17.9)
ISS (n,%)	
ISS 1	27 (34.6)
ISS 2	26 (33.3)
ISS 3	20 (25.6)
bilinmiyor	5 (6.4)
Litik Lezyon (n,%) var /yok	48 (61.5) / 30 (38.5)
Kreatinine (mg/dl) (n,%)	
≥2 mg/dl	27 (34.6)
<2 mg/dl	51 (65.4)
Engraftman süresi (gün)	
Platelet ≥20 × 103/µl	12 (10-16)
Nötrofil ≥0.5 × 103/µl	10 (8-14)
Hastanede yatış süresi (gün)	23 (12-39)
CD34+ hök hücre sayısı (106 /kg) (mean ± Sd)	5.28±1.61
HCT-CI skoru n (%)	
0-2	68 (87.2)
≥3	10 (12.8)
Kemoterapi	
VCD	56 (71.8)
VRd	16 (20.5)
Monoklonal antikor	6 (7.7)
Mobilizasyon rejimi	
GCSF	33 (42.3)
Siklofosfamid	33 (42.3)
Pleriksafor	12 (15.4)
Activin A (pg/ml)	45.3 (1.42-213.31)
Activin B (pg/ml)	23.3 (1.95-218.04)
IGF-1 (ng/ml)	7.20 (1.08-42.93)
IL-6 (pg/ml)	8.33 (0.21-100)

Tablo 2. Aktivin A seviyelerinin litik lezyon ve renal tutulum ile ilişkisi

Gruplar	***N***	***Sıra Ortalaması***	***Sıraların Toplamı***	***U***	***p***
Litik lezyon				173	0.02*
Var	48	27.43	823.		
Yok	30	47.04	2258		
Renal Tutulum				485	0.032*
Var	27	47.04	1270		
Yok	51	35.01	1811		

Tablo 3. Serum IL-6 seviyeleri ile ISS evrelerinin değişimi

Gruplar	***N***	***Sıra Ortalaması***	***Sıraların Toplamı***	***U***	***p***
ISS 1	27	18.39	496.50	118.5	0.001
ISS 3	20	31.58	631.50		

■ Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

SS-19 Referans Numarası: 363

MULTİPL MYELOM HASTALARINDA PRETRANSPLANT CONUT SKORUNUN POSTTRANSPLANT ERKEN DÖNEM KOMPLİKASYONLAR VE ENGRAFTMAN KİNETİĞİ ÜZERİNE ETKİSİ

Sıdıka Gülkan Özkan[1, 7], Suna Avcı[2], Ali Kimiae[3], Seyedehtina Safaei[3], Yüksel Altuntaş[4], Sinem Serin[7], Zeynep Aslı Durak[3], Adeeb Abbara[3], Burak Alp[1], Yüksel Aslı Öztürkmen[5], Serdar Yıldız[6], Tarık Ercan[1], Tuğba Ağyol[7], Hasan Atilla Özkan[8, 9]

[1]Bahçeşehir Üniversitesi Medicalpark Göztepe Hastanesi, Erişkin Hematoloji Kliniği
[2]İü Cerrahpaşa Tıp Fakültesi , İç Hastalıkları Geriatri Abd
[3]Bahçeşehir Üniversitesi Tıp Fakültesi
[4]Seyrantepe Hamidiye Etfal Eğitim Ve Araştırma Hastanesi , Endokrinoloji Ve Metabolizma
[5]Sivas Numune Hastanes, Hematoloji Kliniği
[6]Seyrantepe Hamidiye Etfal Eğitim Ve Araştırma Hastanesi , İç Hastalıkları Kliniği
[7]Bahçeşehir Üniversitesi Medicalpark Göztepe Hastanesi, Erişkin Kemik İliği Nakil Ünitesi
[8]Vm Pendik Medicalpark Hastanesi, Erişkin Kemik İliği Nakil Ünitesi
[9]Vm Pendik Medicalpark Hastanesi, Erişkin Hematoloji Kliniği

Giriş: Hematolojik ve hematolojik olmayan birçok malign hastalıkta hastalardaki yetersiz beslenmenin tedaviye yanıt ve sağkalım ile yakından ilişkili olduğu bulunmuştur. Günümüzde, çeşitli hematolojik maligniteler-de kontrol edici beslenme durumu (CONUT) skoru, prognostik beslenme indeksi (PNI) ve geriatrik beslenme risk indeksi (GNRI) gibi çoklu beslenme indekslerinin prognostik değeri olduğu bulunmuştur. Literatürde CONUT skorunu multipl myelom (MM) hastalarının prognozunu tahmin etmede bir beslenme aracı olarak kullanan birçok çalışma mevcuttur. Bu çalışmanın birincil amacı MM hastalarının otolog kök hücre nakli öncesi CONUT skorunun nakil sonrası erken dönem komplikasyonlar (enfeksiyonlar, kardiyak ve pulmoner yan etkiler ve mukozit) ile ilişkisinin incelenmesi ;ikincil amacı ise trombosit ve nötrofil engraftman süreleri ile ilişkisinin incelenmesidir.

Metot: Bahçeşehir Üniversitesi Göztepe Medikalpark Hastanesi'nde 1 Ekim 2022 ile 1 Temmuz 2024 tarihleri arasında otolog kök hücre nakli yapılan (ilk nakil) Multipl Myelom tanılı hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi. Kontrol edici beslenme durumunu hesaplamak için gerekli olan lenfosit, albumin ve kolesterol değerlerine ulaşılan toplam 59 hasta çalışmaya dahil edildi. CONUT skoru albümin ≥3.5 (0) 3-3.4 (2) 2.5-2.9 (4) <2.5 (6) ; total lenfosit ≥1600 (0) 1200-1599 (1) 800-1199 (2) <800(3) ; total kolesterol ≥180 (0) 140-179 (1) 100-139 (2) <100 (3) olarak puanlanarak hesaplandı. CONUT skoru ROC analizine göre hastalar cut-off noktası 2.5 belirlenerek ikiye ayrıldı. 2.5 ve üzerinde olanlar beslenme yetersizliği olarak kabul edildi. Beslenme durumu ile erken dönem komplikasyonlar(enfeksiyonlar, kardiyak ve pulmoner yan etkiler ve mukozit) ve engraftman süreleri arasındaki ilişkilerin odds oranlarını (OR) ve %95 güven aralıklarını (CI) elde etmek için lojistik regresyon analizi yapıldı.

Bulgular: Çalışmaya 59 hasta (22 kadın ve 37 erkek) dahil edildi, nakil sırasındaki ortanca yaş 61 (çeyrekler arası aralık 54 - 65, dağılım 29 - 76) yıldı. %75 hastada melphalan 200 mg/m2 hazırlık rejimi, % 25 hastada melphalan 140 mg/m2 hazırlık rejimi kullanılmıştı. İnfüze edilen ortalama kök hücre 5.69 x 10^6 (4.60-7.00) idi. Nötrofil engraftman zamanı 11 gün(1. ve 3. çeyrek, 10-11) ve trombosit engraftman 12 gün(1. ve 3. çeyrek , 10-14) Altı hastada (%10,17) mukozit (grade 1 %5.08, grade2 %3.39, grade 3 %1.6, grade4 %0) ve 13 hastada (%22,03) diğer komplikasyonlar (CMV viremisi (n=1), E. coli bakteriyemisi (n=3), atrial fibrilasyon (n=1), epileptik atak (n=1), geçici iskemik atak (n=1), etken kanıtlanamayan febril nötropeni (n=5)) görüldü. Hiçbir hastada primer veya sekonder graft yetmezliği görülmedi. İki (%3,39) hastada takipler sırasında nüks görüldü ve ölen hasta yoktu. Transplantasyon sonrası ortanca takip süresi 3 (çeyrekler arası aralık 2-7, dağılım 1-13) aydı. Trombosit engraftman süresi Karnofsky Performans Durumu skoru ile pozitif korelasyon göstermiştir (r=0.287, p=0.027). Çok değişkenli doğrusal regresyon analizi sonuçlarına göre, erkek cinsiyet (p=0,040), yüksek HCT-CI skoru (p=0,043) ve yüksek CONUT skoru (p=0,012) daha uzun nötrofil engraftman süresi ile bağımsız olarak ilişkiliydi. CONUT skoru mukoziti olan hastalarda diğer hastalara göre anlamlı olarak daha yüksekti (p=0.028). CONUT skoru, 2,5 cut-off noktası ile mukoziti öngörmek için % 100,00 duyarlılık, % 57,14 özgüllük, % 61,11 doğruluk, % 19,23 pozitif öngörü değeri ve % 100,00 negatif öngörü değerine sahipti (daha yüksek skorlar mukoziti öngörmektedir). ROC eğrisi altındaki alan 0.792 (%95 GA: 0.654 - 0.930, p=0.033).

Sonuç: Literatürde pretransplant CONUT skorunun posttransplant genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım ile ilişkisini bildiren tek çalışma mevcuttur. Çalışmamızın takip süresi kısa olması nedeniyle OS ve PFS verileri henüz belirlenememiştir. Literatürde postransplant erken dönem komplikasyonlardan mukozit ile ilişkisi ve uzun nötrofil engraftman süresi ile ilişkisi ilk kez çalışmamızda gösterilmiştir.

Anahtar kelimeler: CONUT, beslenme , multiple myelom, otolog kök hücre nakli, mukozit

Kaynaklar

Okamoto S, Ureshino H, Kidoguchi K, et al. Clinical impact of the CONUT score in patients with multiple myeloma. Ann Hematol. 2020;99(1):113–119.

Kamiya T, Ito C, Fujita Y, et al. The prognostic value of the controlling nutritional status score in patients with multiple myeloma. Leuk Lymphoma. 2020;61(8):1894–1900.

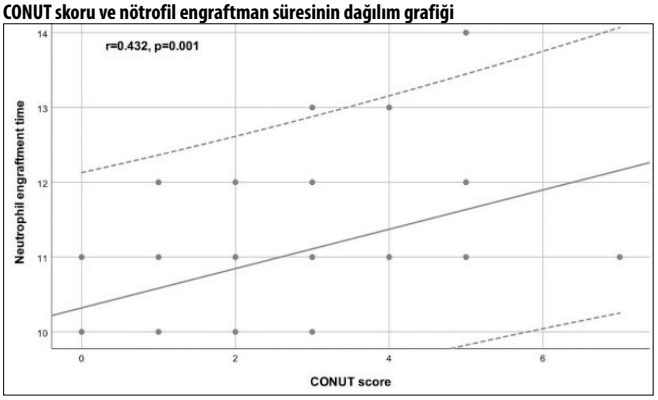
Zhou X, Lu Y, Xia J, et al. Association between baseline controlling nutritional status score and clinical outcomes of patients with multiple myeloma. Cancer Biomark. 2021;32(1):65–71.

Li YQ, Wang Y, Song Y, et al. [The influence of CONUT score on the prognosis of patients with multiple myeloma]. Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi. 2021;29(3):781–786.

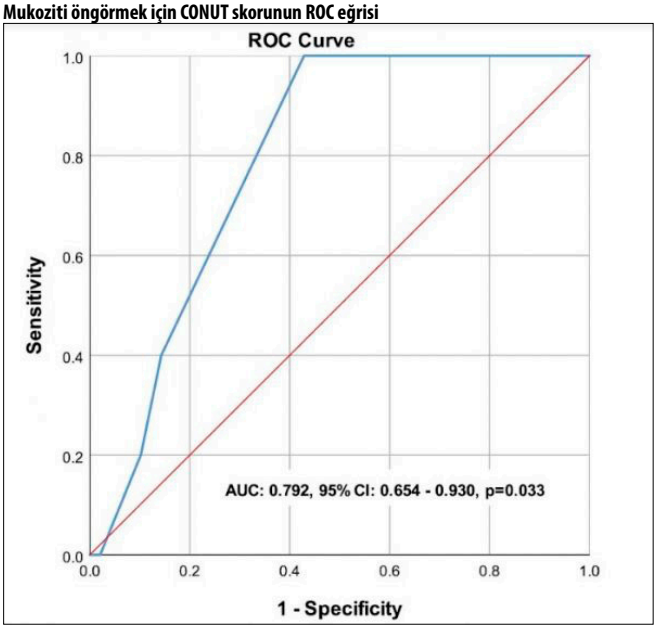
Liang F, Dong XY, Tang GF, et al. [Influence of prognostic nutritional index and controlling nutritional status on the prognosis of patients with multiple myeloma]. Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi. 2021;42(4):332–337.

Xiong YY et al. Effects of Pre-Transplant CONUT and Post-Transplant MRD on Prognosis of Patients with Multiple Myeloma after Auto-HSCT, Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zh. 2024 Feb;32(1):146-154. doi: 10.19746/j.cnki.issn.1009-2137.2024.01.023.

CONUT skoru ve nötrofil engraftman süresinin dağılım grafiği



Mukoziti öngörmek için CONUT skorunun ROC eğrisi



■ Erişkin Akut Lösemiler

SS-20 Referans Numarası: 2

ERİŞKİN AKUT LÖSEMİLERİNDE İMMUNHİSTOKİMYASAL PD-L1 VE PD-L2 EKSPRESYONLARININ KLİNİKOPATOLOJİK VE PROGNOSTİK ANALİZİ

İpek Gürel[1], Fahriye Kılınç[1], Atakan Tekinalp[2]

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

Erişkinlerde en sık görülen akut lösemi Akut Myeloid Lösemi (AML), çocuklarda ise Akut Lenfoblastik Lösemi (ALL)'dir. Refrakter ve relaps (R/R) vakalar ise erişkin yaş grubunda daha sık görülmektedir. Son yıllarda malign tümör insidansının artması; kemoterapi, radyoterapinin immun sistemi zayıflatması ve bu tedavilerin ciddi yan etkilere neden olmasıyla immunoterapinin önemi artmıştır. Kanser immünoterapisinde immun checkpoint moleküllerinin keşfi ise büyük atılımlara yol açmıştır. Bunlar solid tümörlerin tedavilerinde ve hematolojik malignitelerden ise multiple myelomda kullanılmaya başlanmıştır.

Çalışmamızda Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesinde 2017-2023 yıllarında 18 yaş üzerinde tanı almış ve ek hastalığı (anti PD-1/anti PD-L1 tedavisi alan non hematolojik malignite, romatolojik ve otoimmun hastalıklar) olmayan 41 ALL ve 55 AML hastasının ilk tanı aldıkları kemik iliği biyopsisi bloklarından kesitler alınarak immunhistokimyasal PD-L1 ve PD-L2 boyamaları yapıldı. Blastik hücrelerdeki PD-L1 ve PD-L2 ekspresyonlarının boyanma yüzdeleri değerlendirildi ve sonuçlar klinikopatolojik ve genetik verilerle istatistiksel olarak kıyaslandı. Üniversite etik kurulundan onay alındı ve bilimsel araştırma projeleri koordinatörlüğü fonunca desteklendi.

ALL'de blastik hücrelerde PD-L1 %43,9, AML'de %58,2, PD-L2 ise ALL'de %73,1,AML'de %74,5 hastada pozitifti. PD-L1 ekspresyonu ile serum ferritin düzeyi arasında pozitif (p: 0,035), PD-L2 ekspresyonu ile lösemi tipleri arasında AML (p:0,039) yönünde,yaş (p:0,003) ve selülarite (p:0,043) ile pozitif yönde korelasyon izlendi. Klinik risk gruplarına göre değerlendirildiğinde PD-L1 ekspresyonu; erkek AML hastalarında anlamlı olarak daha yüksek bulundu.

Sonuç olarak çalışmamızda PD-L1 ve PD-L2 ekspresyonlarının AML ve ALL'de yüksek olması nedeniyle tedavide anti PD-1 ve anti PD-L1 ajanlarının kullanımına yer verilebileceğini ayrıca PD-L1 ekspresyonu negatif saptanan hastaların 31 (%32,2)'inde PD-L2 ekspresyonu izlenmesi nedeniyle PD-L1 negatif olgularda dahi PD-L2 pozitifliği nedeniyle anti PD-1 ajanların kullanım yolunun açılabileceğini düşünmekteyiz. Çalışmamızda PD-L1 ve PD-L2 ekspresyonunun R/R vakalarda, toplam sağ kalım ile ilişkisinde, kötü risk gruplarının ortaya konmasında anlamlı farklılık saptanmamış olup daha geniş vaka serilerinde, flow sitometri veya FISH ile değerlendirildiğinde farklı sonuçların ortaya çıkabileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: akut lösemi, anti PD-1, immun kontrol noktası reseptörleri, PD-L1, PD-L2

■ Erişkin Akut Lösemiler

SS-21 Referans Numarası: 92

65 YAŞ ÜSTÜ AKUT MİYELOİD LÖSEMİ HASTALARINDA UYGULANAN TEDAVİ ALGORİTMALARININ PROGNOZ VE SAĞ KALIM ÜZERİNE ETKİSİ: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Dila Elifsu Yüksekli[1], Seçil Salim[2], Derya Demirtaş[2], Meral Mengüç[2], Fatma Arıkan[2], Tayfur Toptaş[2], Tülin Tuğlular[2], Işık Kaygusuz[2], Fergün Yılmaz[2]

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

Giriş ve Amaç: Akut miyeloid lösemi, hematopoetik öncül hücrelerin periferik kan, kemik iliği ve/veya diğer dokularda klonal çoğalması ile karakterize hematolojik bir malignitedir. Yoğun tedavi protokolleri ardından yapılan allojenik kök hücre nakli genç lösemi hastalarının tedavisinde önemli bir yapıtaşıdır. İleri yaş hastalar ise sahip oldukları komorbidite yükü ve düşük performans skorları sebebiyle bu tedavi modalitelerine çoğunlukla aday olamamaktadır. Bu olgularda düşük yoğunluklu tedavi protokolleri ile yaşam kalitelerinin iyileştirilmesi hedeflenmektedir. Biz bu çalışmamızda Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Polikliniğinde tanı konulan ve takibi yapılan 65 yaş üstü akut miyeloid lösemi hastalarında, demografik verilerin, laboratuvar değerlerinin, sitogenetik profilin ve uygulanan tedavi modalitelerinin prognoz ve sağ kalım üzerine etkisini incelemeyi amaçladık.

Yöntem: 2012-2022 yılları arasında polikliniğimize başvurarak akut miyeloid lösemi tanısı alan 65 yaş ve üstü hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi. Dahil edilen hastaların yaş, cinsiyet, komorbiditeleri, performans skorları, tanı anındaki laboratuvar değerleri, kemik iliği biyopsi bulguları ve sitogenetik profili, aldığı tedaviler ve yan etkileri, tedavilere yanıt durumu ve sağ kalımı etkileyen faktörleri araştırdık.

Bulgular: Hastaların 31'i (%44,9) kadın ve 38'i (%55,1) erkek, tanı anındaki ortalama yaş 72,21±5,44 yıl idi. ELN 2022 Risk sınıflamasına göre hastaların %73,1'i orta risk profilinde yer almaktaydı. Hastaların %21,8'i yoğun tedavi %68,1'i düşük yoğunluklu tedavi aldı. İntensif tedavi alanlar ile almayan gruplar incelendiğinde; 70 yaş üstü hastalarda daha çok intensif olmayan tedavilerin tercih edildiği gözlemlendi (p=0,005). Benzer şekilde, CCI 6 ve üstü olan katılımcıların daha çok intensif olmayan protokoller ile tedavi edildiği belirlendi (p=<0,001). Tanı anında kemik iliği blast sayısı yüksek olan grupta ise intensif kemoterapi protokollerinin daha çok tercih edildiği tespit edildi. TY ve TYi elde edilen hasta sayısı 20 (%47,6), PY elde edilen hasta sayısı ise 13 (%31) idi. Ortalama 11,44±13,16 ay takip süresinde hastaların %63,6'sında progresyon izlendi. Ortanca genel sağkalım 7,8 ay ve progresyonsuz sağkalım 6,7 aydı. Hastaların bir yıllık sağ kalımı %29 iki yıllık sağ kalımının ise %9,2 olduğu görüldü. Çalışmamızda genel sağ kalımı etkileyen bağımsız risk faktörü hastaların başlangıçtaki ECOG performans skoruydu. Tanı anında ECOG değeri 2 ve üzeri olan hastaların ortanca sağ kalım süresi 4,85 ay iken ECOG değeri 2'nin altında olan hastaların ise ortanca sağ kalım süresi 8,60 ay idi (p=0,009). İntensif tedavi alanların ve almayanların ortanca sağkalım süresinin sırasıyla 10 ay ve 8,5 ay olduğu görüldü (p=0,150). İki grup arasındaki fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmamış olsa da intensif tedavi alan grupta sağ kalım almayan gruba göre daha yüksek idi.

Tartışma ve Sonuç: İleri yaş akut miyeloid lösemi hastalarında, yoğun tedavi protokolleri istatistiksel olarak anlamlı sonuca ulaşmamış olsa da sağ kalımı arttırmaktadır. Bu nedenle, 65 yaş üstü uygun hastalarda intensif tedaviler düşünülmelidir. Fit olmayan çoklu komorbiditelere sahip hastalar düşük yoğunluklu rejimler tercih edilmelidir. Ancak yaşlı AML hastalarında halen etkinlik ve güvenirlilik açısından yeni tedavi ajanlarına ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar kelimeler: Akut miyeloid lösemi, 65 yaş ve üstü, yoğun tedavi, düşük yoğunluklu tedavi, genel sağ kalım

■ Erişkin Akut Lösemiler

SS-22 Referans Numarası: 67

YENİ TANI AKUT MİYELOİD LÖSEMİ HASTALARINDA PD-1 VE PD-L1 İFADESİNİN TEDAVİ SONUÇLARINA ETKİSİ

Uğur Çalış[1], Şenay İpek[2], Nihal Okul[2], Merve Aydoğan[2], Klara Dalva[2], Selami Koçak Toprak[2]

[1]Şanlıurfa Harran Devlet Hastanesi
[2]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı

Giriş ve Amaç: Akut miyeloid lösemide immün kontrol noktası belirteçlerinin yüksek düzeylerde ifadesi, immün baskılayıcı bir tümör mikroçevresi oluşturur ve hastalığın ilerlemesiyle bağlantılıdır. PD-1 ve PD-L1 arasındaki bağlantı T hücre ölümünü teşvik eder, T hücre çoğalmasını baskılar ve sitokin salınımını önler, bunların hepsi tümör hücrelerinin bağışıklık sisteminden kaçmasına yardımcı olur. Bu çalışmada, AML hastalarında PD-1 ve PD-L1 ifade düzeyleri ile tedavi sonucu arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

Yöntem: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı'nda Nisan 2023 ile Kasım 2023 tarihleri arasında AML tanısı alan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Tanı anında alınan kemik iliği aspirasyon örneklerinde T hücrelerindeki PD-1 ifadesi ve lösemik blastlardaki PD-L1 ifadesi akan hücre ölçer ile belirlenmiştir.

Kemik iliği ve çevre kanı örnekleri lösemi tedavisi başlamadan önce toplanmıştır. Tüm hastalar ve sağlıklı gönüllüler çalışma hakkında bilgilendirilmiş ve örnek toplama öncesinde bilgilendirilmiş onam formu imzalamıştır.

Bulgular: Çalışmaya 26 hasta ve 23 sağlıklı gönüllü dahil edildi. Avrupa Lösemi Ağı (ELN) 2022 ölçütlerine göre 9 hasta tam yanıt (CR), 4 hasta inkomplet tam yanıt (CRi), 3 hasta morfolojik lösemisiz durum (MLFS), 1 hasta kısmı yanıt (PR) ve 4 hasta yanıtsız olarak değerlendirildi. Beş hasta indüksiyon tedavisi sırasında öldüğü için yanıt açısından değerlendirilemedi. İstatistiksel değerlendirme için CR, CRi, MLFS grubuna dahil edilen hastalar "yanıtlı", PR ve yanıtsız gruba dahil edilen hastalar ise "yanıtsız" olarak kabul edildi. Böylece, 15 hasta indüksiyon tedavisine yanıtlı, 6 hasta ise yanıtsız olarak bulundu.

İndüksiyon tedavisine yanıtsız hasta grubunda tanı anında kemik iliğindeki CD3+ ve CD4+ T hücrelerde PD-1 ekspresyon şiddeti (MFI) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek olarak saptandı (p=0.008 ve p=0.046).

Akan hücre ölçer ile lösemik blastlarda immünofenotipik özellikler belirlendi. Tanı anında, kemik iliğindeki CD3+ ve CD8+ T lenfositlerdeki PD-1 ekspresyon şiddeti (MFI) CD9 negatif hastalarda CD9 pozitif hastalara kıyasla daha yüksek bulundu (p=0.017 ve p=0.010). CD8+ T hücrelerdeki PD-1 ekspresyon yüzdesi CD13 pozitif hastalarda CD13 negatif hastalara kıyasla anlamlı derecede yüksekti (p=0.022). HLA-DR, CD123, CD71, CD64, CD7 ve CD56 ekspresyonları ile PD-1 seviyeleri arasında anlamlı bir ilişki izlenmemiştir.

Hastalarda tanı anında alınan çevre kanı örneklerindeki PD-1 ekspresyon düzeyleri, kemik iliği örnekleriyle karşılaştırıldığında, kemik iliği örneklerinde CD3+, CD4+ ve CD8+ T lenfositlerde PD-1 ekspresyon yüzdesi anlamlı derecede daha yüksek bulundu (p=0.02, p=0.039 ve p<0.001).

Hastalardan tanı anında alınan çevre kanı örneklerindeki CD3+, CD4+ ve CD8+ T lenfositlerde PD-1 ekspresyon düzeyleri, yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş sağlıklı gönüllülerden alınan örneklerdekilere göre anlamlı derecede yüksekti (sırasıyla p=0,001, p=0,004 ve p<0,001). PD-1 ekspresyon yüzdesi de hastalardan elde edilen çevre kanı örneklerinde CD3+ ve CD8+ T lenfositlerde sağlıklı kontrollere kıyasla daha yüksekti (p=0.005 ve p=0.020).

Tedavi yanıtı ve indüksiyon tedavisi sonrası MRD durumu ile tanı anında lösemik blast hücrelerindeki PD-L1 ekspresyon yüzdesi ve şiddeti (MFI) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki izlenmedi.

Tanı anında, PD-L1 ekspresyon şiddeti (MFI) CD7 pozitif hastalarda CD7 negatif hastalara kıyasla anlamlı derecede yüksekti (p=0.014). PD-L1 düzeyleri ile HLA-DR, CD13, CD123, CD71, CD64, CD9 ve CD56 ekspresyonları arasında belirgin bir ilişki bulunmamıştır.

Tedavi yanıtına göre istatistiksel anlamlılık gösteren CD3+ ve CD4+ T lenfositlerinde tanı sırasında PD-1 ekspresyon şiddeti (MFI) için; yanıt durumuna göre ROC eğrisi kullanılarak bir kesme değeri elde edildi. CD3+ ve CD4+ T lenfositlerinde PD-1 ekspresyon şiddeti (MFI) için kesme değerleri sırasıyla 3.14 ve 2.60 olarak belirlendi. Bu değerlerin altındaki sonuçlar "PD-1 negatif," üzerindeki sonuçlar ise "PD-1 pozitif" olarak kabul edildi. CD3+ T lenfositlerinde, genel sağkalım (OS) PD-1 pozitif grupta ortanca 8.2 ay, PD-1 negatif grupta ise ortanca 11.5 ay olarak bulundu; fark klinik olarak anlamlı olsa da, istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.083). CD4+ T lenfositlerinde ise, genel sağkalım PD-1 pozitif grupta ortanca 8 ay, PD-1 negatif grupta ortanca 12 ay olarak saptandı ve fark istatistiksel olarak hafif anlamlı bulundu (p=0.055).

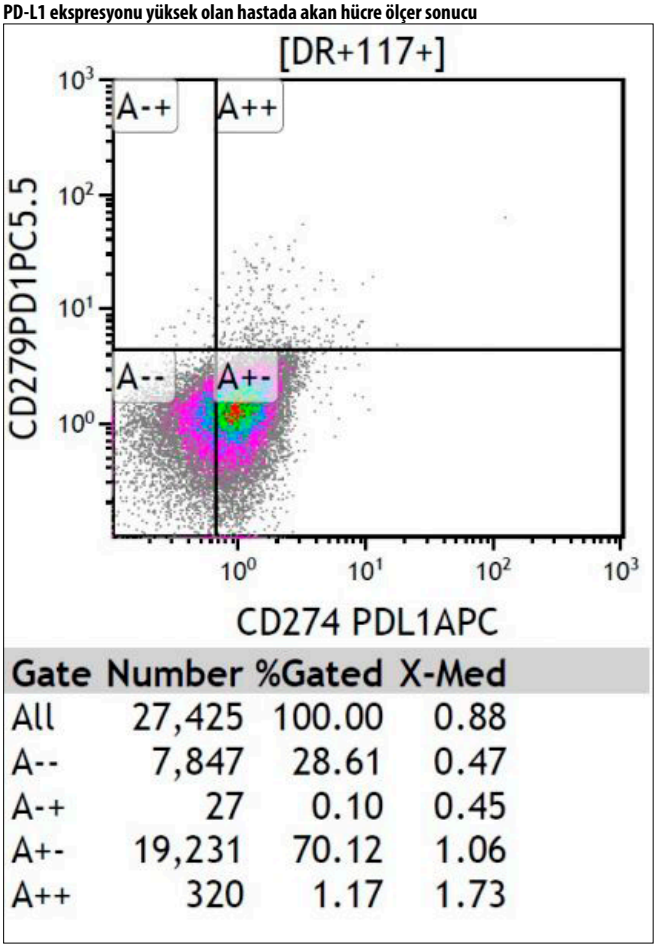
Sonuç: Bu çalışmada PD-1 ve PD-L1 ekspresyonu ile akut miyeloid lösemili hastaların sonuçları arasındaki ilişkinin aydınlatılması amaçlanmıştır. Sonuçlar immün kontrol noktası belirteçlerinin prognostik önemini desteklemekte ve yeni tanı AML hastalarında PD-1/PD-L1 ekspresyonu ile çeşitli klinik ve fenotipik etmenler arasındaki ilişkiyi ortaya koymaktadır. Ancak, bu alanda daha kapsamlı ve geniş ölçekli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: akut miyeloid lösemi, AML, PD-1, PD-L1, immün kontrol noktası belirteçleri, akım sitometri, akan hücre ölçer

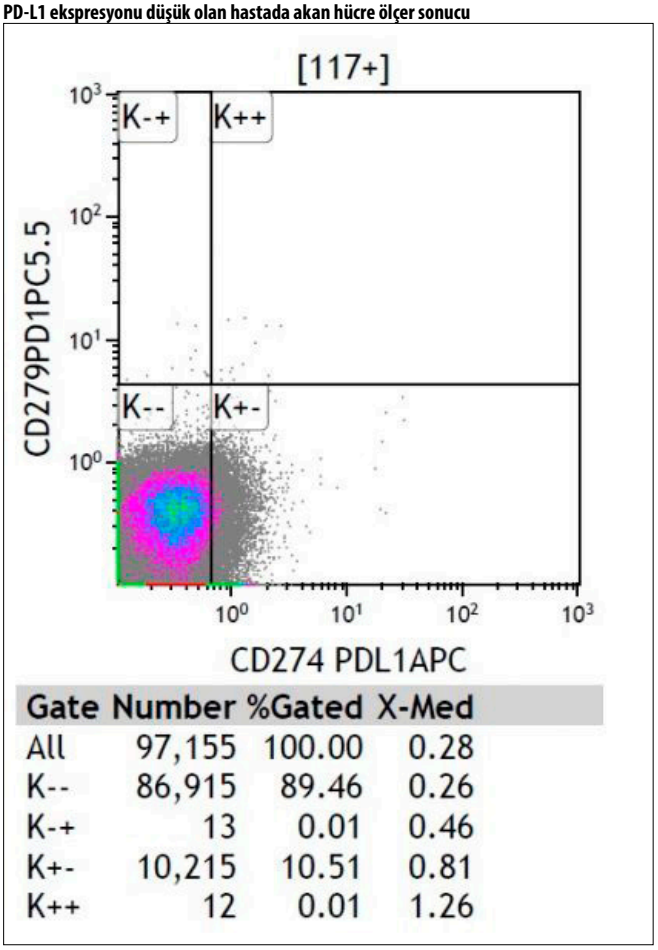
Kaynaklar

1. Dohner H, Weisdorf DJ, Bloomfield CD. Acute Myeloid Leukemia. N Engl J Med. 2015;373(12):1136-52.
2. Zhao T, Li C, Wu Y, Li B, Zhang B. Prognostic value of PD-L1 expression in tumor infiltrating immune cells in cancers: A meta-analysis. PLoS One. 2017;12(4):e0176822.
3. Yang X, Ma L, Zhang X, Huang L, Wei J. Targeting PD-1/PD-L1 pathway in myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia. Exp Hematol Oncol. 2022;11(1):11.

PD-L1 ekspresyonu yüksek olan hastada akan hücre ölçer sonucu



PD-L1 ekspresyonu düşük olan hastada akan hücre ölçer sonucu



Tablo 1. Hasta özellikleri

VERİ		*ORTANCA (ARALIK)*
	Yaş	45 (20-77)
VERİ		ORTALAMA ± STANDART SAPMA (Min-Max)
	Lökosit sayısı (x103/mm3)	43.98 ± 77.13 (2.12-337.67)
	Trombosit sayısı (x103/mm3)	68.27 ± 52.04 (2.00-231.00)
	Hemoglobin (g/dL)	9.2 ± 1.5 (7.0-13.8)
	LDH (U/L)	549 ± 431 (173-1746)
VERİ		SAYI (YÜZDE)
Cinsiyet		
	Erkek	8 (%30.8)
	Kadın	18 (%69.2)
FAB Alt Tipleri		
	M0	2 (%7.7)
	M1	0 (%0)
	M2	9 (%34.6)
	M3	2 (%7.7)
	M4	8 (%30.8)
	M5	4 (%15.4)
	M6	1 (%3.8)
Genetik		
	t(15;17)	2 (%7.7)
	NPM1-A	5 (%19.2)
	FLT3-TKD	3 (%11.5)
	NPM1-A + FLT3-ITD/FLT3-TKD	5 (%19.2)
	inv(16)	4 (%15.4)
	t(8;21)	1 (%3.8)
	CEBPA	1 (%3.8)
	Özellik yok	5 (%19.2)
ELN 2022 Risk Grubu		
	İyi	12 (%46.2)
	Orta	13 (%50.0)
	Kötü	1 (%3.8)
İndüksiyon Tedavisine Yanıt		
	CR	9 (%35)
	CRi	4 (%15)
	MLFS	3 (%12)
	PR	1 (%4)
	Yanıtsız	4 (%15)
	Yanıt için değerlendirilemez	5 (%19)
İndüksiyon Tedavisine Yanıt		
	Yanıtlı	15 (%71.4)
	Yanıtsız	6 (%28.6)
İndüksiyon Sonrası MRD Durumu		
	Negatif	7 (%43.8)
	Pozitif	9 (%56.3)

SS-23 Referans Numarası: 109

BÜYÜK GRANÜLER LENFOSİTİK LÖSEMİ TANILI HASTALARIN KLİNİK VE GENETİK ÖZELLİKLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Çağrı Küçükkayıkcı[1], Nüket Yürür Kutlay[2], Meltem Kurt Yüksel[3]

[1]*Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı*
[2]*Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Ana Bilim Dalı*
[3]*Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı*

Büyük granüler lenfositik lösemi (LGLL); sitopeniyle seyreden, çevresel kanda ve kemik iliğinde büyük granüler lenfosit (LGL) infiltrasyonuyla karakterize, klonal, kronik lenfoproliferatif neoplazidir. LGLL nadir bir hastalık olmakla birlikte klinik, fenotipik ve genotipik anlamda belirgin heterojenite göstermektedir. T-LGLL'nin Tαβ-LGLL (alfa-beta) ve Tγδ-LGLL (gamma-delta) olmak üzere iki farklı alt tipe ayrıldığı ve bunlar arasında hastalık seyri açısından farklılıklar olabileceği; ek olarak STAT3 başta olmak üzere bazı genlerdeki mutasyonların tanıya yardımcı olabileceği ve semptomatik hastalığı ön görebileceği ortaya konulmuştur. Geniş bir kohortta tüm ekzom dizileme yöntemi ile yapılan çalışmada rekürren mutasyonların özellikle kromatin modifiye edici ve epigenetik modifiye edici gen bölgelerinde yoğunlaştığını ve sıklıkla STAT3 mutasyonlarına eşlik edebildiğini göstermiştir.

Amaç: Bu çalışmada LGLL alt gruplarının ve hastalarda görülen somatik mutasyonların prognoza ve tedavi gerekliliği gelişmesine etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı'nda 2019-2024 yılları arasında LGLL ön tanısıyla tanısal amaçlı veya LGLL tanısı mevcut olup kontrol amaçlı istenen çevresel kan ve/veya kemik iliği T-lenfoproliferatif panel akım sitometri incelemesi yapılan 350 hastanın verileri dahil edilme-dışlama kriterleri açısından tarandı. 18 yaşından büyük, Dünya Sağlık Örgütü Hematolenfoid Tümörler Sınıflandırması 5. Edisyon'a (WHO-HAEM5) göre T-LGLL, NK-LGLL veya ANKL tanı kriterlerini sağlayan 79 hastanın tanı anındaki klinik ve demografik özellikleri, akım sitometri analizleri, kemik iliği histopatolojik değerlendirmeleri, genetik inceleme sonuçları, tedavileri ve tedavi yanıtları retrospektif ve kesitsel olarak incelendi. Ki-kare testi, Fisher'in kesin testi ve Mann-Whitney U testi ve lojistik regresyon kullanılarak tedavi endikasyonu ve tedavi direnci gelişimini ön görebilecek olası risk faktörleri incelendi.

Bulgular: Verileri incelenen toplam 79 hastanın 75'i (%94,9) T-LGLL, 3'ü (%3,8) hasta NK-LGLL, 1'i (%1,3) ANKL tanısıyla izlenmektedir. T-LGLL hastaları içerisinde 67 hasta Tαβ-LGLL, 8 hasta Tγδ-LGLL alt grubundadır. Hastaların ortanca yaşı 57 (19-85 yaş aralığında); kadın/erkek oranı 1,32'dir. Hastaların %54'4'ünde (n=43) en az bir komorbidite bulunmakta, en sık romatoid artrit eşlik etmektedir. Allojeneik kök hücre nakli sonrası hastalık gelişen 4 (%5,1) hasta bulunurken, hematolojik hastalıklardan otoimmün hemolitik anemi, idiopatik trombositopeni purpura, saf kırmızı hücre aplazisi ve B-hücreli neoplaziler izlenmiştir. En sık başvuru sebepleri lenfositoz ve sitopenidir, bir hasta ise cilt bulguları ile başvurusu sonrası tanı almıştır. Hastaların %51,9'unda (n=38) nötropeni, %32,9'unda (n=26) anemi ve %16,5'inde (n=13) trombositopeni, %51,9'unda (n=41) lenfositoz gözlenmiştir. Hastaların %64,1'i (n=50) tedavisiz izlenmiş, %19,2'si (n=15) tek sıra immünsüpresif tedavi (İST), %12,8'i (n=10) çok sıra İST ve %3,8'i (3 hasta) çok sıra İST ve allojenik kemik iliği nakli tedavileri almıştır. Hastaların %37,2'sinde immünsüpresif tedavi (İST) uygulanmış; çok değişkenli analizde kemik iliğinde retikülin lif artışı İST gerekliliği için olası risk faktörü (odds oranı 4,8 %95 güven aralığı ile 1,08-21,33) olarak görülmüştür. Tγδ-LGLL grubunda daha düşük lenfosit sayıları (ortanca 226,5/µL) ve daha sık İST gerekliliği olmakla beraber istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır. Tüm hastaların %7,6'sında (n=6) mortalite gelişirken, ölümlerin %66,6'sı (n=4) enfeksiyona, bir hastada intrakranial hemorajiye, bir hastada ise özefagus karsinomu zemininde olmuştur. Yeni nesil dizileme analizi yapılan 8 hastadan birinde *STAT5B* ve *TET2* genlerinde Tier sınıflamasına göre sınıf I ve II olası patojenik mutasyonlar saptanmıştır.

Sonuç: Merkezimizdeki LGLL tanılı 79 hastanın verilerini ortaya koyan çalışmamızda literatürle benzer bulgular saptanmıştır. Sitopeni etyolojisi açısından tanısal süreçteki; lenfositoz ve LGL artışı eşlik etmeyen, etiyolojisi bilinmeyen sitopeni (CUE) ve önemi belirlenmemiş idiopatik sitopeni (ICUS) ile uyumlu hastalarda LGLL azımsanamayacak sıklıkta saptanmaktadır. Tγδ-LGLL hastalarında çevresel kandaki LGL sayısı literatürle uyumlu şekilde anlamlı olarak düşük saptanmış, bu hastaların büyük kısmının

izole sitopeni ile başvurduğu, kemik iliği tutulumu olduğu ve daha yüksek oranda İST endikasyonu geliştiği görülmüştür. Kemik iliğinde retikülin lif artışı varlığının semptomatik hastalık ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir. *TET2* mutasyonunun cilt tutulumu ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Yeni nesil dizileme analizi, tanıyı destekleyebileceğinden seçilmiş hastalarda kullanılabilir. Pilot çalışma niteliğindeki çalışmamızın gelecekte daha büyük örneklem ve prospektif tasarım ile daha anlamlı sonuçlar sunabileceği düşünülmüştür.

Anahtar kelimeler: Büyük granüler lenfositik lösemi, LGLL, T-LGLL, NK-LGLL, prognoz

Kaynaklar

Marchand T, Lamy de La Chapelle T, Loughran TP. A modern view of LGL leukemia. Blood. 2024.

Magnano L, Rivero A, Matutes E. Large Granular Lymphocytic Leukemia: Current State of Diagnosis, Pathogenesis and Treatment. Curr Oncol Rep. 2022;24(5):633-44.

Barila G, Grassi A, Cheon H, Teramo A, Calabretto G, Chahal J, et al. Tgammadelta LGLL identifies a subset with more symptomatic disease: analysis of an international cohort of 137 patients. Blood. 2023;141(9):1036-46.

Barila G, Teramo A, Calabretto G, Vicenzetto C, Gasparini VR, Pavan L, et al. Stat3 mutations impact on overall survival in large granular lymphocyte leukemia: a single-center experience of 205 patients. Leukemia. 2020;34(4):1116-24.

Cheon H, Xing JC, Moosic KB, Ung J, Chan VW, Chung DS, et al. Genomic landscape of TCRalphabeta and TCRgammadelta T-large granular lymphocyte leukemia. Blood. 2022;139(20):3058-72.

Semenzato G, Calabretto G, Barila G, Gasparini VR, Teramo A, Zambello R. Not all LGL leukemias are created equal. Blood Rev. 2023;60:101058.

Lamy T, Moignet A, Loughran TP, Jr. LGL leukemia: from pathogenesis to treatment. Blood. 2017;129(9):1082-94.

Ullah F, Markouli M, Orland M, Ogbue O, Dima D, Omar N, et al. Large Granular Lymphocytic Leukemia: Clinical Features, Molecular Pathogenesis, Diagnosis and Treatment. Cancers (Basel). 2024;16(7).

LGLL tanılı hastaların demografik özellikleri

Değişken	Tüm Hastalar (n=79)	Tαβ-LGLL (n=67)	Tγδ-LGLL (n=8)	NK-LGLL (n=3)
Cinsiyet*				
Kadın	45 (57)	40 (59,7)	4 (50)	1 (33,3)
Erkek	34 (43)	27 (40,3)	4 (50)	2 (66,7)
Tanıda Yaş*				
Ortanca	57 (19-85)	57 (19-85)	62 (30-76)	62 (52-79)
<30 yaş	5 (6,3)	5 (7,5)		
30-60 yaş	46 (59)	41 (61,2)	4 (50)	1 (33,3)
>60 yaş	27 (34,2)	21 (31,3)	4 (50)	2 (66,7)
Tanı Tarihi*				
2019 öncesi	9 (11,4)	9 (13,4)		
2019 ve sonrası	70 (88,6)	58 (86,6)	8 (100)	3 (100)
Başvuru Şikâyeti*				
Sitopeni	47 (59,5)	35 (52,2)	7 (87,5)	3 (100)
Lenfositoz	41 (51,9)	39 (58,2)	1 (12,5)	
Lenfositoz ve Sitopeni	11 (13,9)	9 (13,4)		
Diğer	2 (2,6)	2 (3)		
B-semptomu*	4 (5,1)	2 (3)	1 (12,5)	
Nötropeni İlişkili Enfeksiyon*	7 (8,9)	4 (6)	3 (37,5)	
Splenomegali*				
Var	7 (8,9)	6 (9)	1 (12,5)	
Splenektomize	5 (6,3)	5 (7,5)		
Lenfadenopati*	6 (7,6)	5 (7,5)	1 (12,5)	
Cilt Tutulumu*	1 (1,3)	1 (1,5)		
Tanı Grupları*				
T-LGLL	75 (94,9)			
Tαβ-LGLL	67 (84,8)			
Tγδ-LGLL	8 (10,1)			
NK-LGLL	3 (3,8)			
ANKL	1 (1,3)			
Takip Süresi, ay (Ortanca)	28 (1-135)			

*n (%)

LGLL tanılı hastaların komorbiditeleri

	Tüm LGLL (n=78)	Tαβ-LGLL (n=67)	Tγδ-LGLL (n=8)	NK-LGLL (n=3)
Ek Hastalık	**44 (56,4)**	**37 (55,2)**	**4 (50)**	**2 (66,7)**
Otoimmün Hastalıklar	**33 (42,3)**	**30 (44,8)**	**3 (37,5)**	
Hematolojik	16 (20,3)	16 (23,9)		
Diğer	19 (24,4)	16 (23,9)	3 (37,5)	
Hematolojik Hastalıklar	**21 (26,6)**	**19 (28,4)**	**1 (12,5)**	**1 (33,3)**
OİHA	4 (5,1)	4 (6)		
ITP	4 (5,1)	4 (6)		
Allojeneik KHN	4 (5,1)	4 (6)		
GvHH	3 (3,8)	3 (4,5)		
B-hücreli Neoplazi	3 (3,8)	3 (4,5)		
AA	2 (2,5)	2 (3)		
PRCA	2 (2,5)	2 (3)		
Amegakaryositik Trombositopeni	1 (1,3)	1 (1,5)		
MDS	1 (1,3)			1 (33,3)
KMPH	1 (1,3)		1 (12,5)	
Diğer Hastalıklar				
RA	11 (13,9)	9 (13,4)	2 (25)	
Spondiloartropati	3 (3,8)	3 (4,5)		
Sjögren Hastalığı	1 (1,3)		1 (12,5)	
Psoriatik Artrit	1 (1,3)	1 (1,5)		
Sistemik Skleroz	1 (1,3)	1 (1,5)		
Vitiligo	1 (1,3)	1 (1,5)		
CVID	1 (1,3)	1 (1,5)		
Hashimoto hipotiroidi	1 (1,3)	1 (1,5)		
Solid Tümörler	**5 (6,3)**	**4 (6)**		**1 (33,3)**
Meme	2 (2,5)	1 (1,5)		1 (33,3)
Kolorektal	1 (1,3)	1 (1,5)		
Özefagus	1 (1,3)	1 (1,5)		
Deri	1 (1,3)	1 (1,5)		
Tanı Öncesi İmmünsüpresif Kullanımı	**13 (16,4)**	**10 (14,9)**	**3 (37,5)**	
Anti-TNF	3 (3,8)	3 (4,5)		
Glukokortikoid	3 (3,8)	1 (1,5)	2 (25)	
CSA	3 (3,8)	3 (4,5)		
MTX	2 (2,5)	2 (3)		
Abatasept	1 (1,3)	1 (1,5)		
Azatiyoprin	1 (1,3)		1 (12,5)	

LGLL tanılı hastaların başvurudaki tam kan sayımı anormallikleri

	Tüm Hastalar (n=78)	Tαβ-LGLL (n=67)	Tγδ-LGLL (n=8)	NK-LGLL (n=3)
Tek Sitopeni	31 (39,2)			
Bisitopeni	12 (15,2)			
Pansitopeni	7 (8,9)			
Nötropeni	38 (51,9)	29 (43,3)	6 (75)	3 (100)
ANC < 0,5 x 10^9/L	6 (7,6)	5 (7,5)	1 (12,5)	
ANC < 0,2 x 10^9/L	4 (5,1)	3 (4,5)	1 (12,5)	
Anemi	26 (32,9)	21 (31,3)	2 (25)	2 (66,7)
Transfüzyon-Bağımlı	8 (10,1)	6 (9)	1 (12,5)	
Trombositopeni	13 (16,5)	9 (13,4)	1 (12,5)	2 (66,7)
PLT < 50 x 10^9/L	4 (5,1)	3 (4,5)		
Lenfositoz	41 (51,9)	39 (58,2)	1 (12,5)	
Lenfopeni	16 (20,3)	9 (13,4)	5 (62,5)	2 (66,7)
Monositoz	16 (20,3)	16 (23,9)		

LGLL tanılı hastaların akım sitometri sonuçları

	Tαβ-LGLL (n=67)	Tγδ-LGLL (n=8)	NK-LGLL (n=3)	p değeri
Çevresel Kan				
T-hücre Oranı**	88 (47-99)	78 (74-91)	40 (21-60)	
NK-hücre Oranı**	6 (1-39)	7,5 (1-13)	31 (2-37)	
LGL/Lenfosit Oranı**	34 (4-87)	18,3 (8-47)	37 (11-73)	0,13[a]
LGL Oranı > %50*	17 (25,4)	0 (0)	1 (33,3)	0,19[b]
LGL Sayısı**	1198 (30-5811)	226,5 (197-1964)	225 (108-2160)	**0,003[a]**
LGL > 500/µL*	52 (77,6)	1 (12,5)	1 (33,3)	**0,001[b]**
LGL > 2000/µL*	22 (32,8)	0 (0)	0 (0)	0,1[b]
	Tαβ-LGLL (n=38)	Tγδ-LGLL (n=6)	NK-LGL (n=1)	
Kemik İliği				
LGL/Lenfosit Oranı**	37,5 (6-82)	25 (8-53)	43	0,224[a]

*n (%)
**Ortanca (Minimum-Maksimum)
[a] Mann-Whitney U Testi (Tαβ-LGLL ve Tγδ-LGLL arasında)
[b] Fisher's Exact Test (Tαβ-LGLL ve Tγδ-LGLL arasında)

LGLL tanılı hastalarda İST endikasyonu gelişimi için lojistik regresyon analizi

	Tek Değişkenli			Çok Değişkenli		
	OR	%95 CI	p	OR	%95 CI	p
Retikülin Lif Artışı	4,65	1,12-19,28	0,034	4,8*	1,08-21,33	**0,039**
LGL > 500/µL	0,38	0,14-1,01	0,053	0,52	0,16-1,69	0,28
CD16 Negatif	3,14	1,12-8,82	0,03	2,62	0,81-8,46	0,11
Hematolojik Hastalık	2,26	0,82-6,24	0,12	2,05	0,61-6,84	0,24

OR: Odds oranı
*Yaşa ve cinsiyete göre düzeltilmiş

NGS sonucunda mutasyon saptanan hastaların özellikleri

Demografik/Klinik Özellikler	NGS Sonucu	
	Gen İsmi / Transkript Varyant Bilgileri	Varyant Fraksiyonu
66 yaş erkek Tαβ-LGLL, Eşlik eden MBL/KLL Cilt Tutulumu, lenfositoz Çevresel LGL Sayısı/Oranı: 2,4 x 10^9/L, %47 CD3+ CD4+ CD8- CD16- CD56-/+ CD57+ Kombinasyon Kemoterapi	***STAT5B*** / NM_012448.4 • c.1883C>G, p.Thr628Ser (Tier III / önemi bilinmeyen varyant) • c.1924A>C, p.Asn642His (Tier I / olası patojenik) • c.1994A>T, p.Tyr665Phe (Tier III / önemi bilinmeyen varyant)	%1,02 %10 %7,8
	TET2 / NM_001127208.3 • c.3008G>A, p.Trp1003* (Tier IIC / olası patojenik)	%15
	NOTCH2 / NM_024408.4 • c.7_8delGCinsTT, p.Ala3Phe (Tier III / önemi bilinmeyen varyant)	%8,55
58 yaş kadın Tαβ-LGLL Nötropeni Çevresel LGL Sayısı/Oranı: 0,6 x 10^9/L, %34 CD3+ CD4- CD8+ CD16+ CD56-/+ CD57+ Tedavisiz izlem	***STAT5B*** / NM_012448.4 • c.1883C>G, p.Thr628Ser (Tier III / önemi bilinmeyen varyant)	%4,97
	NOTCH2 / NM_024408.4 • c.7_8delGCinsTT, p.Ala3Phe (Tier III / önemi bilinmeyen varyant)	%7,96
	DNMT3A / NM_175629.2 • c.2082+1G>A (Tier III / önemi bilinmeyen varyant)	%1,74
56 yaş kadın Tγδ-LGLL, RA Nötropeni, splenomegali Çevresel LGL Sayısı/Oranı: 0,2 x 10^9/L, %16 CD3+ CD4- CD8+ CD16+ CD56+/- CD57+ Sadece G-CSF ile izlem	***TP53*** / NM_000546.6 • c.694A>C p.Ile232Leu (Tier II / olası patojenik)	%50

Çok değişkenli analiz ile ileri yaş, kız cinsiyet ve santral sinir sistemi (SSS) tutulumu diyabet gelişimi için bağımsız risk faktörleri olarak belirlendi. Diyabet riskinin her bir yaş artışı ile 1,39 kat, kız cinsiyette 2,87 kat, MSS tutulumu olanlarda 4,16 kat ve travmatik LP yapılmış hastalarda 3,85 kat arttığı gösterildi.

Diyabetli 45 hastanın 25'ine (%55,5) insülin tedavisi ortanca 24,7 gün uygulandı. İnsülin gereksinimi dört günden uzun süren hastaların insülin tedavisine başlanmadan önceki HbA1c seviyeleri ve glukoz/insülin oranlarının daha kısa süre kullananlara oranla daha yüksek olduğu görüldü (sırasıyla p=0,002 ve p=0,009). Bu veri uzun süre insülin gereksinimi olan hastalarda hipergliseminin temel mekanizmasının insülin direncinden daha çok yetersiz insülin yapımı olduğunu düşündürdü.

Sonuç olarak ALL'li çocuklarda diyabet gelişiminde, tedavide kullanılan ilaçlar ve dozalarından daha çok hasta ile ilişkili faktörlerin rol oynadığı gösterildi. Remisyon indüksiyon döneminde diyabet gelişimi için glukokortikoid ve asparajinaz dozlarından bağımsız olarak özellikle ileri yaş, kız cinsiyet ve MSS tutulumu olanların risk taşıdıkları saptandı. Ayrıca relaps hastalığı olanların da 1/4'ünde diyabet görülmesi nedeniyle relaps tedavisi alan hastalarda yakın kan şekeri izlemi gerekliliği gösterildi.

Anahtar kelimeler: akut lenfoblastik lösemi, ilaç ilişkili hiperglisemi, sekonder diyabet, çocuk, insülin

■ Pediatrik Akut Lösemiler

SS-24 Referans Numarası: 175

ÇOCUKLUK ÇAĞI AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİ TEDAVİSİNDE İLAÇ İLİŞKİLİ DİYABET : KİMLER, NE ZAMAN DAHA RİSKLİ?

Fatma Gül Ersan[1], Hülya Yılmaz[1], Çağrı Coşkun[3], Doğuş Vurallı Karaoğlan[2], Barış Kuşkonmaz[3], Zeynep Alev Özön[2], Şule Ünal[3], Selin Aytaç[3], Elmas Nazlı Gönç[2]

[1]Hacettepe Üniversitesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı
[2]Hacettepe Üniversitesi Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı
[3]Hacettepe Üniversitesi Çocuk Hematolojisi Bilim Dalı

Hiperglisemi, ALL tedavisi sırasında sık görülen önemli bir metabolik bozukluktur. Literatürde sıklığı %8-35 arasında değişmektedir. Hiperglisemiden sorumlu tutulan ana faktörler tedavi protokollerinde yer alan yüksek doz glukokortikoid ve asparaginazlardır. Çalışmamızda, glukokortikoid ve asparajinaz dozları farklı olan iki ALL tedavi protokolü sırasında hiperglisemi gelişen hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri incelenmiş ve diyabet gelişimi açısından hasta, hastalık ve tedavi ile ilgili risk faktörleri araştırılmıştır.

2008 ile 2023 yılları arasında merkezimizde ALL tedavisi gören, ortanca yaşı 5 olan 278 çocuk (115 kız, %41,4) çalışmaya dahil edildi. 2008-2016 yılları arasında 173 hastanın Modifiye St Jude Total XV (St Jude) protokolü, 2016-2023 yılları arasında ise 105 hastanın ALL IC BFM 2009 (BFM) protokolü aldığı saptandı. İki protokol arasındaki temel fark, remisyon indüksiyon dönemi boyunca verilen glukokortikoid ve asparajinaz dozları idi. St Jude protokolünde ortalama kümülatif glukokortikoid dozu 26600 mg/m2 hidrokortizon eşdeğeri metilprednizolon ve 75000 U/m^2 L-asparajinaz iken, BFM protokolünde 7170 mg/m2 hidrokortizon eşdeğeri prednizolon ve 40000 U/m^2 L-asparajinazdır.

Hastaların demografik verileri, ALL hastalığı ve hiperglisemi ile ilgili klinik ve laboratuvar verileri dosya kayıtlarından toplandı. Yalnızca tek ölçümde kan şekerinin 200 mg/dL ve üzerinde olması veya hipergliseminin 24 saatten az sürmesi *kısa süreli hiperglisemi*, 24 saatten uzun sürmesi *diyabet* olarak tanımlandı.

İki farklı protokolle tedavi edilen hastaların tanıdaki özellikleri (yaş, cinsiyet, beyaz küre sayısı, immünfenotip ve risk grubu) arasında istatistiksel açıdan fark yoktu. Kısa süreli hiperglisemi oranları (St Jude: %21,5, BFM: %20) ve diyabet oranları (St Jude: %18,5, BFM: %12,4) iki protokol için benzerdi (sırasıyla[ENG1] p = 0,617 ve p = 0, 80). Ayrıca tedavi dönemlerine göre hiperglisemi sıklıkları arasında da fark yoktu. Bu nedenle ileri analizler için her iki grup birlikte değerlendirildi. Tüm tedavi dönemi boyunca 278 hastanın 60'ında (%21,5) kısa süreli hiperglisemi ve 45'inde (%16,2) diyabet gelişti. Kısa süreli hiperglisemi ve diyabet, remisyon indüksiyon döneminde (sırasıyla %15.4, %9.7) ve relapsta (sırasıyla %7,4, %26) diğer dönemlere kıyasla daha sık görüldü. Her iki tedavi protokolünün remisyon indüksiyon döneminde diyabet görülme oranı sık ve benzer olması nedeniyle diyabet gelişimi için risk faktörleri bu döneme özgü incelendi.

■ Erişkin Akut Lösemiler

SS-25 Referans Numarası: 377

AKUT MYELOİD LÖSEMİ TANILI HASTALARDA WT1 POLİMORFİZMİ HASTALIK PROGNOZU VE MİNİMAL KALINTI HASTALIK İZLEMİNDE ETKİLİ BİR BELİRTEÇ MİDİR?

Lale Aydın Kaynar[1], Emine Merve Savaş[1], Selin Küçükyurt Kaya[1], Haktan Bağış Erdem[2], Ufuk Gördük[1], Hacer Berna Afacan Öztürk[1], Jale Yıldız[1], Murat Albayrak[1], Şahika Zeynep Akı[1], Ahmet Kürşad Güneş[1]

[1]Etlik Şehir Hastanesi, Hematoloji Kliniği
[2]Etlik Şehir Hastanesi , Tıbbi Genetik Kliniği

Giriş ve Amaç: 11p13 kromozomunda bulunan Wilms tümör geni 1 (WT1), ilk olarak 1990 yılında Wilms tümöründe supresör gen olarak tanımlandı. WT1 transkripsiyonu, RNA metabolizmasını, translasyonu ve hem onkogenik hem de tümör baskılayıcı fonksiyonları düzenler. Birçok solid kanserde WT1'in ekspresyonu arttığı için potansiyel bir onkogen olarak kabul edilir. WT1 ekspresyonu CD34+ progenitör hücrelerde tespit edilebilir, ancak hematopoietik farklılaşma süreci sırasında azalır ve olgun lökositlerde tespit edilemez. Lösemide WT1'in patogenezi tam olarak ortaya çıkarılmamış olmasına rağmen, WT1'in düşük ekspresyonuna klinik remisyon ve yüksek ekspresyonuna nüks eşlik etmesi WT1'in akut lösemide potansiyel bir prognostik faktör olabileceğini göstermektedir. Birçok çalışma WT1 polimorfizminin AML prognozu ile ilişkisini araştırmıştır ancak sonuçlar hala tartışmalıdır. WT1 polimorfizmi AML hastalarında genel sağkalım(OS) ve relapssız sağkalım(RFS) ile ilişkili bulunmuştur. Dolayısıyla WT1 polimorfizmi AML'nin prognostik bir faktörü olabilir. Tanı sırasında AML hastalarının çoğunda WT1 aşırı ekspresyonu gözlemlenirken kemoterapi ile tam remisyon (CR) sağlandığında bu durumun ortadan kalktığı görülmüştür. Bu nedenle, WT1 ekspresyonu klinikte minimal rezidüel hastalığın (MRD) da tespiti için potansiyel bir biyobelirteç olarak kabul edilmektedir.

Çalışmamızda Akut myeloid lösemi hastalarımızda tanıda, remisyon indüksiyon tedavisi sonrasında ve konsolidasyon tedavi bitiminde ve relapsta WT1 PCR düzeyi bakılması ve hastalık prognozu ve minimal kalıntı hastalık göstergesi olarak izlemini planladık.

Yöntem: Çalışmamıza Etlik Şehir Hastanesi Hematoloji Kliniğinde 01.11.2022-.01.08.2024 tarihleri arasında AML tanısı almış ve tanıda WT1 pozitifliği olan,18 yaş üstü hastalar dahil edilmiştir. AML tanısı alan hastalarda risk sınıflaması için AML PCR paneli, AML FISH paneli ve kromozom analizi rutin olarak bakılmaktadır. Remisyon indüksiyon sonrasında ve konsolidasyon tedavi bitiminde ise tanıda pozitif saptanan genetik anormalliklerin izlemi rutin olarak yapılmaktadır. Bu nedenle AML tanısı olan hastalara ait sonuçlar ve tedaviler ve tedavi sonrasında bakılan genetik markerler hasta dosyalarından taranarak yapılmış retrospektif bir gözlemsel çalışmadır.WT1 PCR düzeyleri tanıda ve tedavi sonrasındaki kayıtlardan taranmıştır.

AML tanılı WT1 pozitifliği saptanan olgularda tedavi sonrası remisyon elde edildiğinde WT1 düzeylerinde azalma ve negatifleşme açısından takip edilmesi planlandı. Relaps olan hastalarda da tekrar artış olması hastalık takibinde kullanılabilecek bir parametre olması açısından değerlendirilmesi planlandı.

Sağkalım eğrileri Kaplan Meier analizi ve log rank testi ile yapılmıştır. Veriler SPSS programında değerlendirilmiştir, İstatistiksel anlamlılık düzeyi p<0.05 alınmıştır.

Bulgular: Merkezimizde 01.11.2022-01.08.2024 tarihleri arasında AML (APL tanılı hastalar hariç) tanısı almış olan 145 hastadan; WT1 PCR'ı tanıda pozitif(50 kopya üzeri) saptanan 69 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların 35(%50.7)'i kadın 34 (%49.3)'ü erkekti. Hastaların median yaşı 58 (44-71) olarak bulundu. ELN 2022 risk sınıflamasına göre 20 hasta (%29) iyi risk, 29 hasta (%42) orta risk, 19 hasta (%27.5) kötü riskli grupta idi. 27 hastada (%39.1) WT1'e NPM 1 pozitifliği eşlik etmekteydi. 20 hastada (%28.9) FLT3 ITD, 1 hastada (%1.44) FLT3 TKD pozitifti. 46 hasta (%66.7), intensif tedavi 23 hasta (%33.3) non-intensif tedavi alarak remisyon indüksiyon tedavilerini tamamlamışlardı. Tedavi sonrasında 52 hastada (%75.3) tam hematolojik yanıt (CR+CRi) , 4 hastada (%5.8) kısmi yanıt (PR) elde edilirken, 7 hasta (%10.1) yanıtsızdı, 6 hasta (%8.7) yanıt değerlendirilmesi yapılmadan önce ex oldu. WT1 PCR 50 kopya ve üzeri pozitif olarak kabul edildi. Hastalarda başlangıç median WT1 değeri 2033 (1056-4437) kopya olarak saptandı.

1.konsolidasyon sonu yapılan MRD değerlendirmelerinde Flow MRD 32 hastada (%46.4) pozitif saptandı. 69 hastanın 50'sinde (%72.4) WT1'in negatifleştiği görüldü. NPM1 pozitif 27 hastanın 22'sinde (%81.4) NPM1 negatifleşmiş olup aynı hasta grubunda WT1 negatifleşme oranı %92.5 olarak bulundu. FLT3 pozitif 21 hastanın 18'inde (%86.8) negatifleşme izlenirken aynı hasta grubunda WT1'in 20 (%95.2) hastada negatifleştiği görüldü. Birinci konsolidasyon sonu WT1 moleküler belirteci negatifleşmiş hasta grubunda WT1 pozitifliği sebat eden hasta grubuna göre hem toplam sağkalım (OS) hem de relapssız sağkalım (RFS) anlamlı olarak yüksek bulundu (p=0.07 ve P=0.02) (Şekil 1-2)

Sonuç: WT1 PCR AML hastalarında prognostik bir belirteç olarak kullanılabileceği gibi, tanıda , tedavi sonrasında ve relaps ta izlenilerek hastaların ölçülebilir kalıntı hastalık takibinde faydalı olabilir.

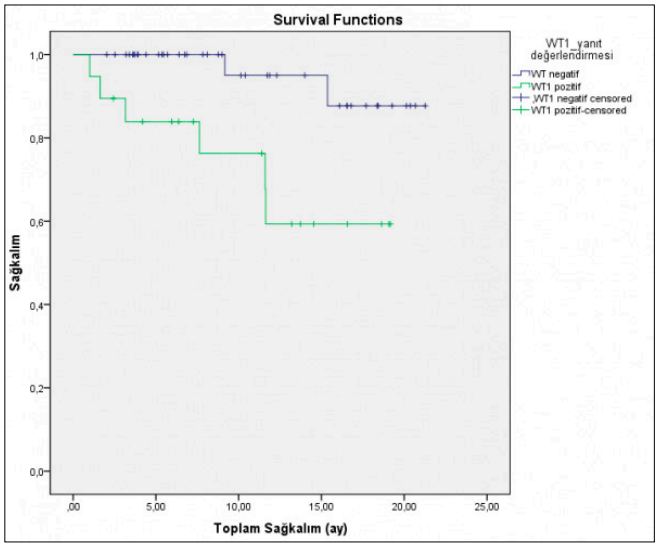
Anahtar kelimeler: Akut myeloid lösemi, minimal kalıntı hastalık, WT1-PCR

Kaynaklar

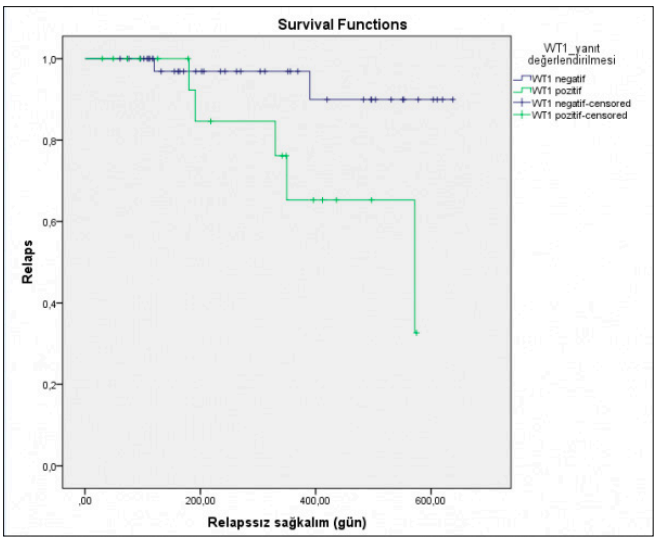
1.The Wilms Tumor-1 (WT1) rs16754 polymorphism is a prognostic factor in acute myeloid leukemia (AML): a meta-analysis. Oncotarget 2016 May 31; 7(22):

2. Wilms tumour gene 1 overexpression in bone marrow as a marker for minimal residual disease in acute myeloid leukaemia. J Haematol 2008 Mar;80(3):201-7.

3. Real-Time Quantitative Polymerase Chain Reaction Detection of Minimal Residual Disease by Standardized WT1 Assay to Enhance Risk Stratification in Acute Myeloid Leukemia: A European LeukemiaNet Study . Journal of Clinical Oncology Vol 27 Issue 31



Şekil.1. Tedavi sonu WT1 negatif ve pozitif gruplarda sağkalım oranlarının karşılaştırılması



Şekil 2. Tedavi sonu WT1 negatif ve pozitif gruplarda relapssız sağkalım (RFS) oranlarının karşılaştırılması

Erişkin Akut Lösemiler

SS-26 Referans Numarası: 494

RELAPS REFRAKTER AKUT LÖSEMİ KURTARMA TEDAVİSİNDE FLAMSA PROTOKOLÜ FLAG-IDA'YA BİR ALTERNATİF OLABİLİR Mİ?

Emine Merve Savaş[1], Hale Hilal Bozkurt[2], Nevin Işıl Kemer[2], Şeyma Yıldız[3], Münevver İrem Kök Yılmaz[4], Zeynep Arzu Yeğin[4], Abdullah Münci Yağcı[4], Zübeyde Nur Özkurt [4]

[1]Etlik Şehir Hastanesi Erişkin Hematoloji Kliniği
[2]Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı
[3]Kocaeli Şehir Hastanesi Erişkin Hematoloji Kliniği
[4]Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı

Giriş: Akut lösemilerde remisyon indüksiyon tedavi başarısızlığı önemli bir kötü prognostik göstergedir. Allojeneik kök hücre nakli öncesi tam hematolojik yanıt sağlamış olmak nakil sonu sağkalımın en önemli göstergelerinden biridir. Nakil öncesi primer refrakter akut lösemi hastalarında kurtarma tedavisi seçenekleri sınırlıdır. Kurtarma protokollerinden biri olan FLAG-Ida protokolü sağkalım oranları açısından görece iyi sonuçlar sağlamakla birlikte özellikle uzun sitopeni süresinin yönetimi zor olabilmektedir. Bu nedenle remisyon indüksiyon tedavi başarısızlığı görülen ve nakile uygun hasta grubunda nakle köprüleme tedavisi olarak nakil süresini geciktirmeyecek, başarı oranı yüksek ve yan etki profili güvenli alternatif protokollere ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda relaps refrakter akut lösemili hastalarda nakil öncesi ve nakil sonrası süreçte FLAG-Ida ve FLAMSA kurtarma rejimi sonuçlarının karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem: Gazi Üniversitesi Erişkin Hematoloji Kliniğinde akut lösemi tanısı almış, birinci basamak sonu tedavi yanıtsızlığı (n=69) ve nakil sonrası nüks (n=16) nedeni ile Nisan 2010 ile Ağustos 2023 tarihleri arasında kurtarma tedavisi olarak FLAG-Ida veya FLAMSA protokolü alan toplam 85 hasta geriye dönük olarak analiz edildi. Nakil hazırlama rejimi olarak FLAMSA-RIC protokolü kullanılan hastalar ile rejimlere Venetoklaks gibi ikinci bir ajan eklenen hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Sağkalım analizleri allojeneik kök hücre nakli öncesi (primer refrakter grup) grupta Kaplan Meier log rank analizi kullanılarak, akut myeloid lösemi (AML), akut lenfoblastik lösemi (ALL) için ayrı ayrı yapıldı. Nakil sonrası grupta hasta sayısı az olması nedeniyle bu grupta sağ kalım analizleri yapılmadı.

Bulgular: Primer refrakter lösemili hastalarda nakle köprüleme amacıyla FLAG-Ida (n=47) veya FLAMSA (n=22) alan hastaların verileri karşılaştırıldı: Gruplar arasındaki yaş ve cinsiyet dağılımları benzerdi. FLAG Ida ve FLAMSA alan hastalarda birinci kür sonu morfolojik remisyon oranları benzerdi (%74.5 ve %63.6, p= 0.25). FLAMSA grubunda, FLAG Ida grubuna göre bir kür sonu remisyon elde edilene kadar median yatış süresinin [26 (24-38) gün ve 30 (28-37) gün, p=0.018] ve median nötropeni süresinin [median 25 (22-29) gün ve 28.5 (26-36) gün (p=0.03)] daha kısa olduğu izlendi. Trombositopeni düzelme günü FLAMSA grubunda median 24(21-26) gün iken FLAG IDA grubunda median 31(30-36) gün olarak hesaplandı

(p<0.01). Her iki grupta nötropenik ateş, kateter enfeksiyonu ve fungal enfeksiyon oranları benzer iken bakteriyel pnömoni gelişme oranı FLAG-IDA grubunda FLAMSA grubuna göre daha yüksekti (%69 ve %30 p=0.03). Allojeneik nakil sonrası 2 yıllık relapssız sağkalım hızı (RFS) FLAG-Ida AML kolunda %71 (56-86) iken FLAMSA AML kolunda %61 (34-88), FLAG-IDA ALL kolunda %41 (11-71), FLAMSA ALL kolunda %33 (5-70) olarak hesaplandı. Log rank analizinde gruplar arasında sağkalım hızları açısından fark saptanmadı (p=0.105 ve p=0.47) (**Şekil 1**). 2 yıllık toplam sağkalım (OS) hızları karşılaştırıldığında FLAG-Ida AML kolunda %69.6 (54-84), FLAMSA AML kolunda %49.2(24-74), FLAG IDA ALL kolunda %42 (15-69) FLAMSA ALL kolunda %33 (10-60) olarak hesaplandı (**Şekil 2**). Her iki grupta sağkalım hızları FLAG IDA lehine yüksek olmakla birlikte log-rank analizinde istatistiksel fark saptanmadı (p=0.103 ve p=0.93).

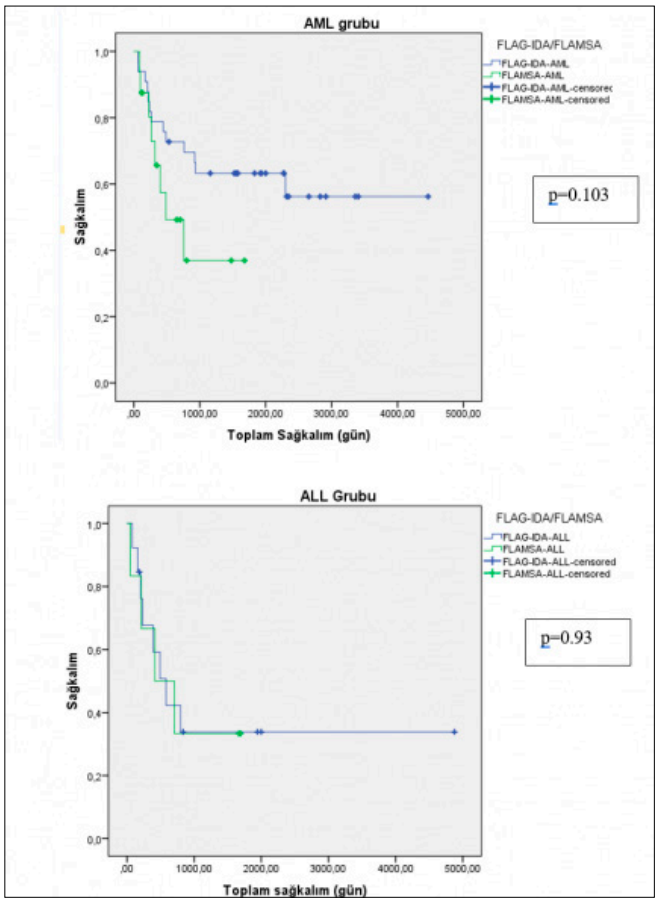
Post-transplant nüks hastalarda hematolojik tam yanıt oranı FLAG-Ida grubunda(n=8) %37.5, iken FLAMSA grubunda(n=8) %25 olarak saptandı (p=0.5). FLAMSA grubunda nötropeniden çıkış süresi [median 24(21-25) gün] ve hastanede yatış süresi [median 25 gün (19-29)] FLAG-Ida grubundaki nötropeniden çıkış süresi [median 32 gün (30-34)] ve hospitalizasyon süresine göre [median 36 (31-53)] anlamlı olarak düşüktü (p=0.015 ve p=0.03).

Sonuç: Primer refrakter akut lösemi hastalarında allojeneik nakle köprüleme rejimi olarak, özellikle ALL'li hastalarda, FLAMSA rejimi FLAG-IDA rejimi ile benzer sağkalım oranları olması sitopeni süresinin ve hastane yatış süresinin kısa olması, enfeksiyon riskinin düşük olması nedeni ile alternatif bir tedavi olarak kullanılabilir.

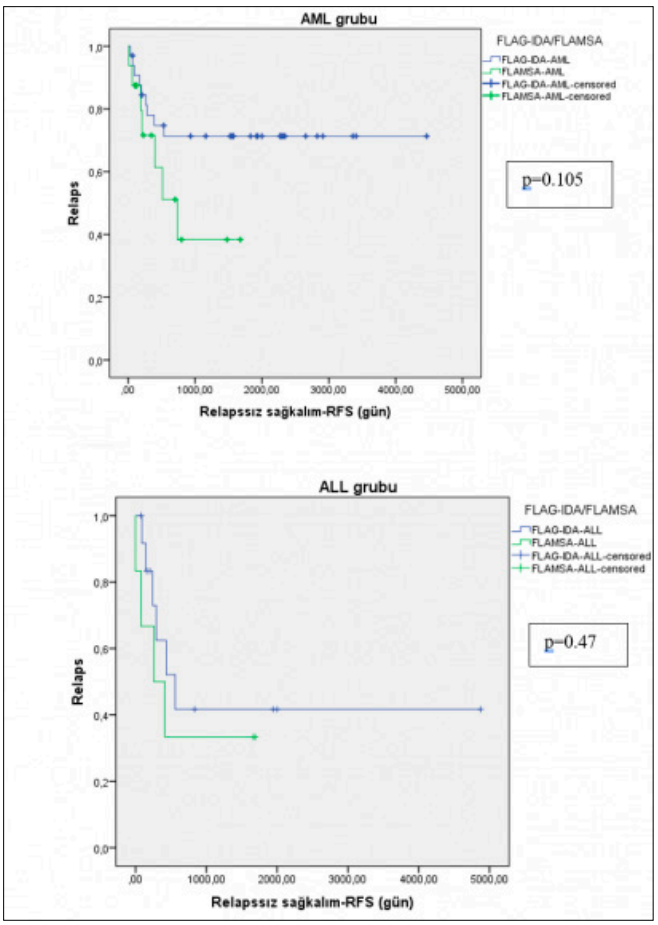
Anahtar kelimeler: refrakter lösemi, FLAG, FLAMSA, allojeneik kök hücre nakli

Kaynaklar

1. Fong, Chun Yew, et al. "Fludarabine, cytarabine, granulocyte-colony stimulating factor and amsacrine: an effective salvage therapy option for acute myeloid leukemia at first relapse." Leukemia & Lymphoma 54.2 (2013): 336-341.
2. Kolb, Hans-Jochem, and Christoph Schmid. "The FLAMSA concept—past and future." Annals of Hematology 99.9 (2020): 1979-1988.
3. Shargian-Alon, Liat, et al. "Sequential Treatment with FLAG-IDA Salvage Chemotherapy Followed By Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation in Patients with Relapsed/Refractory Acute Leukemia." Blood 132 (2018): 5788.
4. Farooq, Muhammad Umer, et al. "FLAG vs FLAG-IDA: outcomes in relapsed/refractory acute leukemias." Cancer Chemotherapy and Pharmacology 83 (2019): 1191-1193.



Şekil 2. Allojeneik kök hücre nakli yapılan AML ve ALL hasta gruplarında nakil öncesi kurtarma tedavilerine göre hastalıksız sağkalım oranları



Şekil 1. Allojeneik kök hücre nakli yapılan AML ve ALL hasta gruplarında nakil öncesi kurtarma tedavilerine göre relapssız sağkalım oranları

■ Erişkin Akut Lösemiler

SS-27 Referans Numarası: 224

MİYELODİSPLASTİK SENDROMDA VENETOKLAKS TEDAVİSİ GERÇEK YAŞAM VERİSİ: TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ LÖSEMİ ÇALIŞMA GRUBU

Ferda Can[1], Fatma Aykaş[2], Sevil Sadri[3], Deniz Özmen[4], Rafiye Çiftçiler[5], İpek Yıldız[6], Fatma Keklik Karadağ[7], Hale Bülbül[7], Ayşe Hilal Eroğlu Küçükdiler[8], Ayşe Uysal[9], Serkan Ünal[10], Atakan Tekinalp[11], Selin Merih Urlu[12], Zeynep Tuğba Karabulut Güven[13], Nesibe Taşer Kanat[14], Ali Ünal[14], Serhat Çelik[15], Volkan Karakuş[2]

[1]Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Hematoloji Bölümü
[2]Antalya Eğitim Araştırma Hastanesi Hematoloji Bölümü
[3]Bursa Şehir Hastanesi
[4]İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Hematoloji Bölümü
[5]Selçuk Üniversitesi Hematoloji Bölümü
[6]Kartal Doktor Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi
[7]İzmir Şehir Hastanesi
[8]Aydın Devlet Hastanesi
[9]Fırat Üniversitesi Hematoloji Bölümü
[10]Kastamonu Eğitim Araştırma Hastanesi
[11]Necmettin Erbakan Üniversitesi Hematoloji Bölümü
[12]Ankara Medicana Hastanesi Hematoloji Bölümü
[13]Adana Şehir Hastanesi
[14]Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bölümü
[15]Ankara Yenimahalle Eğitim Araştırma Hastanesi

Giriş: Hipometile edici ajan (HMA) ile birlikte venetoklaks tedavisinin özellikle akut miyeloid lösemide (AML) başarılı kullanımından sonra bu kombinasyon klinik pratikte miyelodisplastik sendromlu (MDS) artmış blast alt tipi olan hastalarda da kullanım alanı bulmaya başladı. Ülkemizde endikasyon dışı onam alınarak kullanmaya başladığımız bu kombinasyonun gerçek yaşam verilerinin toplanarak yayınlanmasının allojeneik kök hücre nakli tek küratif seçenek olan MDS hastalarındaki toplam sağkalıma etkisi, etkinlik, dozlama, yan etki, nakil köprüleme amacıyla verilmesinin yararının olup olmadığı değerlendirildi.

Metot: Çok merkezli, geriye yönelik değerlendirme yapılan çalışmada artmış blastlı MDS tanısı almış; HMA ile venetoklaks kombinasyon tedavisi verilmiş hastalar değerlendirildi.

Bulgular: Yirmi üç kadın, 34 erkek toplam 57 hastanın verisi analiz edildi. Median yaş 69(28-84) idi. 19 hastanın tanısı artmış blast-1, 38 hastanın tanısı ise artmış blast-2 idi. Tanı kemik iliği blast yüzdesi median %13(5-19) idi. Tanı IPSS, WPSS, R-IPSS prognostic skorlama sonuçları median sırasıyla 2; 4; 5,5 idi. Hastaların 37'sinin eşlik eden hastalıkları varken %30' unun birden fazla komorbid durumu vardı. Tanı anında %74 hasta kan ürünü transfüzyon bağımlılığına sahipti. Birinci basamak tedavi olarak 32(%56) hasta HMA almışken 25(%44) hasta HMA ile venetoklaks kombinasyon tedavisi almıştı. Sadece HMA alan hastalarda yanıt oranı (tam/kısmi,hematolojik iyileşme) %53, progresif hastalık oranı %47 iken kombine tedavi kolunda yanıt oranı %88 idi (p: 0.005). Median tedavi kür sayısı 6(1-31), tedavi yanıt verme zamanı median 4(1-6) kür sonrasıydı. Birinci basamak tedavi ile %50 hastanın transfüzyon bağımsızlığı sağlanmıştı. İkinci basamak tedavi 42 hastaya verilmişti. Bu hastaların 34(%81)' ü venetoklaks ve HMA kombinasyon tedavisi almıştı. Kombinasyon tedavisi alan hastalarda tedavi yanıt oranı %71 idi.İkinci basamak tedavide median 2(1-6) kürden sonra yanıt değerlendirmesi yapılmış, yanıt zamanı ise median 1(1-8) kür sonrası idi. Hastalarda kullanılan venetoklaks dozu ortanca 100 mg (20-400) olarak tespit edildi. Kür başına venetoklaks verilme gün sayısı ise median 14 (7-28) gündü. %36 hastada eş zamanlı antifungal tedavi verilmiş iken %64 hastada verilmemişti. Venetoklaks kullanan hastaların %57,9' unda doz değişimi gereksinimi olmuştu. Doz değişim nedeni %79 hastada sitopeni, % 15 hastada ise eş zamanlı antifungal kullanımıydı. Venetoklaks kullanan hastaların %53'ünde %95 oranında sitopeni yan etkisi beyan edilmişti. Kombinasyon tedavisi alan hastalarda median 2 (1-6) kür sonra yanıt değerlendirmesi yapılmış olup yanıtlı hastaların median 2 (1-7) kür sonra yanıt verdiği izlendi. Tedaviye yanıtsız hastalar ise median 2.5 (1-8) sonra yanıtsız kabul edilmişlerdi. On üç (%23) hastaya takipte allojeneik hematopoetik kök hücre nakli uygulanmıştı. Hastalara tanıdan median 15 ay (2-48) ay sonra nakil yapılmıştı. Nakil sonrası yanıt değerlendirmesi yapılabilmiş olan 8 hastanın 5' inde tam yanıt, ikisinde ilerleyici hastalık, birinde graft yetmezliği bildirildi. Üç hasta nakil komplikasyonları nedeniyle kaybedilmişti. Takipte %65 hastada hastalık nüksü izlendi. Takip sonunda 29 (%51) hasta exitus iken 28 (%49) hasta hayatta idi. Ölüm nedeni bilinen hastaların %28' i enfeksiyon nedeniyle kaybedilmişti.

Sonuç – Tartışma: Yüksek riskli MDS, AML dönüşüm riski yüksek olması nedeniyle tedavisi diğer risk grubundan ayrılması gereken bir durumdur. Son yıllarda MDS ve MDS zemininde gelişen AML tanımında blast yüzdeleri konusunda değişen oranlar bildirilmektedir. %20 blast üzerinde AML gibi tedavi sıklıkla tercih edilirken bu oran %10 sınırında çekilmektedir. Aml' de venetoklaks ile HMA kombinasyonları ülkemizde kök hücre nakil tedavisine uygun olmayan, kırılgan hasta grubunda onaylı ve kullanılan bir tedavi olup MDS hastalarında kullanımıyla ilgili etkinliğini gösteren gerçek yaşam verileri mevcuttur. Ülkemizde blast artışı olan MDS hastalarında kullanılan venetoklasx ve HMA kombinasyonun değerlendirildiği çalışmamızda, birinci basamakta tedaviye yanıt oranları oldukça iyi bulunmuş olup tek başına HMA tedavisine kıyasla istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu. İkinci basamakta daha düşük de olsa hala %70' lerde yanıt tespit edildi. Venetoklaks kombinasyonunda yanıt değerlendirme zamanı ve tedavi yanıt verme zamı median 2 kür sonrası olarak tespit edildi. Venetoklaks hastalarda değişen dozlarda kullanılmış olsa da ortanca 100 mg ve ortalama 14 gün kullanıldığı görüldü. Dozu kısıtlayan en önemli ve en sık yan etki beklendiği şekilde sitopeni idi. Tedavi yanıtları iyi olsa da hastalarda nüksün yüksek olduğu, allojeneik nakil oranının düşük olduğu izlendi.

Sonuç olarak, sonraki süreçte ülkemizde benzer doz-gün şemasıyla verilecek olan venetoklaks kombinasyon tedavileriyle yanıt oranlarının daha iyi olması beklenmektedir yanıt olan ve allojeneik nakle uygun hastaların nakil tedavisiyle daha iyi sonuçlar elde edebileceği düşünülebilir.

Anahtar kelimeler: Miyelodisplastik sendrom, venetoklaks, hipometile edici ajan

Kaynaklar

1. Döhner H, Wei AH, Appelbaum FR, Craddock C, DiNardo CD, Dombret H, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. Blood. 2022;140(12):1345-77.
2. Gao QY, Li B, Qu SQ, Pan LJ, Jiao M, Zhao JY, et al. [Efficacy and safety analysis of venetoclax combined with hypomethylating agents for the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes in the real world]. Zhonghua xue ye xue za zhi = Zhonghua xueyexue zazhi. 2024;45(2):156-62.
3. Liu L, He F, Xu Y, Li T, Li YF, Tang P, et al. [Efficacy and safety of venetoclax combined with hypomethylating agents in the treatment of 83 patients with higher-risk myelodysplastic syndromes]. Zhonghua xue ye xue za zhi = Zhonghua xueyexue zazhi. 2024;45(3):277-83.
4. Sallman DA, Xie Z. Frontline treatment options for higher-risk MDS: can we move past azacitidine? Hematology American Society of Hematology Education Program. 2023;2023(1):65-72.

Erişkin Akut Lösemiler

SS-28 Referans Numarası: 461

HEDEFE YÖNELİK TEDAVİLER ÇAĞINDA AKUT B- ALL' DE ALLOJENEİK KÖK HÜCRE NAKLİNE KÖPRÜ OLARAK BLİNATUMOMAB VE İNOTUZUMAB

Ekin Kırcalı[1], Selin Merih Urlu[1], Uğur Şahin[1], Ayla Gökmen[3], Önder Arslan[2], Muhit Özcan[2]

[1]Medicana International Ankara Hastanesi
[2]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
[3]Medicana International Bursa Hastanesi

Giriş: Blinatumomab, CD3/ CD19 hedefleyen bispesifik bir monoklonal antikordur ve CD3+ efektör T hücrelerinin CD19+ akut lenfoblastik lösemi (ALL) blastlarını tanıması ilkesiyle çalışır. İnotuzumab, calicheamisin toksiniyle konjuge, CD22' yi tanımaya yönelik geliştirilmiş bir monoklonal antikordur. Her iki ilaç da, allojeneik kök hücre nakline köprü tedaviler olarak kullanılmaktadır. Biz de bu çalışmada, bu iki ilaç ve allojeneik kök hücre nakli tedavisiyle ilgili deneyimimizi paylaşmaktayız.

Hastalar ve Yöntem: 2017- 2024 yılları arasında B-ALL nedeniyle Medicana International Ankara Hastanesi' nde tedavi olmuş ve inotuzumab ya da blinatumomab köprü tedavisiyle allojeneik kök hücre nakli olmuş erişkin hastaların dosyaları geriye dönük olarak tarandı. Toplam 24 hastanın verileri elektronik ve fiziki dosyalardan alındı. Tablo 1 hastaların genel özelliklerini ve nakil öncesi bazı verilerini göstermektedir:

İnotuzumab, tedavinin 1. Gününde 0,8 mg/m^2, 8. ve 15. günlerindeyse 0,5 mg/m^2 uygulanmıştır. Blinatumomab ilk hafta boyunca 9 ug/ gün, 8.günden itibaren 28 ug/gün dozundan verilmiştir. Çalışmaya alınan katılımcıların demografik özellikleri, tedavi yanıtları, kök hücre nakliyle ilgili verileri, sağkalım vb. verileri kullanılmıştır.

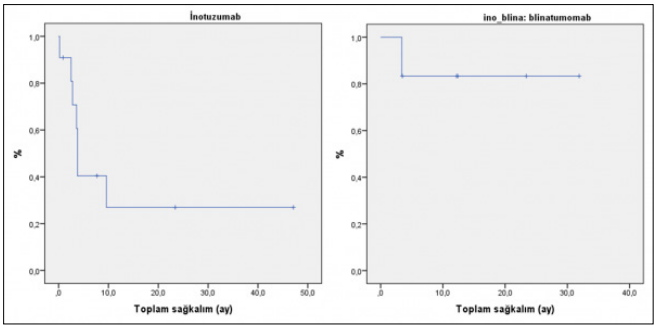
Bulgular: Son ilaç dozundan allojeneik kök hücre nakline kadar geçen ortanca süre inotuzumab grubu için ortanca 37,5 (15- 133) gün, blinatumomab için 28,5 (11- 227) gündür. Kök hücre vericileri ya 10/10 HLA uyuşumlu kardeş, ya 10/10 akraba dışı, ya 9/10 akraba dışı ya da yarı uyuşumlu vericilerdir. Bu çalışamadaki tüm hastaların allojeneik kök hücre naklinde myeloablatif hazırlık rejimi kullanılmıştır. İnotuzumab grubundan 1 hastada nakil öncesi ekstramedüller hastalık (testis tutulumu) görülmüştür. Tablo 2 nakil sonrası verileri, Şekil 1 de her iki ilaçla elde edilen sağkalımları göstermektedir:

Çalışmaya alınan hastalardan inotuzumab grubundaki her hasta allojeneik kök hücre nakine defibrotid proflaksisiyle girmiştir ve çalışma süresince his sinusoidal obstrüksiyon sendromu (SOS) görülmemiştir.

İki hastada nakille ilişkili ölüm görülmüş olup bu ölümlerden biri sepsisten biri de TMA ve steroide dirençli aGvHH' den kaynaklanmıştır.

Sonuç: İnotuzumab ve blinatumomab dirençli/ nüks B-ALL' de güçlü kurtarma tedavileridir. Allojeneik kök hücre nakline köprü olarak başarılı şekilde kullanılmaktadır. İnotuzumabın en bilindik yan etkilerinden biri olan SOS' ten korunmada defibrotid proflaksisi etkin olabilir.

Anahtar kelimeler: akut lenfoblastik lösemi, blinatumomab, inotuzumab, allojeneik kök hücre nakli



Şekil 1

Tablo 1

	İnotuzumab (s= 12)	Blinatumomab (s= 12)
Ortanca yaş	35 (17- 69)	30 (18- 58)
Kadın/ erkek	7/ 5	4/ 8
Philadelphia kromozomu (+)	3 (% 25)	4 (% 33,3)
Nakil öncesi remisyon TR1 TR2 TR3	10 (% 83,3) 1 (% 10) 8 (% 80) 1 (% 10)	12 (% 100) 5 (% 41,7) 6 (% 50) 1 (% 8,3)
Ölçülebilir kalıntı hastalık (-)	8 (% 66,7)	7 (% 58,3)
Tanıdan nâkile kadar geçen ortanca süre	6,1 (23,6- 74,1) ay	13,1 (5,9- 48,6) ay
Ortanca takip süresi	28,3 (8,6- 76,9) ay	30,2 (10,4- 56,6) ay

Tablo 1: hasta özellikleri

Tablo 2

	İnotuzumab (s= 12)	Blinatumomab (s= 12)
TMA	3 (% 25)	0
aGvHH	8 (% 75)	5 (% 41,7)
kGvHH	1 (% 8,3)	2 (% 16,7)
Allojeneik kök hücre nakli sonrası nüks	3 (% 25)	3 (% 25)
Toplam sağkalım	15,7 (3,1- 28,3) ay	27,2 (18,6- 35,6) ay
Nakille ilişkili ölüm	2 (% 16,7)	0
Takip süresi boyunca eksitus	6 (% 50)	4 (% 25)
TMA: trombotik mikroanjiopati, aGvHH: akut graft vs host hastalığı, kGvHH: kronik graft vs host hastalığı		

Tablo 2: Tedavi sonuçları

Pediatrik Akut Lösemiler

SS-29 Referans Numarası: 478

RELAPS/REFRAKTER PEDİATRİK AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİ (ALL) HASTALARINDA, KÖPRÜ AMAÇLI, BLİNATUMOMAB VE FLA-IDA/MİTOXANTRONE KURTARMA TEDAVİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Suleimen Zhumatayev[1], Koray Yalçın[1], Suna Çelen[1], Sandugash Zhexengul[1], Derya Susam[3], Selin Ildır[3], Vedat Uygun[2,4], Gülsün Karasu[1,2], Volkan Hazar[5], Akif Yeşilipek[1,2]

[1]Bau Medical Park Göztepe Hastanesi, Pediatrik Hematoloji Ve Onkoloji Bölümü, İstanbul
[2]Medical Park Antalya Hastanesi, Pediatrik Hematoloji Ve Onkoloji Bölümü, İstanbul
[3]Bahçeşehir Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İstanbul
[4]İstiniye Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Antalya
[5]Medstar Yıldız Hastanesi, Pediatrik Hematoloji Ve Onkoloji Bölümü, Antalya

Giriş: Relaps/refrakter B hücreli pediatrik akut lenfoblastik lösemide (R/R B-ALL) konvansiyonel kurtarma rejimleriyle başarı oranı sınırlıyken, yeni hedeflenmiş tedavi seçenekleri umut vadeden alternatifler sunmaktadır. Bu çalışmanın amacı, R/R B-ALL hastalarında ülkemizde hematopoietik kök hücre nakli (HKHN) öncesi köprü tedavisinde sık kullanılan FLA-IDA/Mitoxantrone ile blinatumomab tedavisinin etkinlik ve güvenlik açısından karşılaştırılmasıdır.

Metod: Bu çalışmada Haziran 2014 - Mayıs 2024 tarihleri arasında merkezimizde relaps/refrakter pediatrik B-hücreli ALL tanısı ile Blinatumomab ve FLA-IDA/Mitoxantrone tedavisi alan 52 pediatrik hasta retrospektif olarak değerlendirildi, tedavi sürecini tamamlayamayan veya eksik veri bulunan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Yan etkiler, CTCAE kriterlerine göre sınıflandırıldı.

Sonuçlar: Hastaların HKHN öncesi özellikleri Tablo-1'de sunuldu. Blinatumomab grubunda yer alan hastaların 24'ü (%92) daha önce farklı bir kurtarma tedavisi alan ancak yanıt alınamayan hastalardan oluşmaktaydı. Blinatumomab alan 26 hastadan 19'u (%73) tedaviye yanıtlı iken, 7 hasta (%27) tedaviye yanıtsız oldu. FLA-IDA/Mitoxantrone grubunda ise 26 hastadan 17'si (%65.4) tedaviye olumlu yanıt verirken, 9 hasta (%34.6) tedaviye yanıtsızdı. FLA-IDA/Mitoxantrone tedavisi alan grupta 14 hastada sepsis gelişirken, 25 hastada ise febril nötropeni (FEN) ortaya çıktı. Blinatumomab grubunda 18 hastada sitokin salınım sendromu (CRS) gözlemlenirken bu hastalardan 16'sı grade I, biri grade II ve yine bir hasta da grade III olarak sınıflandırıldı.

Tedavi sonrası nakile ulaşabilen hastalara bakıldığında blinatumomab alan 26 hastadan 25'ine (%96), FLA-IDA/Mitoxantrone grubundaki 26 hastadan ise 17'sine (%65) kök hücre nakli yapılabildi. (Tablo-2) Takip sürecinde, Blinatumomab grubundan 9 hasta, FLA-IDA/Mitoxantrone grubundan ise 19 hasta çeşitli nedenlerden dolayı kaybedildi. Blinatumomab grubunda hiçbir hasta, tedavi yan etkilerine bağlı olarak kaybedilmemişken, FLA-IDA/Mitoxantrone grubunda 9 hasta tedavi toksisitelerine bağlı olarak ex oldu.

Tartışma: FLA-IDA/Mitoxantrone tedavisinin yüksek toksisite profili, yeni tedavi yaklaşımlarının gerekliliğini vurgulamaktadır. Blinatumomab, geleneksel kemoterapi yöntemlerine göre daha etkili ve iyi tolere edilen bir tedavi seçeneği olabilir. Bu konuda daha geniş hasta grubunda prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: akut lenfoblastik lösemi, blinatumomab, FLAG-IDA/Mitoxantrone, peditarik, hematopoietik kök hücre nakili

Tablo - 1. Hastaların HKHN öncesi özellikleri

	Blinatumomab (n: 26)	FLA-IDA/Mitoxantrone (n: 26)	P
Cinsiyeti, n (%) Erkek Kadın	 16 (61.5) 10 (38.5)	 16 (61.5) 10 (38.5)	n.s.
Yaş ortalaması, yıl (min-max)	8.6 (0.5-18.9)	7.2 (0.7-17.6)	n.s
Tedavi öncesi hastalık durumu, n (%) Refrakter 1 relaps ≥2 relaps HKHN sonrası relaps	 7 (26.9) 5 (19.2) 3 (11.5) 11 (42.4)	 4 (15.4) 4 (15.4) 7 (26.9) 11(42.4)	n.s
Tedavi öncesi tumor yükü (kemik iliği blast %), n (%) <5 5-50 >50	 12 (46.1) 8 (30.8) 6 (23.1)	 2 (7.7) 10 (38.5) 14 (53.8)	0.005
Genetik, n t(4;11) t(12;21) t(9;22) diğer yok	 3 1 1 5 16	 1 1 3 5 16	n.s

Tablo - 2. Tedavi sonuçları

	Blinatumomab (n: 26)	FLA-IDA/Mitoxantrone (n: 26)	P
Tedavi sonrası blast oranı (kemik iliği blast %), n (%) <5 5-50 >50	 19 (73.1) 4 (15.4) 3 (11.5)	 17 (65.4) 4 (15.4) 5 (19.2)	n.s
HKHN ulaşabilme, n (%) Var Yok	 25 (96.1) 1(3.9)	 17 (65.4) 9 (34.6)	0.005
Tedaviye bağlı yan etki FEN Sepsis CRS (grade II-IV) Yoğun bakım ihtiyacı	 6 (23.1) 0 (0) 2 (7.7) 1 (3.8)	 25 (96.1) 14 (53.8) 0 (0) 8 (30.8)	 <0.001 <0.001 n.s 0.010

İnfeksiyon ve Destek Tedaviler

SS-30 Referans Numarası: 352

AML'DE HMA VENETOKLAKS KOMBİNASYONUNDA ANTİFUNGAL PROFİLAKSİ VE VENETOKLAKS KULLANIMI-THD HEMATOLOJİDE ENFEKSİYONLAR VE DESTEK TEDAVİLER ALT KOMİTESİ ANKET ÇALIŞMASI

Tuğcan Alp Kırkızlar[1], Vildan Özkocaman[2]

[1]Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı
[2]Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı

Giriş: Yaşlı, performans ve komorbidite durumu yoğun kemoterapi protokollerine uygun olmayan akut myeloid lösemide (AML) geri ödeme kapsamına alınarak ülkemizde de standart tedavi yaklaşımı haline gelen hipometilleyici ajan (HMA) venetoklaks kombinasyonunda antifungal profilaksi konusunda henüz fikir birliği mevcut değildir. Biz de bu konuda ülkemizdeki yaklaşımı değerlendirebilmek amacıyla THD, Hematolojide Enfeksiyonlar ve Destek Tedaviler Alt Komitesi olarak bir anket çalışması oluşturduk.

Materyal-Metod: 17 sorudan oluşan anket online olarak erişkin hematologları tarafından kimlik bilgileri gizli kalacak şekilde doldurulmuştur.

Sonuçlar: Anketimiz 81 erişkin hematoloğu tarafından yanıtlanmıştır. HMA tercihi %92.6 ile azasitidin olup 1. siklusta ramp-up sonrası venetoklaks dozu %59.3 ile 400mg ve %69.1 28 gün olarak devam edildiği görülmüştür. Remisyon sağlandıktan sonra venetoklaks dozu %59.8 ile 400mg, %25.9 oranında 28 gün olarak devam edilmiştir. Venetoklaksın dozu ve/veya uygulanan gün değişikliğinin en sık nedenleri sık FEN atağı, sitopeniler ve ilaç etkileşimleri olmuştur. Hekimlerin %76.54'ü antifungal profilaksiyi tercih etmiş ve çoğunluk kılavuz/uzman görüşü olarak uygulandığını belirtmiştir. Hematologların %69.4'ü posakonazol olarak ve %60'a yakını ilk 3 siklus üzerinde kullanmıştır. Antifungal profilkasi ile venetoklaks kullanımı çoğunlukla 100mg ve >14 gün olarak kullanıldığı görülmüştür.

Antifungal profilaksi tercih edenlerin posakonazol veya vorikonazol tercih etme durumunda venetoklaks dozu posakonazol ile; %2.3'sında 70mg, %83.7'sinde 100mg, %7'inde 200mg, %2.3'sında 300mg, %4.7'sinde 400mg iken vorikonazol ile %25'i 100mg, %50'si 200mg, %25'i ise 300 mg şeklindeydi. Flukonazol tercih edilmesi halinde de venetoklaks dozu için yanıtlar; %7.7'sinde 70 mg, %7.7'sinde 100mg, %61.5'inde 200mg, %23.1'inde 400mg'dı.

Antifungal profilakside posakonazol tercih edenlerin %65.1'i >14 gün venetoklaks uyguladığını belirtirken vorikonazol tercih edenlerin %50'si 14 gün, %50'si >14 gün üstü, flukonazol tercih edenlerin de %61.5'i >14 gün venetoklaks kullanımını uyguladığını belirtmiştir (Tablo 1). Antifungal tercih edip etmeme konusunda hekimin çalıştığı kurum veya çalışma süresi açısından anlamlı istatistiki farklılık saptanmadı.

Tartışma: AML'de HMA venetoklaks kombinasyonunda IFI sıklığı ve antifungal profilaksisi konusunda çalışmalar halen gündemdedir. İnvaziv fungal enfeksiyon (IFI) sıklığı antifungal profilaksi kullanımı %100-%17 oranında değişen çalışmalarda %15-%5 aralığında bildirilmiş olup ayrıca antifungal profilaksi IFI ilişkisi, IFI varlığının ve/veya profilaksi kullanımının mortalite üzerine etkileri tartışmalıdır. Antifungal profilaksi tercihleri açısından çalışmalara bakıldığında; sıklıkla flukonazol ve posakonazol olarak azollerin tercih edildiği görülmüştür. Çok merkezli çalışmada, profilaksi tercih edilmesinde nötropeni derecesi, süresi, febril nötropeni riski belirleyici olup ve profilaksinin %87.5 oranında sadece ilk 2 siklus uygulandığı bildirilmiştir. İspanyol (IFISTRATEGY) grubunun anket çalışmasında; venetoklaks ile %40 geniş spektrumlu azoller, %38 ekinokandin tercih edildiği ve IFI açısından yüksek riskli hastalara uyguladıkları belirtilmiştir.

Kılavuz/topluluk önerilerine bakıldığında 2022 ECIL-EBMT-EORTC-ICHS ve ELN ortak kılavuzunda güçlü öneri A-IIr, posakonazol tercih edilecekse venetoklaksın dozunun %75 azaltılmasını güçlü öneri A-I olarak önerirken EHA uzamış nötropenide profilaktik triazol spesifik olarak da tercihen posakonazol yönündedir. Alman grubu 2022 önerileri ise; 7 gün ve üstü nötropeni olması veya beklenmesi halinde triazoller güçlü öneri A° IIu,t, posakonazol veya vorikonazol verilecekse en az %75, flukonazol veya isovukonazol verilecekse en az %50 venetoklaks doz azaltılmasıdır.

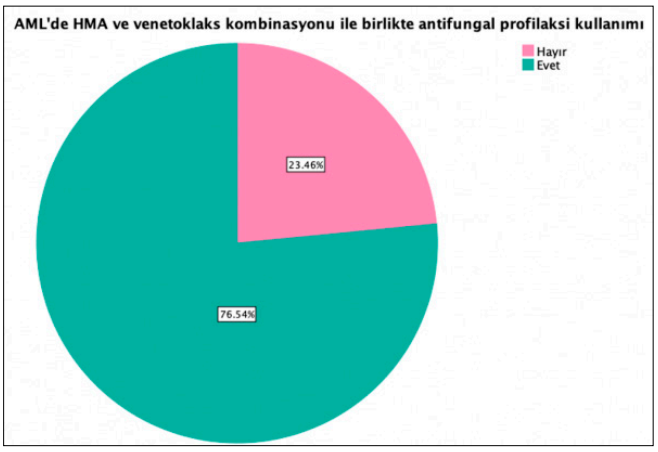
Çalışmamızda yanıt verenlerin %76.5'u rutin profilaksi uyguladığını, %70'e yakını posakonazol tercih ettiğini ve sıklıkla kılavuz-uzman önerileri ve yanında uzamış nötropeni nedeniyle tercih ettiğini %60'a yakını da 3 ve üstü siklus uyguladığını belirtmiştir.

Çalışma sonuçları doğrultusunda ulusal verilerimizi değerlendirme ve uluslararası çalışmaları da değerlendirerek ulusal kılavuz oluşturulması ihtiyacının gündeme geldiğini düşünmekteyiz.

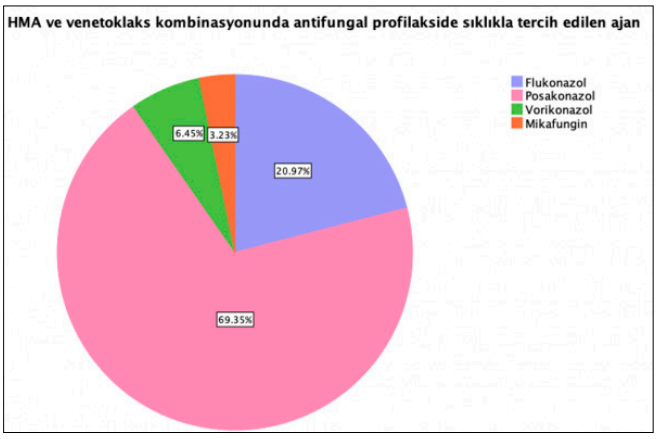
Anahtar kelimeler: Hipometilleyici ajanlar; Venetoklaks; Antifungal; Profilaksi

Tablo 1. AML'de HMA ve Venetoklaks Kombinasyonunda Klinik Pratikte Antifungal Profilaksi

Yaşınız? (80 yanıt)	Ortanca: 42 yaş (32-69)
Cinsiyetiniz? (80 yanıt)	Kadın: %47.5 Erkek: %52.5
Çalıştığınız Kurum?	Tıp fakültesi: %35.8 Eğitim-araştırma hastanesi: %43.2 Devlet hastanesi: %7.4 Özel kurum: %13.6
Hematoloji Alanında Uzmanlık Süreniz?	<5 Yıl: %44.4 5-10 Yıl: %23.5 >10 Yıl: %32.1
Yeni Tanı / Relaps/ Refrakter Akut Myeloid Lösemide	
HMA Venetoklaks Kombinasyonda Sıklıkla Tercih Ettiğiniz HMA?	Azasitidin: %92.6 Desitabin: %7.4
HMA Venetoklaks kombinasyonunda Ramp up Sonrası 1.Siklusta Sıklıkla Uyguladığınız Venetoklaks Dozu?	70 mg: %1.2 100 mg: %21 200 mg: %14.8 300 mg: %3.7 400 mg: %59.3
HMA Venetoklaks Kombinasyonunda 1.Siklusta Sıklıkla Uyguladığınız Venetoklaks Süresi?	7-10 gün: %2.5 14 gün: %11.1 21 gün: %17.3 28 gün: %69.1
Remisyon Sağlandıktan Sonra Sıklıkla Uyguladığınız Venetoklaks Dozu?	70 mg: %2.5 100 mg: %22.2 200 mg: %17.3 300 mg: %1.2 400 mg: %56.8
Remisyon Sağlandıktan Sonra Sıklıkla Uyguladığınız Venetoklaks Süresi?	7-10 gün: %8.6 14 gün: %40.7 21 gün: %24.7 28 gün:%25.9
Venetoklaks Dozunu Azaltma Durumunda Endikasyonlarınız?	Sitopeni: %59.3 (48 yanıt) İlaç etkileşimi: %74.1 (60 yanıt) Sık FEN atağı: %61.7 (50 yanıt) Doz azaltmam: %6.2 (5 yanıt)
Venetoklaks Süresini Azaltma Durumunda Endikasyonlarınız?	Sitopeni: %75.3 (61 yanıt) İlaç etkileşimi: %22.2 (18 yanıt) Sık FEN atağı: % 80.2 (65 yanıt) Süresini azaltmam: %12.3 (10 yanıt)
HMA venetoklaks Kombinasyonunda Antifungal Profilaksi Kullanma Tercihi?	%76.54
Antifungal Profilaksi Tercih Ediliyorsa;	
Antifungal Profilakside Sıklıkla Tercih Ettiğiniz Ajan?	Flukonazol: %21 Posakonazol: %69.4 Vorikonazol: %6.5 Mikafungin: %3.2 Kaspofungin: 0
Antifungal Profilaksi Tercih Etme Endikasyonlarınız?	IFI öyküsü: %3.22 (2 yanıt) Kılavuz-Uzman önerileri: %43.5 (27 yanıt) Uzamış nötropeni: %30.6 (19 yanıt) Yüksek FEN riski: %11.3 (7 yanıt) Merkezin fiziksel koşulları ve yüksek IFI sıklığı: %12.9 (8 yanıt)
Antifungal Profilaksi Uygulama Şekliniz?	Sadece ilk siklus: %21 İlk 2 siklus: %12.9 3 ve üstü: %59.7 Diğer: %6.2
Antifungal Profilaksi ile Birlikte Uyguladığınız Venetoklaks Doz?	70 mg: %3.2 100 mg: %61.3 200 mg: %22.6 300 mg: %1.6 400 mg: %11.3
Antifungal Profilaksi ile Birlikte Uyguladığınız Venetoklaks Süresi? (2 yanıtsız)	7 gün: %8.1 14 gün: %24.2 >14 gün: %64.5



Şekil 1.



Şekil 2.

■ Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları

SS-31 Referans Numarası: 418

SEPSİSTE MORTALİTENİN DEĞERLENDİRİLMESİNDE FARKLI SKORLAMA SİSTEMLERİNİN PROGNOSTİK DOĞRULUĞU

Gülçin Çelebi[1], Şükriye Miray Kılınçer Bozgül[2], Ajda Güneş[3], Devrim Bozkurt[2]

[1]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı
[2]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Yoğun Bakım Bilim Dalı
[3]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı

Giriş-Amaç: Yaygın damar içi pıhtılaşma (DIC), çeşitli kritik durumlara bağlı laboratuvar temelli bir tanıdır ve sepsis altta yatan en yaygın hastalıktır. Sepsisle ilişkili DIC'in yönetimindeki son gelişmeler, kolayca elde edilebilen klinik bilgilere dayalı erken tanı kriterlerinin geliştirilmesini ve potansiyel olarak etkili antikoagülanların uygulanmasını içermektedir. DIC tanısı için farklı skorlama sistemleri kullanılmıştır ve mevcut skorlama sistemlerinin kullanımı hala tartışmalıdır. Sepsis ve DIC'li hastaların DIC'siz hastalara kıyasla daha yüksek bir mortalite oranına sahip olmalarına rağmen, DIC taraması şu anda sepsis yönetim protokollerinin bir parçası değildir. Bunun nedeni, sepsis hastalarında DIC görülme sıklığına ilişkin literatür eksikliği ve mevcut kriterler arasında DIC'i tanımlamak ve mortaliteyi tahmin etmek için kullanılacak en uygun DIC kriterlerine ilişkin kanıtların olmaması olabilir. Bu çalışmada, farklı skorlama sistemlerinin sepsis mortalitesini öngörmedeki rolünü belirlemeyi amaçladık.

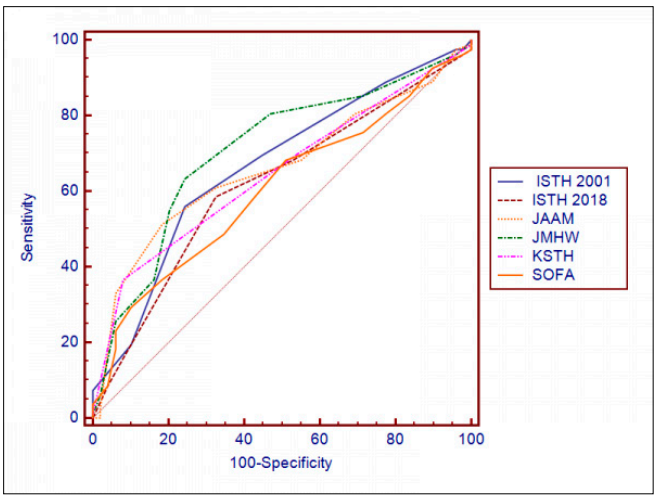
Yöntemler: Bu tek merkezli retrospektif çalışmaya 2013-2023 yılları arasında sepsis-3 kriterlerine göre sepsis tanısı alan 18 yaş üstü hastalar dahil edildi. DIC tanısı için KSTH, ISTH-2001, ISTH-2018, JAAM, JMHW skorlarını ve organ yetmezliğinin değerlendirilmesi için SOFA skorunu hesapladık.

Bulgular: 131 hastanın %62,5'inde ISTH 2018 kriterlerine göre DIC saptanırken, bunu sırasıyla JAAM (%63,3), ISTH 2001 (%44,2), JMHW (%48,8) ve son olarak KSTH (%25,9) takip etti. Yoğun bakım ünitesi mortalitesi %62,5'tir. Hayatta kalmayanların DIC skorları her biri için p<0,005 olmak üzere anlamlı derecede yüksekti. SOFA skorları da hayatta kalmayanlarda daha yüksekti, p=0.004. Ölen ve hayatta kalan hastaların skorlama sonuçları ROC analizi ile mortalite varlığına göre değerlendirildiğinde, kesme değerleri aşağıdaki gibi olmuştur(Tablo-1): ISTH 2001 için >4; duyarlılık %56.10, özgüllük %75.51, AUC:0.666, p<0.001, ISTH 2008 için >4; duyarlılık %58.54, özgüllük %67.35, AUC:0. 616, p:0.014, JAAM için >6; duyarlılık %51. 22, özgüllük %81.63, AUC:0.660, p:<0.001, JMHW için >6; duyarlılık %63.41, özgüllük %75.51, AUC:0. 709, p:<0.001, KSTH için >2; duyarlılık %36.59, özgüllük %91.84, AUC:0.648, p:<0.001. SOFA skoru için kesim noktası >10 olup duyarlılık %29.7, özgüllük %89.8, AUC:0.605, p=0.033'tür.

ROC eğrileri karşılaştırıldığında(Resim-1); ISTH 2008- JMHW ve JMHW-SOFA ROC eğrileri arasında farklılıklar vardı. JMHW hem ISTH 2008 hem de SOFAya göre daha üstün bulunmuştur.

Sonuç: Çeşitli DIC kriterleri son çalışmalarda sepsis tanısı ve prognozu için farklı performans göstermiştir. Günümüzde, yoğun bakımlarda genelde bu skorlama sistemleri aktif olarak kullanılmamaktadır. Bizim çalışmamız göstermiştir ki; seçilmiş skorlama sistemlerinin aktif kullanımı, mortalitenin öngörülmesi açısından anlamlı ve faydalıdır. Yaygın kullanılmaları için çaba gösterilmelidir. Daha büyük örneklem sayısı, daha kapsamlı sonuçlar ve daha fazla karıştırıcı içeren araştırmalar yapılmalıdır.

Anahtar kelimeler: sepsis, mortalite, DIC, prognoz



Resim 1. Roc eğrilerinin karşılaştırması

Tablo 1. ROC Analizi

	Cutoff	AUC (95 %CI)	p	Duyarlılık	Özgüllük
ISTH 2001	>4	0.666	<0.001	56.10	75.51
ISTH 2008	>4	0.616	0.014	58.54	67.35
JAAM	>6	0.660	<0.001	51.22	81.63
JMHW	>6	0.709	<0.001	63.41	75.51
KSTH	>2	0.648	<0.001	36.59	91.84
SOFA	>10	0.605	0.034	29.27	89.8

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

SS-32 Referans Numarası: 449

PERİFERİK T HÜCRELİ LENFOMA TANILI HASTALARIN ANALİZİ: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Merve Yüksel[1], Cengiz Kaan Demir[2], Güldane Cengiz Seval[1], Meltem Kurt Yüksel[1], Pervin Topçuoğlu[1], Önder Arslan[1], Muhit Özcan[1], Taner Demirer[1], Selami Koçak Toprak[1]

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

Amaç: Periferik T hücreli lenfomalar (PTHL), değişken biyoloji, klinik süreç, prognoz ve sonuçlarla ilişkili nadir ve agresif heterojen bir lenfoid malignite grubunu oluşturur (1).Tüm Hodgkin dışı lenfoma (NHL) vakalarının yaklaşık %10-15'ini oluştururlar(2). PTHL'lar olgun T lenfositlerden kaynaklanır ve alt tiplerin çoğu B hücreli malignitelere göre daha kötü bir prognoza sahiptir (3-4).

Method: Bu çalışmamızda Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalında son 10 yılda PTHL tanısı almış hastalar retrospektif olarak incelenmiştir. Kohortta 2014 -2024 yılları arasında PTHL tanısı almış ve tedavi edilmiş toplam 50 hasta bulunmaktadır. Çalışmaya sistemik PTHL nodal, ekstranodal ve lösemik alt tipleri dahil edilmiş olup, kutanöz T hücreli lenfomalar dahil edilmemiştir. PTHL atl tipleri Dünya Sağlık örgütü hematolenfoid tümör sınıflandırmasının (WHO-HAEM5) yakın zamanda yayınlanan beşinci baskısına göre adlandırılmıştır. Hastaların doku biyopsileri, klinik ve prognostik özellikleri, aldıkları tedaviler, yanıtları ve sağkalım analizleri değerlendirildi.

Bulgular: Seride 50 hastanın % 28'i kadın (n=14), %72'si (n=36) erkektir ve ortalama tanı yaşı 51,90±17,99'dur. En sık nodal T -Folliküler Helper(TFH) -angioimmunoblastik tip %22 (n=11) ve ikinci en sık PTCL-NOS %16 (n=8) alt tip olduğunu gördük. Diğer önemli tanı alt tipleri arasında ALK pozitif %14 (n=7) ve negatif ALCL %12 (n=6), hepatosplenik T hücreli lenfoma %6 (n=3), Ekstra Nodal NK/T Hücreli Lenfoma%12 (n=6), agresif sitotoksik T/NK hücreli lenfoma %10 (n=5) bulunmaktadır. Hastalarda çeşitli prognostik skorlar kullanılmış olup, tablo 2.'de gösterilmiştir. Ortalama takip süresi 25.26 (1-82) aydır.

Tanı anında hastaların %96'ı (n=48) ileri evre (3-4), geri kalan %32(n=16) hasta ise erken evre (1-2), bir hastanın ise tanı anında görüntülemesi olmadığından evresi bilinememektedir. Hastaların %62'sinde (n=31)

ekstranodal tutulum varken, %34'sında (n=17) ekstranodal tutulum saptanmadı. 9 hastada (%18) ise >1 ekstranodal tutulum izlendi ve sadece bir hastada (%2) santral sinir sistemi tutulumu vardı.

Birinci sıra tedavide çeşitli kemoterapi (KT) rejimleri kullanılmış olup, tablo 1.'de gösterilmiştir. Birinci sıra tedaviye yanıt değerlendirildiğinde: hastaların %62'si (n=31) tam yanıt (CR), %4 (n=4) kısmi yanıt (PR) ve %12'sinde (n=6) ise progresyon saptandı, %22 (n=11) hastanın ise çeşitli sebepler nedeniyle tedavi yanıtı bilinmiyordu. Ektranodal NK/T hücreli lenfomalı %12 (n=6) hastada birinci sıra tedavide lokalize hastalarda tek başına RT, diğer hastalarda ise SMİLE/SMİLE+RT kullanıldı. Toplam 14 hasta(%28) ikinci sıra tedavi aldı ve en sık GDP,CHOEP rejimleri kullanılırken, birer hastada Romidepsin ve Belinostat kullanılmıştı. Üçüncü sıra tedavi alan %10 (n=5) hastada ise tedavi olarak GDP, Vorinastat, BV+Bendamustin ve Pralatreksat, dördüncü ve beşinci sıra tedavi alan bir hastada ise sırasıyla Romidepsin ve Pralatreksat kullanılmıştı. Tüm hastaların %12'si (n=6) primer refrakterdi ve %26'nda (n=13) ise nüks izlendi. ALK pozitif ALCL hariç, konsalidasyon tedavisi olarak OPKHN %36 (n=18) hastaya uygulanırken, nüks/dirençli %12 (n=6) hastaya ise AHKN yapıldı. AHKHN sonrası 2 hastada nüks görüldü. Bunlardan biri Pralatreksat alırken, diğeri ise tedavi alamadan exitus oldu. 50 hastadan %52 (n=26) hayatta olup, 24 tanesi (%48) vefat etmiştir. Vefat eden hastalardan %12 (n=6) hastalık ilişkili,%8 (n=4) enfeksiyon-sepsis nedeniyle, bir tanesi AHKHN sonrası akut GVHD bağlı, %10(n=5) hastalık ilişkisiz diğer nedenlerle(kalp yetmezliği, solunum yetmezliği vs..) kaybedilirken, %14(n=7) hastanın ise ölüm nedeni bilinmemektedir.

Sonuç: Çalışmamızda literatürden farklı olarak sık THF-anjioimmunoblastik tip, ikinci en sık PTHL-NOS alt tipi görülmüştür. Bulgularımız ile periferik T hücreli lenfomaların tedavi ve prognozunun hastalığın alt tipi, evresi ve diğer prognostik belirteçler ile yakından ilişkili olduğunu ortaya koymaktadır. Çalışmamızdaki bu bulgular PTHL tanılı hastaların klinik ve prognostik özellikleri hakkında literatüre katkı sağlamaktadır.

Anahtar kelimeler: Periferik T Hücreli Lenfoma(PTHL), OPKHN, Prosnostik Faktör

Kaynaklar

1. Macapagal SC, Bennani NN. Nodal peripheral T-cell lymphoma: Chemotherapy-free management, are we there yet? Blood Rev. 2023 Jul;60:101071.
2. Phan A, Veldman R, Lechowicz MJ. T-cell lymphoma epidemiology: the known and unknown. Curr Hematol Malig Rep 2016;11(6):492–503
3. Foss FM, Zinzani PL, Vose JM, Gascoyne RD, Rosen ST, Tobinai K. Peripheral T cell lymphoma. Blood. 2011;117(25):6756–67.
4. Ong SY, Zain JM. Aggressive T-cell lymphomas: 2024: Updates on diagnosis, risk stratification, and management. Am J Hematol. 2024 Mar;99(3):439-456.

Tablo 2. Hastaların Farklı Prognostik Risk Skorlaması

Prognostik Skor		N	%
IPI*	Düşük	19	38
	Düşük-Orta	13	26
	Orta- Yüksek	8	16
	Yüksek	5	10
NCCN-IPI*	Düşük	10	20
	Düşük-Orta	14	28
	Orta- Yüksek	20	40
	Yüksek	1	2
PIT[a]	Düşük	10	20
	Düşük-Orta	15	30
	Orta- Yüksek	16	32
	Yüksek	3	6
IPTCLP[b]	Düşük	26	52
	Düşük-Orta	13	26
	Orta- Yüksek	3	6
	Yüksek	0	0
mPIT	Düşük	16	32
	Orta	9	18
	Yüksek	3	6
	Hesaplanamayan	21	42
T-cell score	Düşük	5	10
	Orta	25	50
	Yüksek	7	14

*5 hastada IPI ve NCCN-IPI hesaplanamadı b: 8 hastanın IPTCL skora verisi yok

a :6 hastada PIT skoru verisi yok

Tablo1. Hastaların Bazal Karakteristik ve Klinik Özellikleri

ÖZELLİKLER		N	%
Ortalama Tanı Yaş		51,98(17-93)	
Cinsiyet			
Erkek		72	36
Kadın		28	14
TANI ALT TİP	PTCL-Nos	8	16
	THF-Anjoimmunoblastik Tip	11	22
	THF-Nos	1	2
	Alk Neg ALCL	6	12
	Alk Poz ALCL	7	14
	Hepatosplenik T Hücreli Lenfoma	3	6
	Enteropati İlişkili T Hücreli Lenfoma	2	4
	Ekstra Nodal NK/T Hücreli Lenfoma	6	12
	Agresif Sitotoksik NK/T Lenfoma	5	10
	Erişkin T Hücreli Lenfoma/Lösemi(ATL)	1	2
CD30[a]	Negatif	15	30
	Pozitif	26	52
EBV[b]	Negatif	23	46
	Pozitif	11	22
Ki-67 %	≥ 70	17	34
LDH	>Üst sınır	29	63
Evre[c]	1-2	16	32
	3-4	48	96
B Semptom	Var	29	58
	Yok	20	40
Ekstranodal Tutulum	Yok	17	34
	Var	31	62
	>1	9	18
Ki Tutulumu	Var	11	22
BİRİNCİ SIRA TEDAVİ	CHOP	15	30
	CHOP-14	7	14
	CHOP/CHOEP+RT	4	8
	CHOEP	3	6
	BV-CHP	7	14
	BV-CHP+Krizotinib	1	2
	Smile	2	4
	Smile+RT	1	2
	RT	1	2
	BV/BV+Bendamustin	3	6
	Destek Tedavi	2	4
	Diğer	4	8
TEDAVİ SONU PET YANITI[d]	CR	31	62
	PR	2	4
	Progress	6	12
REFRAKTER HASTALIK[e]	Yok	40	80
	Var	6	12
RELAPS HASTALIK[f]	Yok	30	60
	Var	13	26
OPKHN*	Var	18	36
	Yok	27	54
OPKHN SONRASI NÜKS	Var	7	14
AHKHN**	Yok	40	80
	Var	6	12
AHKHN SONRASI NÜKS	Var	2	4
SAĞ KALIM	Evet	26	52
	Hayır	24	48

a :41 hastada CD30 durumu biliniyor d:39 hastanın birinci sıra tedavi yanıtı biliniyor

b:34 hastada EBV durumu biliniyor e:3 hastanın refrakter olup olmadığına dair veri biliniyor

c: 2 hastanın tanı anında evresi biliniyor f:7 hastanın nüks olup olmadığına dair veri biliniyor

*5 hastanın OPKHN dair veri biliniyor **4 hastanın AHKHN dair veri biliniyor

Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

SS-33 Referans Numarası: 396

HİPOGAMAGLOBULİNEMİNİN EŞLİK ETTİĞİ MULTİPL MYELOM HASTALARINDA TEK BAŞINA ANTİBİYOTİK PROFLAKSİSİNİN ETKİNİLİĞİNE DAİR TEK MERKEZ DENEYİMİ

Ünal Ataş[1], Sait Emir Şahin[2], Erdal Kurtoğlu[2], Volkan Karakuş[2]

[1]Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi, İç Hastalıkları, Hematoloji Departmanı, Antalya/türkiye

[2]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Antalya Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Departmanı, Antalya/türkiye

Giriş: İleri yaş ile birlikte prevalansı giderek artan multipl myelom (MM) hastalarında yaş, komorbiditeler, sigara alışkanlığı gibi hasta kaynaklı faktörlerin yanı sıra hastalık ve tedavi ilişkili ortaya çıkan enfeksiyonlar, morbidite ve mortalitenin en önemli nedenlerinden biridir. Bu hasta gruplarında enfeksiyonu önlemek için genel olarak kabul görmüş en önemli iki yaklaşım proflaktik antibiyotik ve hipogamaglobulinemi eşlik eden hastalarda intravenöz immunoglobulin (IVIG) kullanımı iken, aşılama da ek bir yaklaşımdır. Özellikle tanı sonrası ilk 3 ayda enfeksiyon insidansını azaltılmasında başarılı olan tek başına antibiyotik proflaksisinin, IVIG replasmanı yapılmaksızın hipogamaglobulinemik hastalarda da enfeksiyon proflaksisinde yeterli olabileceğine dair veriler sunan çalışmalar hayatımıza girmeye başladı. Biz de bu çalışmayla, sadece proflaktik antibiyotik ile takip ettiğimiz edinsel hipogamaglobulinemiye sahip MM olgularımızın gerçek yaşam verilerini sunmak istedik.

Materyal ve Method: Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim Araştırma Hastanesi Hematoloji Bölümünde Ocak 2020-Aralık 2022 yılları arasında tanı almış, tanı anında veya farklı bir tedavi basamağında edinsel hipogamaglobulinemisi olan ve tek başına antibiyotik proflaksisi ile takip edilen hastalar çalışmaya alındı. Antibiyotik proflaksi, tanıdan sonraki ilk 3

ayda levofloksasin (500 mg/gün), 3 aydan sonra IgG düzeyinden bağımsız olarak trimetoprim/sülfametoksazol (160/800 mg haftada 3 gün) ve tanıdan sonrasında tüm tedavi süreci boyunca valasiklovir (500 mg/gün) kullanımı olarak tanımlandı.

Sonuçlar: 9'u kadın, 13'ü erkek olmak üzere edinsel hipogamaglobulinemisi olan 22 MM tanılı hasta çalışmaya alındı. Hastaların yaş ortalaması 66,5 (51-88) olup, 15 hasta 65 yaş ve üzeriydi. 5'er hastada ISS-1 ve 2, 12 hastada ise ISS-3 hastalık vardı. Hastaların 6'sı kappa, 2'si lamba olmak üzere 9'unda hafif zincir myelom varken, 5'inde IgA-kappa, 3'ünde IgA-lambda, 4'ünde IgG-lambda ve 2'sinde IgG-kappa mevcuttu. 5 hastada farklı tedavi basamaklarında olmak üzere, tüm hastalarda toplamda 27 edinsel hipogamaglobulinemik tedavi dönemi tespit edildi. Bunların 18'i birinci basamak tedavide, 6'sı ikinci basamak tedavide ve birer tanesi ise üçüncü, dördüncü ve beşinci basamak tedavi sürecindeydi. Ek olarak, hastaların sadece 5'ine otolog kök hücre nakli yapılmıştı.

Klinik ve/veya mikrobiyolojik olarak toplamda 43 enfeksiyon kayıt altına alınmıştı. 22 hastadan 5'inde (%22.7) hiç enfeksiyon görülmez iken 14 (%63,6) hastada 2 ve altında enfeksiyon öyküsü vardı. 4 ve üzerinde enfeksiyon yalnızca 3 hastada mevcuttu. En fazla saptanan enfeksiyon 13 (%30.2) defa ile pnömoni idi. 4'ü pnömoni, 1'i akut apandisit ve 1'i kateter enfeksiyonu kaynaklı olmak üzere, 6 yatış gerektiren enfeksiyonun 3'ünde eşlik eden nötropeni (<1000 /mm^3) vardı. 3'üne pnömoni (biri SARS-CoV-2 kaynaklı), birine yumuşak doku enfeksiyonu ve birine batın içi enfeksiyon nedeni ile toplamda 5 hastaya hekim insiyatifi ile ek olarak IVIG (400 mg/kg) uygulandığı görüldü.

Hastaların ortanca genel sağkalım süresi 21 (1-85) ay olup, 10 hasta remisyonda ve 4 hasta relaps/refrakter olmak üzere 14 hastanın takibine devam ediliyor. Sadece 1 hasta hipogamaglobulinemi döneminde denk gelen enfeksiyon (kateter ilişkili) kaynaklı olmak üzere toplamda 8 hasta ise öldü.

Tartışma: MM hastalarının başarılı antimyelom tedavi planlanamasından bağımsız olarak, özellikle ilk 3 ayda özellikle mortalite ve morbiditeye yol açabilecek enfeksiyonlara karşı proflaksi ve tedavi oldukça önemli bir konudur. Artmış enfeksiyon riskinin en önemli nedenlerinden biri, immün sistemi takiben uygun bir antikor tepkisinin sentezlenememesinden kaynaklı ortaya çıkan hipogamaglobulinemidir. Bu hastalarda enfeksiyon riski ilk bir yıl hatta ilk 3 ayda çok daha yüksektir ve kötü prognostiktir. Yeni tanı tüm MM hastalarında ilk 3 ayda proflaktik levofloksasin kullanınımının enfeksiyon ve ölümleri azalttığı gösterilmiştir. Hipogamaglobulinemik hastalarda yapılan ve günlük tek doz trimetoprim/sülfemataksazol (42 hasta) ile 4 haftada bir IVIG replasmanı (21 hasta) karşılaştırılan randomize kontrollü bir çalışmada ise, her iki grup arasında major enfeksiyon ve genel sağkalım açısından bir fark olmadığı bildirilmiştir.

Mevcut çalışmalar ve güncel bilgiler, levofloksasin ve trimetoprim/sulfametaksazol antibiyotiklerinin birbirine üstünlükleri, bir arada kullanımının tek başına antibiyotik veya IVIG proflaksisine üstünlükleri ve özellikle hipogammaglobululinemik hastalarda bunlardan birinin IVIG ile kombinasyonunun tek başına (antibiyotik veya IVIG proflaksisi) kullanımına üstünlüğü gibi yeni soruları beraberinde getirmiştir. Yıllar içerisinde dinamik ve değişken bir tedavi algoritması olan MM'da en önemli destek tedavisi olan enfeksiyon önleyici yaklaşımlarının da güncel hasta verileri ile değerlendirilmesi ve optimum yöntemin belirlenmesi gerekmektedir

Anahtar kelimeler: Multipl myelom, Hipogamaglobulinemi, Antibiyotik proflaksisi, IVIG, Levofloksasin

Kaynaklar

1. Yavaşoğlu İ. Fungal infections and myeloma: supports. Turk J Hematol. 2023;40:206–207.
2. Teh BW, Harrison SJ, Pellegrini M, et al. Changing treatment paradigms for patients with plasma cell myeloma: impact upon immune determinants of infection. Blood Rev. 2014;28(2):75–86.
3. MC Kyrtsonis, A Mouzaki, A Maniatis, Mechanisms of polyclonal hypogammaglobulinaemia in multiple myeloma (MM). Med. Oncol. 16 (1999) 73-77.
4. Durie BGM, Hoering A, Abidi MH, et al. Bortezomib with lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in patients with newly diagnosed myeloma without intent for immediate autologous stem cell transplant (SWOG S0777): A randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet. 2017;389(10068):519–27.
5. Drayson MT, Bowcock S, Planche T, et al. Levofloxacin prophylaxis in patients with newly diagnosed myeloma (TEAMM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2019;20(12):1760–1772.
6. McQuilten ZK, Weinkove R, Thao LTP, et al. Immunoglobulin replacement vs prophylactic antibiotics for hypogammaglobulinemia secondary to hematological malignancy. Blood Adv. 2024 Apr 9;8(7):1787-1795.

SS-34 Referans Numarası: 443

HODGKİN LENFOMALI HASTALARDA TEDAVİ SONRASINDA GÖZLENEN ISRARCI ERİTROSİTOZUN PATOGENEZİNDE ROL ALAN MOLEKÜLER MEKANİZMALAR

Derya Koyun[1], Seher Yüksel[3], Sinem Civriz Bozdağ[2], Timur Tuncalı[4], Işınsu Kuzu[3], Muhit Özcan[1]

[1]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye
[2]Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye
[3]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye
[4]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Giriş ve Amaç: Hodgkin Lenfoma (HL) tanılı bazı hastalarda kemoterapi sonrası erken dönemde gözlemlediğimiz eritrositoz gelişimi vaka bazında bildirilmiş olsa da moleküler temeli açıklayan çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda, tedavi sonrası eritrositoz gelişen (TS-E+) HL tanılı hastalarda, bu birlikteliğe neden olabilecek moleküler değişiklikleri araştırmayı amaçladık.

Hastalar-Method: Çalışmamıza, 2004-2019 yılları arasında tanı alıp tedavi edilmiş HL tanılı hastalar alındı. İlk grupta, tanıda eritrositozu olmayıp TS-E+ olan on iki hasta yer alırken, ikinci grupta tanıda ve tedavi sonrası eritrositoz olmayan on iki hasta yer aldı. İlk gruptaki hastalarda tanıda (A) ve eritrositoz sırasında (B) alınan örneklerde çalışma yapılırken, kontrol grubu (C) olarak alınan ikinci gruptaki hastalarda tanı anındaki örneklerde çalışma yapılmıştır. Hemoglobin (Hb) alt eşik değeri kadınlarda 16 g/dL, erkeklerde 16.5 g/dL olarak seçilmiştir (DSÖ 2022). Hasta klinik özellikleri, serum eritropoetin (EPO) düzeyi, çevre kanında JAKV617F mutasyon varlığı geriye dönük analiz edilmiştir. Yeni nesil dizileme (YND) yöntemi ile eritrositoz/eritropoez ilişkili 33 gen (JAK2, EPOR, EPO, HBB, HBA1, HBA2, BPGM, VHL, BHLHE41, EPAS1, TET2, AXSL1, EZH2, DNMT3A, SH2B3, HIF1A, HIF3A, HIF1AN, EGLN1, EGLN2, EGLN3, KMD6A, GFI1B, OS9, ZNF197, GATA-1, PKLR, CALR, JAK1, JAK3, MPL, CSF3R, TP53) tüm gruplarda incelenmiştir. YND ham veri analizi QIAGEN CLC Genomics Workbench 24.0.1 ile gerçekleştirilmiştir. A, B ve C gruplarında YND ile belirlenen varyantlar filtrelenerek 159 lokusa indirgenmiştir. Germline varyantlar ACMG ve AMP yönergelerine göre sınıflandırılmıştır. Somatik varyantlar ClinGen/CGC/VICC kriterleri ile onkojenite açısından değerlendirilmiştir. Varyant allel frekansı (VAF)≥%1 olan varyantlar değerlendirmeye alınmıştır.

Bulgular: TS-E+ olan grupta, hastaların tümü erkek, ortanca yaş 44 (23-54), ortanca takip süresi 7.5 yıl (3.07-13.8) idi. Hastaların tanıda ortanca Hb düzeyi 13.7 g/dL (9.3-16), TS ortanca Hb düzeyi 17.1 g/dL (16.8-17.9) bulunmuştur. Sigara öyküsü (n=9, %75) yüksek orandadır. Eritrositoz olan hastaların tümünde JAK2V617F negatif, ortanca EPO düzeyi 14.4 mU/mL (5.2-38) bulunmuştur.

YND ile saptanan gen varyantlarından filtrelemede önemi bilinmeyen (ÖB), olası patolojik (OP) ve patolojik (P) olanlar çalışmaya dahil edilmiştir. TS-E+ olan grupta 25 gende (JAK2, EPO, HBA2, VHL, BHLHE41, EPAS1, TET2, AXSL1, EZH2, DNMT3A, SH2B3, HIF1A, HIF3A, EGLN1, EGLN2, EGLN3, KMD6A, GFI1B, GATA-1, PKLR, CALR, JAK3, MPL, CSF3R, TP53); kontrol grubunda ise 9 gende (BHLHE41, TET2, AXSL1, EZH2, DNMT3A, HIF1A, CALR, JAK3, MPL) mutasyon saptanmıştır.

TS-E+ olan grupta; EGLN3, SH2B3, PKLR, JAK3, EPAS1, HIF3A, EGLN2 germline mutasyonları, kontrol grubunda ise JAK3 germline mutasyonu görülmüştür (Tablo 1). TS-E+ A grubunda 94 somatik mutasyon görülmüş olup; en sık sırasıyla MPL (%14.8), SH2B3 (%10.6), HIF3A (%9.5) mutasyonlarıdır. Bu mutasyonların 13'ü (%13.8) OP iken, diğerleri ÖB olarak tanımlanmıştır (Tablo 2). TS-E+ B grubunda 26 somatik mutasyon görülmüş, sıklıkları MPL (%38.4), BHLHE41 (%19.2), ASXL1 (%11.5) şeklinde belirlenmiştir. Kontrol grubunda ise çoğunluğu MPL olan (%60) 22 somatik mutasyon görülmüştür.

TS-E+ olan grupta; tanıda olup TS olmayan 83 farklı mutasyon (en sık SH2B3 (%12.04), HIF3A (%10.8), EPAS (%9.6)), tanıda olmayıp TS olan 12 farklı mutasyon görülmüştür (Tablo 3). TS-E+ 10 no'lu hastada tanı ve TS aynı kromozom ve gen değişim bölgesinde görülen DNMT3A (c.2644C>T; c.1975C>T; n.3074C>T; c.2077C>T; c.2188C>T) ve TET2 (n.319-58104delG; c.1898delC; c.1835delC) genlerinde görülen mutasyonların VAF'ı TS artmıştır. 6 no'lu hastada düşük VAF ile 79 gen varyantı görülmüş, TS bunların sadece 3'ü yeni mutasyon olarak ortaya çıkmıştır (OP sınıfında, ASXL (c.882+2T>A; c.699+2T>A; c.867+2T>A)).

Sonuç: Çalışmamızda HL tanılı eritrositozu gelişen hastalarda eritrositoz/eritropoez ile ilişkili gen mutasyonları daha sık saptanmıştır. MPL geninde ÖB olarak sınıflanan, c.475A>G; c.496A>G varyant tüm gruplarda en sık görülen mutasyondur ve detaylı araştırma adayıdır. TS-E+ olan grupta, TS allel frekansı artan ve OP olarak gözlemlediğimiz mutasyonların proteindeki işlev değişiklikleri açısından incelendiği detaylı fonksiyonel çalışmalara gerek bulunmaktadır. Bu çalışma HL tanılı hastalarda tedavi sonrası gelişen eritrositoz yüksekliğinin moleküler mekanizmalarını inceleyen ilk çalışmadır.

Anahtar kelimeler: Hodgkin Lenfoma, Eritrositoz, Yeni Nesil Dizileme

Tablo 1. Eritrositozu olan Hastalarda Tanı ve Tedavi Sonrası Germline Mutasyonlar

Hasta ID	Kr	Gen	Genotip	VAF	Sınıflama	Pozisyon	cDNA Değişimi
A1; B1	14	EGLN3	Het	45.32; 47.21	ÖB	34398308	c.588C>T; c.306C>T
A1; B1	12	SH2B3	Het	49.75; 47.38	ÖB	111884820	c.303G>A; c.909G>A
A1; B1	1	PKLR	Het	48.75; 47.49	ÖB	155261709	c.1456C>T; c.1363C>T
A10; B10	19	JAK3	Het	47.41; 48.44	OP	17943490	c.2518C>T
A10; B10	2	EPAS1	Het	49.4; 50.15	ÖB	46574087	c.102C>T
A7; B7	19	HIF3A	Het	51.52; 46.24	ÖB	46832695	c.1465G>A; c.1666G>A; c.1672G>A; c.1233+3799G>A
A9; B9	19	EGLN2	Het	45.6; 36.19	ÖB	41306650	c.173C>T; n.1221C>T
A9; B9	2	EPAS1	Het	49,32; 51.22	ÖB	46607725	c.1914G>A

A: Hodgkin lenfomalı tanıda eritrositozu olmayıp, tedavi sonrası eritrositoz gelişen hasta tanı örneği, **B:** Bu hastaların eritrositoz sırasında alınan örneği, **Het:** Heterozigot, **Kr:** Kromozom, **OP:** Olası patolojik, **ÖB:** Önemi bilinmeyen, **VAF:** Varyant allel frekansı

Tablo 2. Eritrositozu olan Hastalarda Tanı Örneğinde Saptanan Olası Patolojik Somatik Mutasyonlar

Hasta ID	Kr	Gen	Genotip	VAF	Sınıf	Pozisyon	cDNA Değişimi
A10	2	DNMT3A	Het	2.74	OP	25457243	c.2644C>T; c.1975C>T; n.3074C>T; c.2077C>T; c.2188C>T
A10	4	TET2	Het	2	OP	106156933	n.319-58104delG; c.1898delC; c.1835delC
A6	1	EGLN1	Het	1.25	OP	231557496	c.30+40687_30+40688delCCinsT; c.138_139delCCinsT
A6	3	VHL	Het	1.38	OP	10183644	c.113_115delCCGinsAAT
A6	7	EPO	Het	2.36	OP	100320347	c.307delC
A6	7	EZH2	Het	8.33	OP	148515031	c.1163delC; c.1178delC; c.1136delC; c.1046delC
A6	12	SH2B3	Het	1.97	OP	111856131	c.182_183delAGinsT
A6	12	SH2B3	Het	3.03	OP	111885543	c.714_715delCTinsA; c.1320_1321delCTinsA
A6	14	EGLN3	Het	1.87	OP	34419743	c.75+140_75+141delAC; c.215_216delAC
A6	17	TP53	Het	1.89	OP	7579894	c.16_19delTCAG; c.-1445_-1442delTCAG; c.-219_-216delTCAG; c.-102_-99delTCAG; c.-1364_-1361delTCAG
A6	19	JAK3	Het	1.17	OP	17942527	c.2759_2760dupGC
A6	19	EGLN2	Het	1.32	OP	41307107	c.-2036delG; n.1679delG; c.631delG
A6	19	EGLN2	Het	3.37	OP	41307228	c.-1916C>T; n.1799C>T; c.751C>T

Tablo 3. Eritrositozu olan Hastalarda Tanıda Olmayıp Tedavi Sonrası Oluşan Somatik Mutasyonlar

Hasta ID	Kr	Gen	Genotip	VAF	Sınıf	Pozisyon	cDNA Değişimi
B1	12	BHLHE41	Het	1.38	ÖB	26275546	c.900_902delGGC
B3	12	BHLHE41	Het	1.3	ÖB	26275546	c.900_902delGGC
B5	12	BHLHE41	Het	1.1	ÖB	26275546	c.900_902delGGC
B5	20	ASXL1	Het	1.23	ÖB	31021616	c.1615A>G; c.1432A>G; c.1600A>G
B5	1	MPL	Het	1.76	ÖB	43805046	c.475A>G; c.496A>G
B6	20	ASXL1	Het	1.04	OP	31019289	c.882+2T>A; c.699+2T>A; c.867+2T>A
B6	20	ASXL1	Het	1.55	ÖB	31021616	c.1615A>G; c.1432A>G; c.1600A>G
B6	1	MPL	Het	1.25	ÖB	43805046	c.475A>G; c.496A>G
B7	19	CALR	Het	1.5	ÖB	13054605	c.1142_1144delAGG; c.1097+45_1097+47delAGG
B7	2	DNMT3A	Het	1.14	ÖB	25467417	n.1885_1890delAACAAC; c.1087_1092delAACAAC; c.1198_1203delAACAAC; c.1654_1659delAACAAC; c.985_990delAACAAC
B7	12	BHLHE41	Het	1.75	ÖB	26275290	c.1158G>C
B7	14	HIF1A	Het	7.5	ÖB	62162217	c.-306T>C; n.117+208A>G
B7	4	TET2	Het	1.22	ÖB	106196300	c.4643_4645delAGC; n.318+59241_318+59243delCTG; c.4706_4708delAGC
B9	9	JAK2	Het	1.24	ÖB	5050713	c.-625A>T; n.980A>T; c.49A>T; c.496A>T; n.897A>T
B9	12	BHLHE41	Het	4.55	ÖB	26275662	c.786C>A
B9	14	HIF1A	Het	2.84	ÖB	62207837	c.2024G>A; n.213+9766C>T; c.2027G>A; c.2096G>A

■ Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

SS-35 Referans Numarası: 376

TİROZİN KİNAZ TEDAVİSİNE DERİN MOLEKÜLER YANITLI KRONİK FAZ KRONİK MİYELOİD LÖSEMİ HASTALARINDA OTOFAJİNİN ETKİSİ

Zehra Narlı Özdemir[1], Fatma Keklik Karadağ[1], Leila Sabour Takanlou[2], Maryam Sabour Takanlou[2], Zehra Akşit[3], Veysel Ürün[1], Çığır Biray Avcı[2], Güray Saydam[3], Osman İlhan[4]

[1]İzmir Şehir Hastanesi Hematoloji Kliniği
[2]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı
[3]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı
[4]Lokman Hekim Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı

Amaç: Kronik miyeloid lösemi (KML) hastalarında tirozin kinaz inhibitörü (TKİ) tedavileri ile normal yaşam süresi hedeflenmekte iken günümüzde tedavisiz remisyon hedefine dair çalışmalar sürmektedir. Daha önceki çalışmamız BCR-ABL pozitif hematopoezin TKİ tedavileri ile etkili bir şekilde baskılandığını ancak KML lösemik kök hücrelerinin kemik iliğinde hala sebat ettiğini göstermiştir. Ek olarak, derin moleküler yanıta ulaşan hastalarda kemik iliği lösemik kök hücreleri, derin moleküler yanıta ulaşamayan hastalara göre daha yüksekti [1]. KML hastalığının kür olmasının önündeki engellerden birinin de TKİ'lere bağlı artmış otofaji etkisinin olabileceğini düşünmekteyiz. Bu çalışmada TKİ ile derin moleküler yanıtlı (DMY) ve yeni tanı almış KML hastalarında otofajinin etkisi araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmamıza İzmir Şehir Hastanesi ve Ege Üniversitesi Hastanesi katılmıştır. Yeni tanı kronik faz KML (KF-KML) hastaları ile imatinib, dasatinib ve nilotinib tedavileri kullanırken en az iki yıldır DMY sağlanmış olan hastaların çevresel kan örneklerinde otofaji oluşum mekanizmasında ve regülasyonunda görevli 84 genin ekspresyon analizi qRT-PCR yöntemi ile araştırıldı [2]. Ayrıca hastaların yaşı, cinsiyeti, tanı anındaki KML risk skoru (EUTOS-ELTS skoru), tedavi alan hastalar için yanıt durumu ve mevcut yanıtın süresi, almakta olduğu TKİ tedavisi ve süresi geriye dönük olarak kaydedildi.

Bulgular: Çalışmaya 5 (%22,7) yeni tanı KML, 7 imatinib (%31,8), 5 (%22,7) dasatinib, 5 (%22,7) nilotinib alan toplam 22 KF-KML hastası dahil edilmiştir. 14 (%63,6) erkek, 8 (%36,4) kadın hastanın ortanca yaşı 46,5 (27-67) yıldı. Yeni tanı olmayan hastaların hepsi ≤50 yaş, TKİ tedavisi altında >2 yıldır DMY ile izlenen ek hastalığı ve TKİ dışı ilaç kullanımı olmayan hastalardır. Yeni tanı hastaların ortanca *BCR::ABL1*IS değeri %99 (30,6-194) saptanmıştır. Ortanca DMY süresi 65 ay (24-300) olup, toplam TKİ maruziyet süresi 104,2 aydır (29,8-347,3). DMY süresi açısından TKİ'ler arasında fark yoktu (p>0.05). Hastaların 20 (%90,9) tanesi düşük EUTOS-ELTS risk grubunda, 1 (%4,5) orta, 1 (%4,5) yüksek risk grubundaydı. İmatinib alan hastalarda 40 adet otofaji geninde, dasatinib ve nilotinib kollarında sırasıyla 8 ve 9 adet gende 5 kattan daha fazla artış saptandı. Her üç grupta da otofaji ilişkili 7 (ATG7) geninde artış izlendi. Bu gendeki artış imatinib hastalarında 4970 kat iken; dasatinib ve nilotinib alanlarda sırasıyla 377 ve 247 kattı (p<0.05). Proapoptotik genler olan BAD, BID imatinib kolunda 10 kattan fazla artarken; dasatinib ve nilotinib kollarında anti-apoptotik gen olan BCL2L1 10 kattan fazla artmıştı. Apoptozu tetikleyen FAS geni imatinib ve nilotinib kollarında 100 kattan fazla artış gösterirken dasatinib kolunda artmadığı görüldü. İmatinib ve nilotinib ile yeni tanı hastalara kıyasla otofaji genlerinde inhibisyon gözlenmezken, dasatinib alan hastalarda hücre büyümesini ve sağkalımını sağlayan AKT1, ATG4B, PIK3CG genlerinde [3, 4] anlamlı inhibisyon gözlendi (p<0.05).

Sonuç: Çalışmamızda DMY ile takip edilen hastalarda TKİ'lerin yeni tanı KF-KML hastaları ile kıyaslandığında çeşitli otofaji genlerinde artışa neden olduğunu gösterdik. Ayrıca, Philadelphia kromozomu pozitif hücrelerin enerji metabolizmasını, farklılaşmasını ve hayatta kalmasını düzenlediği düşünülen ATG7 geni [5, 6]; bizim çalışmamızda tüm TKİ'ler ile en çok indüklenen otofaji geni oldu. Dasatinib otofajiyi imatinib ve nilotinibe göre daha az tetikledi, hatta bazı otofaji genlerini inhibe etti. TFR ile TKİ'ler tarafından indüklenen otofaji ilişkisini araştıran daha büyük çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz. Elde ettiğimiz bu kıymetli bulguları ileri analizler ile destekleyi planlıyoruz.

Anahtar kelimeler: Kronik miyeloid lösemi, otofaji, tirozin kinaz inhibitörleri, derin moleküler yanıt

Kaynaklar

Ilhan, O., et al., Leukemic stem cells shall be searched in the bone marrow before "tyrosine kinase inhibitor-discontinuation" in chronic myeloid leukemia. Int J Lab Hematol, 2021. 43(5): p. 1110-1116.

2. Kayabasi, C., et al., Comparative effect of imatinib and ponatinib on autophagy and miRNome in chronic myeloid leukemia. Gene, 2017. 637: p. 173-180.
3. Zhong, L., et al., Targeting autophagy peptidase ATG4B with a novel natural product inhibitor Azalomycin F4a for advanced gastric cancer. Cell Death Dis, 2022. 13(2): p. 161.
4. Glaviano, A., et al., PI3K/AKT/mTOR signaling transduction pathway and targeted therapies in cancer. Mol Cancer, 2023. 22(1): p. 138.
5. Karvela, M., et al., ATG7 regulates energy metabolism, differentiation and survival of Philadelphia-chromosome-positive cells. Autophagy, 2016. 12(6): p. 936-48.
6. Ianniciello, A., et al., Chronic myeloid leukemia progenitor cells require autophagy when leaving hypoxia-induced quiescence. Oncotarget, 2017. 8(57): p. 96984-96992.

Tablo 3. Yeni tanı kronik faz KML hastaları ile kıyaslandığında 100 kattan fazla artış gösteren genler (p<0.05)

İMATİNİB	DASATİNİB	NİLOTİNİB
ATG12	ATG7	ATG7
ATG7		FAS
FAS		NFKB1
NFKB1		

Tablo 1. Yeni tanı kronik faz KML hastaları ile kıyaslandığında 5 kattan fazla artış gösteren genler (p<0.05)

İMATİNİB		DASATİNİB	NİLOTİNİB
AKT1	GABARAP	ATG7	ATG7
AMBRA1	GABARAPL1	BAX	BAX
ATG12	HDAC6	BCL2L1	BCL2L1
ATG16L2	HSG	CDKN2A	DAPK1
ATG4B	HSPA8	GABARAPL2	FAS
ATG4C	IGF1	INS	LAMP1
ATG7	INS	RB1	NFKB1
BAD	LAMP1	TGFB1	NPC1
BID	MAPK8		TGM2
CASP3	MTOR		
CASP8	NFKB1		
CDKN2A	NPC		
CTSB	RAB24		
CTSD	SQSTM1		
CXCR4	TGFB1		
DAPK1	TGM2		
EIF2AK3	TNF		
FADD	TNFSF10		
FAS	TP53		
GAA	WIPI1		

Tablo 2. Yeni tanı kronik faz KML hastaları ile kıyaslandığında 10 kattan fazla artış gösteren genler (p<0.05)

İMATİNİB		DASATİNİB	NİLOTİNİB
AMBRA1	GABARAP	ATG7	ATG7
ATG12	HDAC6	BCL2L1	BCL2L1
ATG16L2	INS	RB1	DAPK1
ATG4C	LAMP1		FAS
ATG7	MTOR		NFKB1
BAD	NFKB1		
BID	NPC		
CASP3	TGFB1		
CTSB	TGM2		
DAPK1	TNFSF10		
EIF2AK3	TP53		
FAS	WIPI1		
GAA			

SS-36 Referans Numarası: 169

YÜZEY CD20 İFADESİ VE ÇÖZÜNEBİLİR CD20 SEVİYELERİNİN KRONİK LENFOSİTİK LÖSEMİDE CANLI İÇİ HÜCRE KIRILGANLIĞI ÜZERİNDEKİ ETKİSİ

Özlem Candan[1], İmren Tatlı[1], Abdullah Bakışlı[1], Barış Kula[1], Edanur Korkut[1], Mehmet Emin Yıldırım[1], Muhammet Ali Gürbüz[1], Asu Fergün Yılmaz[1], Işık Atagündüz[1], Ayşe Tülin Tuğlular[1], Tayfur Toptaş[1]

[1]Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Giriş: Sepet hücreleri kronik lenfositik lösemi (KLL) hastalarının kan yaymalarında bulunan parçalanmış B hücreleridir. Sitoplazmik zar veya çekirdek içermezler. Sepet hücre oluşumunun altında yatan mekanizma netleştirilememiştir. Nowakowski ve arkadaşları, sepet hücre oluşumu ile bir hücre iskelet proteini olan vimentin arasında ters bir ilişki belirlemişlerdir. Yüksek vimentin ifadesinin, lenfositlerdeki hücresel sağlamlığı artırdığı belirtilmiştir. Ayrıca KLL hastalarında saptanan çözünebilir CD20'nin lösemik hücrelerin parçalanmasından kaynaklanabileceği ve sepet hücre oluşumunda rol oynayabileceği öne sürülmüştür. Bu çalışmada, KLL hastalarında sepet hücreler, yüzeyel CD20 ve çözünebilir CD20 arasındaki olası ilişkiyi araştırdık.

Yöntem: Bu deneysel inceleme, tedavi edilmemiş ve yeni tanı konmuş KLL hastalarını içeren ileri dönük bir çalışma olarak tasarlanmıştır. KLL tedavisinde kullanılan ilaçlar, sepet hücre yüzdelerinde ve yüzeyel/çözünebilir CD20 seviyelerinde değişikliklere neden olabileceği için hastalar, tedavi almamış hastalar arasından seçilmiş ve 30 hastanın verileri incelenmiştir. B hücrelerinin fenotipi, tanı anında FacsCanto II akış sitometri cihazı (Becton Dickinson, CA, ABD) kullanılarak incelenmiştir. Bu yöntem kullanılarak, KLL hücrelerinde yüzeyel CD20 ortalama floresan yoğunluğu (MFI) seviyeleri belirlenmiştir. Çözünebilir CD20/MS4A1 (Membranı Kapsayan 4 Bölge A1) seviyeleri, rekabetçi ELISA (Enzim Bağlantılı İmmunosorbent Testi) yöntemi kullanılarak incelenmiştir.

İstatistiksel analizler SPSS 28.0.1.1 yazılımı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Veri dağılımının normal olup olmadığını belirlemek için Shapiro-Wilk Testi kullanılmıştır. Çarpık veriler için Spearman korelasyonu ve Kruskal-Wallis testi gibi parametrik olmayan testler kullanılmıştır. Anlamlılık seviyesi p<0,05 olarak kabul edilmiştir. KLL hastalarında sepet hücre oluşumunu öngören çözünebilir CD20 eşiğini belirlemek için ROC eğrisi kullanılmıştır.

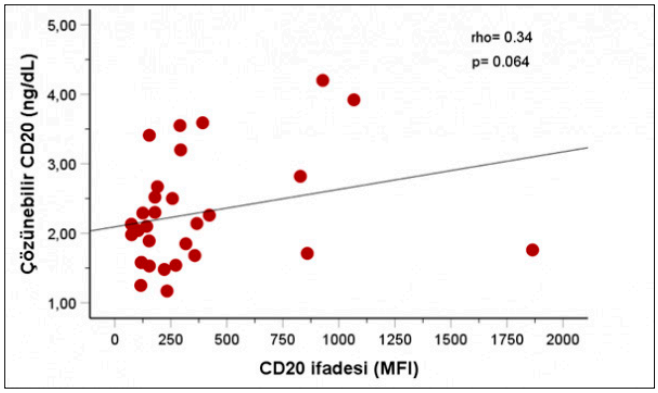
Bulgular: Hastalar 47 ile 83 yaşları arasında değişmekte olup, 30 hastanın 20'si (%66,7) erkektir. Hasta grubunun ortanca yaşı 65'tir. Akış sitometri incelemesinde, hücre yüzeylerindeki ortanca CD20 MFI değeri 227 olarak bulunmuştur. Yarışmalı ELISA incelemesinde çözünebilir CD20/MS4A1 seviyeleri 2,11 ng/dL olarak saptanmıştır. Her bir yüksek büyütme alanındaki sepet hücre ortanca yüzdesi %25,75 bulunmuştur.

Çözünebilir CD20/MS4A1 ile yüzey CD20 MFI arasında zayıf bir pozitif ilişki bulunmuş, ancak bu ilişki istatistiksel olarak anlamlılık sınırında kalmıştır (Spearman rho = 0.34, p = 0,064). Spearman'ın bağıntı testi, hücre yüzeylerindeki CD20 MFI ile sepet hücre oranı arasında anlamlı bir ters ilişki olduğunu göstermiştir (r = -0,36, p = 0,04). Ayrıca, çözünebilir CD20 antijen düzeyleri ile sepet hücre yüzdesi arasında orta düzeyde bir bağıntı gösteren anlamlı bir ters ilişki gözlemlenmiştir (bağıntı katsayısı (r) = -0,51, p = 0,006) (Şekil 1-3). KLL hastalarında sepet hücre oluşumunu öngören çözünebilir CD20 kesim değerini belirlemek amacıyla ROC eğrisi incelemesi yapılmıştır. Sepet hücreler için kesme değer %25 kabul edilmiştir. Çözünebilir CD20 düzeyinin 2.2 ng/dL'lik bir kesme değerinin altında olması %69 duyarlılık ve %86 özgüllükle daha fazla sepet hücre oluşumunu ön gördürmüştür (eğri altındaki alan (95% CI): 0.75 [0.57 ila 0.93], p = 0.021) (Şekil 4).

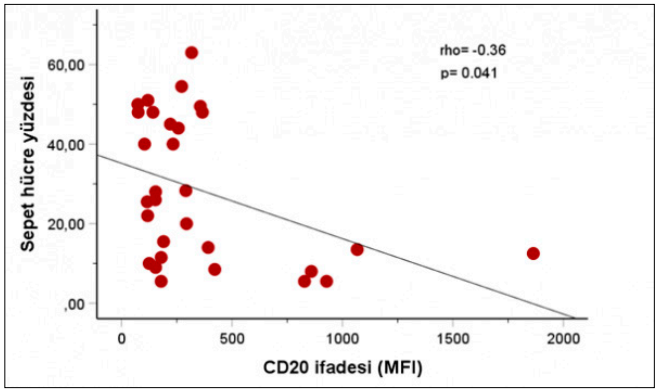
Tartışma ve Sonuç: Nowakowski ve arkadaşları, KLL hastalarının plazmasındaki çözünebilir CD20'nin, lösemik hücre zarından dökülerek sepet hücre oluşumunu tetiklemiş olabileceğini ve çözünebilir CD20 seviyelerinin KLL'de kötü prognoz ile ilişkili olabileceğini öne sürmüşlerdir. Bizim bulgularımız, KLL hastalarının plazmasındaki çözünebilir CD20'nin sepet hücre oluşumu ile ters orantılı olduğunu göstermektedir. CD20 antijenlerinin tam işlevleri bilinmemekle birlikte, muhtemelen CD20 antijenlerinin hücre iskelet proteinlerini destekleyerek lösemik hücrelerin kırılganlığını azalttığını düşünüyoruz. Sonuçlarımız, yüzey CD20 ifadesi ile çözünebilir CD20 seviyelerinin birbiriyle ilişkili olduğu varsayımını desteklemektedir. Bu çalışmada, sepet hücre varlığını öngörmeye yardımcı olabilecek çözünebilir CD20 için bir kesme değeri belirlemiş olduk.

Sepet hücreler ile hem yüzey CD20 hem de çözünebilir CD20/MS4A1 arasında önemli ve ters bir ilişki vardır. Çözünebilir CD20 ile yüzey CD20 ifadesi birbirleriyle ilişkilidir. Bu iki belirtecin in vivo hücre kırılganlığı ön gördürebileceğini düşünmekteyiz.

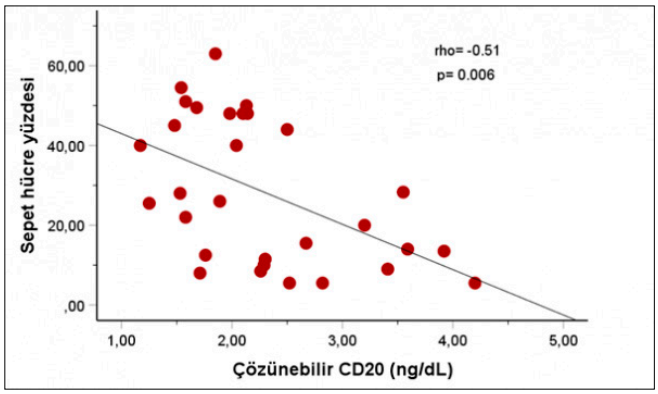
Anahtar kelimeler: Kronik lenfositik lösemi, çözünebilir CD20, CD20 ifadesi, sepet hücre



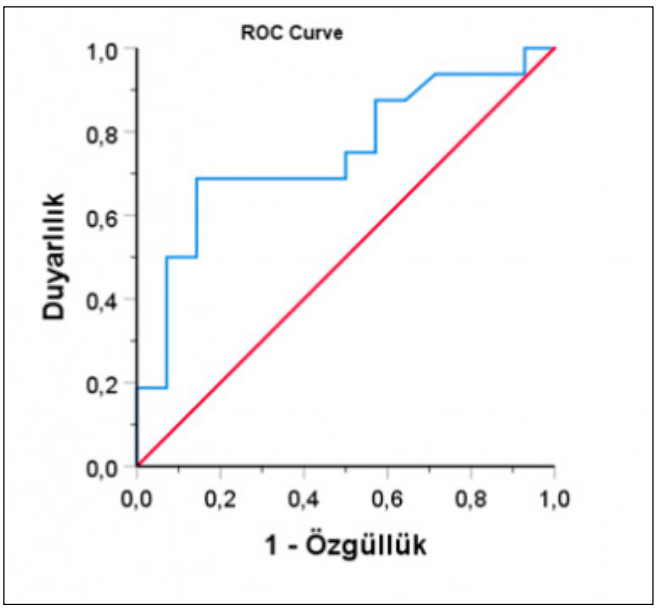
Şekil 1



Şekil 2



Şekil 3



Şekil 4

Hematolojik Malignitelerde Sitogenetik ve Moleküler Biyoloji / İmmunofenotipleme

SS-37 Referans Numarası: 154

YENİ TANILI ERİŞKİN AKUT MİYELOİD LÖSEMİLİ HASTALARDA HÜCRE PROLİFERASYONU, HÜCRE FARKLILAŞMASI VE APOPİTOZİS ÜZERİNE ETKİLİ UZUN KODLAMAYAN RNA'LARIN ARAŞTIRILMASI

Ebru Göncü[4], Hakkı Onur Kırkızlar[2], Hakan Gürkan[1], Tuğcan Alp Kırkızlar[2], Elif Gülsüm Ümit[2], Ahmet Muzaffer Demir[2], Jülide Tozkır[3]

[1]Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı
[2]Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı
[3]Trakya Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu
[4]Trakya Üniversitesi Sağlık Araştırma Ve Uygulama Merkezi

Uzun kodlanmayan RNA'lar (lncRNA), 200 nükleotidten daha uzun ve protein kodlamayan, düzenleyici RNA'lardır. lncRNA'ların, başta kanserler olmak üzere farklı hastalıklarla ilişkili olduğu ortaya konmuştur.

Akut miyeloid lösemi (AML), miyeloid progenitör hücrelerin düzensiz çoğalması, farklılaşması, hayatta kalması ile sonuçlanan çeşitli genetik anomalilere sahip hematopoetik hücrelerin kanseridir. AML'de genetik alt yapının önemli olduğu yakın zamanda güncellenen tanı ve tedavi kılavuzlarıyla ortaya konmasına rağmen hastalığın heterojenliği, moleküler mekanizmasının aydınlatılmasını kısıtlamaktadır.

Çalışmamızda, AML'nin moleküler mekanizmasının aydınlatılmasında hox transkript antisens intergenik RNA (HOTAIR), H19'un ifade düzeyleri ile bu lncRNA'larla ilişkili olan v-*MYC* miyelositomatoz viral onkogen homoloğu (*c-MYC*), Bcl-2 ile ilişkili X proteini (*BAX*) ve siklin bağımlı kinaz 4'ün (*CDK4*) ifade düzeyleri araştırıldı. Yeni tanı almış 26 erişkin AML hastasından tedavisi başlamadan önce periferik kan ve kemik iliği örnekleri alındı. Ayrıca 32 erişkin sağlıklı gönüllüden periferik kan örneği alınarak kontrol grubu oluşturuldu. Araştırmamızda ekspresyon düzeyleri gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu yöntemiyle belirlendi. Elde edilen sonuçlar hastaların genetik varyasyonları ile değerlendirildi.

HOTAIR, H19, *c-MYC*, *BAX* ve *CDK4*'ün AML periferik kan ile kemik iliği örneklerindeki ifadesi arasındaki fark anlamlı değildi ($p>0,05$). AML hastalarında sağlıklı kontrollere kıyasla HOTAIR ve H19 ifadesi yüksekti ($p<0,05$). HOTAIR'ın NPM1 varyantı taşıyan AML hastalarında taşımayanlara oranla ifadesi artmıştı ($p<0,05$). AML'li hastalarda sağlıklı kontrollere kıyasla *c-MYC* ve *CDK4*'ün ifadeleri yüksekti ($p<0,05$). *BAX*'ın ifadesinde gruplar arası fark görülmedi ($p>0,05$). H19 ifade oranları *c-MYC*, monosit, lökosit düzeyleri ve blast yüzdeleriyle pozitif korelasyon görüldü. HOTAIR, H19 ve *CDK4*'ün ifadeleri pozitif yönde ilişkiliydi.

Sonuçlarımız beraber değerlendirildiğinde; AML hastalarının HOTAIR, H19, c-*MYC, CDK4* ve *BAX*'ın periferik kan ve kemik iliği ifade düzeyleri arasında fark olmadığı görülmüştür. AML'de, HOTAIR ile H19'un ifadesi pozitif yönde ilişkilidir ve *CDK4* geni ifadesinin artışı üzerinden hücre proliferasyonunu destekleyerek lökomogenezde etkili olabilir. AML'de daha büyük örneklem gruplarıyla elde ettiğimiz sonuçların doğrulanması gerekir. Bu bulgular ışığında HOTAIR ve H19 potansiyel bir biyobelirteç olarak kullanılabilir.

Anahtar kelimeler: Akut miyeloid lösemi, AML, uzun kodlanmayan RNA, lncRNA, HOTAIR, H19, c-MYC, CDK4, BAX

Kaynaklar

DiNardo, C. D., Erba, H. P., Freeman, S. D., & Wei, A. H. (2023). Acute myeloid leukaemia. Lancet, 401(10393), 2073-2086. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(23)00108-3

Kayser, S., & Levis, M. J. (2023). The clinical impact of the molecular landscape of acute myeloid leukemia. Haematologica, 108(2), 308-320. https://doi.org/10.3324/haematol.2022.280801

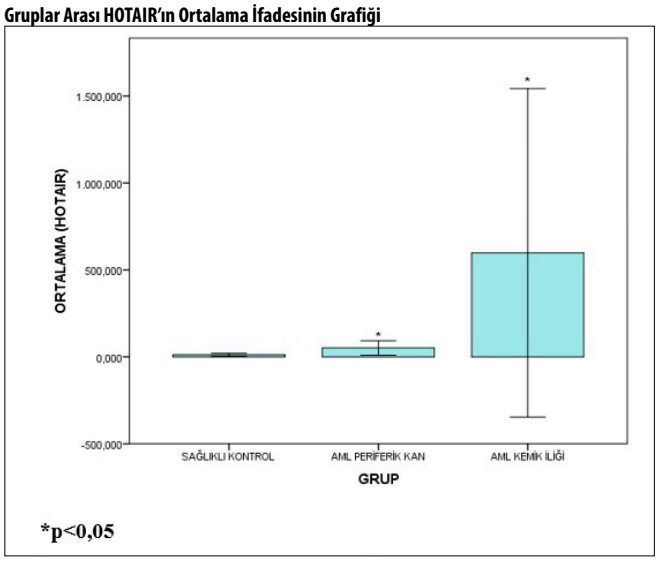
Nobili, L., Lionetti, M., & Neri, A. (2016). Long non-coding RNAs in normal and malignant hematopoiesis. Oncotarget, 7(31), 50666-50681. https://doi.org/10.18632/oncotarget.9308

Schmitz, S. U., Grote, P., & Herrmann, B. G. (2016). Mechanisms of long noncoding RNA function in development and disease. Cell Mol Life Sci, 73(13), 2491-2509. https://doi.org/10.1007/s00018-016-2174-5

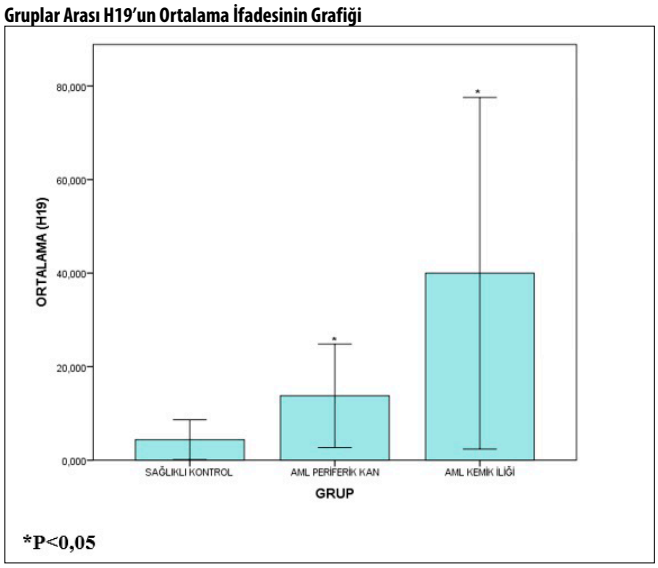
Shimony, S., Stahl, M., & Stone, R. M. (2023). Acute myeloid leukemia: 2023 update on diagnosis, risk-stratification, and management. Am J Hematol, 98(3), 502-526. https://doi.org/10.1002/ajh.26822

Zimta, A. A., Tomuleasa, C., Sahnoune, I., Calin, G. A., & Berindan-Neagoe, I. (2019). Long Non-coding RNAs in Myeloid Malignancies. Front Oncol, 9, 1048. https://doi.org/10.3389/fonc.2019.01048

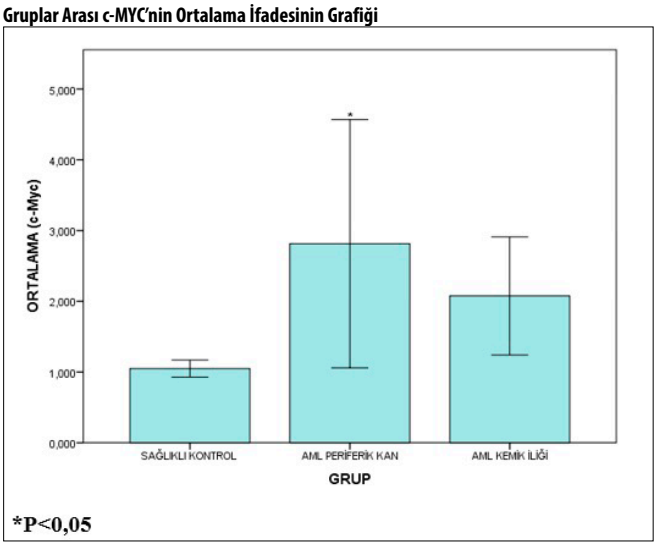
Gruplar Arası HOTAIR'ın Ortalama İfadesinin Grafiği



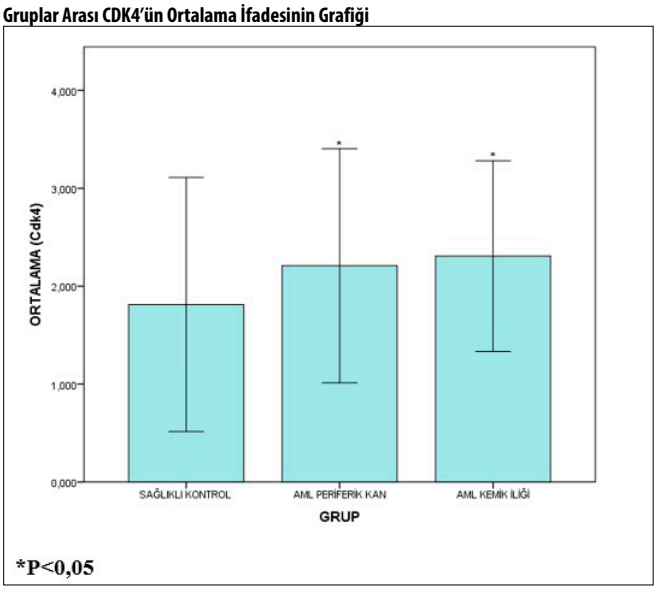
Gruplar Arası H19'un Ortalama İfadesinin Grafiği



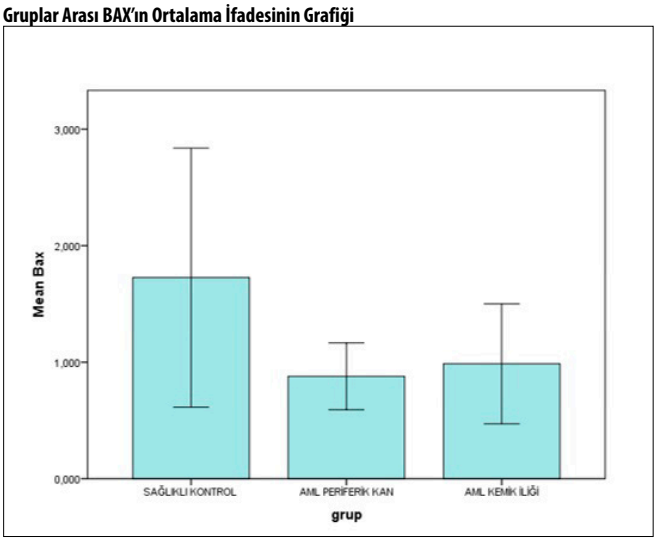
Gruplar Arası c-MYC'nin Ortalama İfadesinin Grafiği



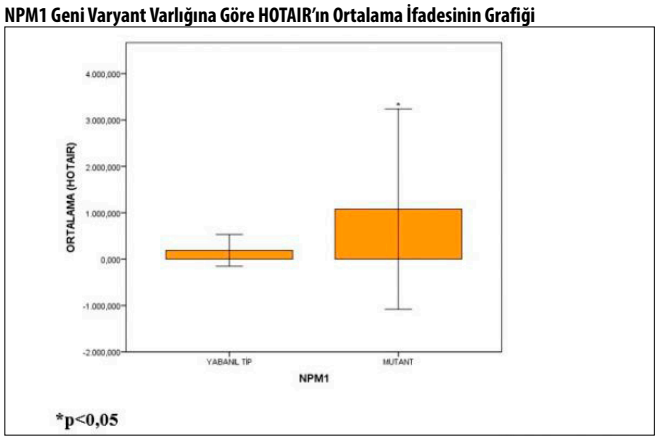
Gruplar Arası CDK4'ün Ortalama İfadesinin Grafiği



Gruplar Arası BAX'ın Ortalama İfadesinin Grafiği



NPM1 Geni Varyant Varlığına Göre HOTAIR'ın Ortalama İfadesinin Grafiği



Tablo 1. AML Periferik Kan ve AML Kemik İliği Grupları Arası lncRNA ve İlişkili Genlerin Karşılaştırılması

GEN/lncRNA	HOTAIR	H19	c-MYC	CDK4	BAX
Mann-Whitney U	332	336	315	333	321
Wilcoxon W	683	687	666	684	672
Z	-0,11	-0,037	-0,311	-0,092	-0,311
p	0,913	0,971	0,756	0,927	0,756
Anlamlılık	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05

Tablo 2. AML Kemik İliği ve Sağlıklı Kontrol Grupları Arası lncRNA ve İlişkili Genlerin Karşılaştırılması

GEN/lncRNA	HOTAIR	H19	c-MYC	CDK4	BAX
Mann-Whitney U	263	241	337,5	268	298
Wilcoxon W	791	769	865,5	796	649
Z	-2,392	-2,736	-1,227	-2,314	-1,845
p	0,017	0,006	0,22	0,021	0,065
Anlamlılık	p<0,05	p<0,05	p>0,05	p<0,05	p>0,05

Tablo 3. AML Periferik Kan ve Sağlıklı Kontrol Grupları Arası lncRNA ve İlişkili Genlerin Karşılaştırılması

GEN/lncRNA	HOTAIR	H19	c-MYC	CDK4	BAX
Mann-Whitney U	241,5	195	280,5	259,5	330,5
Wilcoxon W	769,5	723	808,5	787,5	681,5
Z	-2,728	-3,455	-2,119	-2,447	-1,337
p	0,006	0,001	0,034	0,014	0,181
Anlamlılık	p<0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,05	p>0,05

Hematolojik Malignitelerde Sitogenetik ve Moleküler Biyoloji / İmmunofenotipleme

SS-38 Referans Numarası: 349

YENİ TANI VE RELAPS AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİ HASTALARININ KEMİK İLİĞİ MEZENKİMAL KÖK HÜCRELERİNİN MİTOKONDRİYAL BİYOGENEZ ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ

Gamze Gürsoy[1], Asuman Sunguroğlu[2], Tuba Özdemir Sancı[3], Yasin Köksal[4], Doğa Tezal Altındağ [2,5], Hüsniye Neşe Yaralı[6], Dilek Kaçar[6], İkbal Ok Bozkaya[6], Özlem Arman Bilir[5], Şerife Mehtap Kanbur[1], Meltem Özgüner[3], Namık Yaşar Özbek[6]

[1]Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları
[2]Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı
[3]Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Tıp Fakültesi , Histoloji Ve Embriyoloji Anabilim Dalı
[4]Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Kök Hücre Laboratuvarı
[5]Ankara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü
[6]Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları, Çocuk Hematoloji Ve Onkoloji

Akut lenfoblastik lösemi (ALL) çocukluk çağının en sık görülen maliynitesi olup, yeni ve gelişmiş tedavilere rağmen bazı hastalar, relapslar ve mevcut tedavilerin yan etkilerinden dolayı hayatlarını kaybetmektedirler. Hematopoetik kök hücre (HKH) kemik iliğine yerleşmiş myeloid, lenfoid seri gibi diğer alt hematopoetik hücre gruplarına farklılaşabilen, kendini yenileyebilen, sayıca oldukça az bir hücre grubudur. Kemik iliğinde hematopoetik kök hücreler dışında pek çok hücre bir araya gelerek kemik iliği nişini oluşturmaktadır. Bu hücreler arasında, mezenkimal kök hücreler (MKH) önemli bir yere sahiptir. Hematopoetik kök hücrenin izleyeceği farklılaşma, kendini yenileme veya sessiz formda kalma kararında nişin doğrudan veya iç ve dış faktörlerle dolaylı uyarısı önemli rol oynamaktadır. Daha önce pek çok çalışma niş ve HKH arasındaki bu denge ve lökomogenez basamaklarını incelemiş olup MKH'nin nişin dengesinde önemli rol oynadığı bilinmektedir, ancak hala bu etkileşimde pek çok bilinmeyen mevcuttur. Mitokondri enerji üretiminden sorumlu esas organel olup, hücrenin hayatta kalması ve ölümünde önemli rol oynamaktadır. Mitokondriyal biyogenez ve mitokondri metabolizmasının farklılaşma ve kanser patogenezinde rol oynadığı bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda mezenkimal kök hücrelerin ve hematopoetik kök hücrelerin birbirleri ile mitokondri alışverişi yaptığı, bu transfer sonrası çoğu zaman HKH'lerin apopitoz ve kemoterapiye dirençli hale geldiği görülmüştür. Ancak kemik iliği nişindeki MKH'lerin özellikleri ve kanser etiyolojisindeki yeri hakkında bilgi kısıtlıdır. Bu çalışmada yeni tanı akut lenfoblastik lösemi ve relaps hastalarının, kemik iliğinden elde edilen MKH'lerin mitokondriyal biyogenez özellikleri ve klinik üzerindeki etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Çalışmamızda ALL hastaları ve sağlıklı hematopoetik kök hücre donörlerinden kemik iliği aspirasyonu yapılmış ve mezenkimal kök hücreler izole edilerek çoğaltılmıştır. Mitokondriyal kalite kontrolüyle ilişkili fisyon, füsyon ve mitofajiden sorumlu genlerin ekspresyon miktarına, mitokondri morfolojisi ve hacmine ve mitokondriyal DNA miktarına bakılmıştır. Çalışmamızda, mitokondriyal volüm, ALL tanılı hastalarda sağlıklı donörlere oranla istatiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Hastalarda fisyon ilişkili genler, sağlıklılara göre daha yüksek eksprese edilmekte olduğu tespit edilmiştir. Sağlıklı gruptan farklı olarak, hasta MKH'lerin mitokondriyal kalite ile ilişkili özellikleri kendi aralarında uygunsuz korelasyon göstermektedir. Hastalarda artmış fisyon geni ekspresyonun santral sinir sistemi tutulumu ve kötü prognoz ile ilişkili olabileceği bulunmuştur. Sonuç olarak relaps ve yeni tanı ALL hastalarında nişteki mitokondriyal özelliklerin tespiti ve lökomogenez üzerindeki etkisi ilk kez pediatrik hasta grubunda çalışılmıştır. Sağlıklı donörler ve ALL hastalarındaki mitokondriyal kalite mekanizmalarındaki farklılıklar, hastalık oluşumu ve relaps üzerinde etkili olabileceği görülmüş ve gelecekte mitokondri/blast etkileşimine yönelik araştırmaların gerekliliği ortaya konulmuştur.

Anahtar kelimeler: akut lenfoblastik lösemi, fisyon, füsyon, hematopoetik kök hücre, kanser nişi, mezenkimal kök hücre, mitofaji, mitokondri

■ Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları

SS-39 Referans Numarası: 368

HEMOGLOBİNOPATİLERDE MİTOKONDRİYAL HASAR İLİŞKİLİ MOLEKÜLER PATERNLERİN TESPİTİ VE NAD+ İLE MİTOKONDRİAL KOFAKTÖRLERİN İN-VİTRO TERAPÖTİK ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Zeynep Karakaş[1], Asuman Gedikbaşı[2], Suzin Tatonyan[3], Anıl Ş Doğan[4], Bengi Bekmez[4], Serap Karaman[1], Gülşah Tanyıldız[1], Gülcan Erbaş[1], Yasin Yılmaz[1], Deniz Tuğcu[1], Meryem Karaca[5], Gül Özhan[6], Özge S Zengin[6], Şebnem Tekin Neijmann[7], Ayşegül Ünüvar[1], Gülden F Gökçay[5]

[1]İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Ad, Hematoloji/onkoloji Bd
[2]İstanbul Üniversitesi, Çocuk Sağlığı Enstitüsü, Pediatrik Temel Bilimler Anabilim Dalı
[3]İstanbul Üniversitesi, Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, İmmünoloji Anabilim Dalı
[4]Boğaziçi Üniversitesi, Moleküler Biyoloji Ve Genetik Bölümü, Yaşam Bilimleri Ve Teknolojileri Merkezi
[5]İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Beslenme Ve Metabolizma Bilim Dalı
[6]İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı
[7]İstanbul Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Disiplinlerarası Nadir Hastalıklar Anabilim Dalı

Giriş ve Amaç: Talasemi ve orak hücreli anemi (OHA), dünyada en sık görülen otozomal resesif geçişli, monogenik kalıtsal hemoglobin bozukluklarıdır. Oksidatif stres, inefektif eritropoez ve kronik anemi patogenezde rol oynayan mekanizmalardır. OHA hastalarında, plazma serbest mitokondriyal DNA (cf-mtDNA) yüksekliğinin prognostik bir biyobelirteç olarak mitokondriyal hasarla ilişkili moleküler paternleri (DAMPs) oluşturduğu bildirilmiştir. Kusurlu mitokondri bulunduran hücrelerde NAD+/NADH oranında değişim olduğu, NAD seviyesinin düzenlenmesinin mitokondriyal biyogeneze katkı sağladığı, NAD'ın oral kullanımının OHA'da mitokondriyal hasarı azalttığı öne sürülmektedir. Çalışmamızın amacı, talasemi ve OHA 'da mitokondriyal hasar düzeyinin cf-mtDNA yoluyla tespit edilmesi ve hasarlı hücrelere in-vitro NAD+, koenzim Q10, karnitin ve riboflavin desteğinin, hücresel solunum kapasitesi üzerine etkilerinin belirlenmesidir.

Materyal ve Metod: Çalışmaya İstanbul Tıp Fakültesi Pediatrik Hematoloji BD'da takip edilen 34 talasemi, 12 OHA hastası ile pozitif kontrol olarak 13 mitokondriyal hastalık tanısı olan birey ve negatif kontrol olarak 12 sağlıklı birey dahil edilmiştir. Mitokondriiyal hasarın belirlenmesi için plazma örneklerinden serbest DNA izolasyonu yapıldı ve kantitatif real time PCR ile cf-mtDNA ekspresyon seviyeleri belirlendi. Talasemi ve OHA hastalarındaki cf-mtDNA düzeyleri, mitokondriyal hastalık ve kontrol grubu ile karşılaştırılarak değerlendirildi ve her gruptan hasar düzeyi en yüksek olan üçer hasta seçildi. Standart koşullar altında alınan kan örneklerinden, aynı gün Capricorn Scientific Lenfosit Ayırma Ortamı LSM-A ile mononükleer hücrelerin (lenfositler ve monositler) in-vitro izolasyonu yapıldı. Oroboros O2k-FluoRespirometre kullanılarak mitokondrilerin bazal oksijen tüketimi ölçüldü. Lenfositlere invitro olarak NAD 250 µM ile birlikte mitokondriyal kokteyl (Koenzim Q10 50 µM, L-Karnitin 250 µM, B2 (Riboflavin) 250 µM konsantrasyonlarında) uygulandı ve tekrar oksijen tüketimi ölçüldü. Her deney sırasında yaş ve cinsiyete uygun sağlıklı kontrol lenfositleri de analize eklenerek karşılaştırıldı. Bu proje İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu 2022/1167670 karar numarasıyla onaylanmış ve İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri birimi tarafından TSA -2022-39178 proje numarası ile desteklenmiştir.

Sonuçlar: Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, talasemi, OHA hastalarının cf-mtDNA düzeyleri önemli ölçüde daha yüksekti (sırasıyla p< 0,01 ve p< 0,001). Mitokondriyal hastalık grubu, tüm gruplardan daha yüksek cf-mtDNA düzeylerine sahipti (p< 0,05) (Figür 1). Seçilen hastalardan elde edilen lenfositlerin invitro analiz sonuçlarına göre; FluoRespirometre ile bazal oksijen tüketimlerinin kontrol grubuna kıyasla hastalarda daha düşük olduğu (p<0,05) ve mitokondriyal kokteyl uygulaması sonrasında oksijen tüketim oranının arttığı gözlendi (p=0,019). Bazal değerine göre solunum zincirindeki solunum artış yüzdesi, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında hastalarda anlamlı derecede yüksek bulundu (p=0,0369).

Tartışma ve Sonuç: Plazma serbest mtDNA, kalıtsal hemolitik anemilerin patolojisinde mitokondrinin rolünü vurgulayan bir eritrositik DAMP'dir (Damage Associated Molecular Patterns). Antioksidan tedavilerin takibinde prediktif bir biyobelirteç olabilir. Çalışmamız, hemoglobinopatilerde kullanılan NAD+ ve diğer takviyelerin oksidatif fosforilasyon üzerindeki etkilerini belirleyen invaziv olmayan bir yöntemin sonuçlarını sunmaktadır. Bu invaziv olmayan yöntemi, çeşitli takviyelerin oksidatif fosforilasyon üzerindeki etkilerini göstermek için öneriyoruz. Ouroboros, örnek türü olarak periferik kan hücrelerini kullanabilen hızlı ve güvenilir bir analitik yöntemdir. Son çalışmalar, NAD+ öncüllerinin birden fazla patoloji için terapötik olduğunu göstermiştir. Sonuç olarak, NAD+ öncüllerinin oral kullanımı mitokondriyal işlevi iyileştirerek birçok patolojiyi düzelttiğinden Talasemi ve Orak hücreli anemilerin tedavisinde önemli bir destek olabilir.

Anahtar kelimeler: Talasemi, Orak hücreli anemi, mitokondriyal hasar, NAD+

Kaynaklar

1-Hemoglobinopathies and Thalassemias Amer Wahed MD, Amitava Dasgupta PhD, DABCC, in Hematology and Coagulation, 2015.

2-Brandow, A. M., & Liem, R. I. (2022). Advances in the diagnosis and treatment of sickle cell disease. Journal of Hematology & Oncology, 15(1), 1-13.

3- Ortiz de Montellano, P. R. (2018). A New Step in the Treatment of Sickle Cell Disease: Published as part of the Biochemistry series "Biochemistry to Bedside". Biochemistry, 57(5), 470-471.

4- Niihara, Y., Zerez, C. R., Akiyama, D. S., & Tanaka, K. R. (1998). Oral L- glutamine therapy for sickle cell anemia: I.Subjective clinical improvement and favorable change in red cell NAD redox potential. American journal of hematology,58(2), 117-121.

5- Bozza, M. T., & Jeney, V. (2020). Pro-inflammatory actions of heme and other hemoglobin-derived DAMPs. Frontiersin Immunology, 11, 1323.

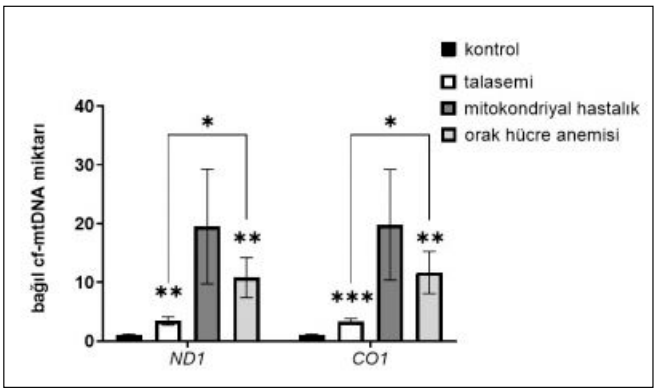
6-Jagadeeswaran, R., Vazquez, B. A., Thiruppathi, M., Ganesh, B. B., Ibanez, V., Cui, S., ... & Rivers, A. (2017). Pharmacological inhibition of LSD1 and mTOR reduces mitochondrial retention and associated ROS levels in the red blood cells of sickle cell disease. Experimental hematology, 50, 46- 52.

7-Tumburu, L., Ghosh-Choudhary, S., Seifuddin, F. T., Barbu, E. A., Yang, S., Ahmad, M. M., ... & Thein, S. L. (2021).Circulating mitochondrial DNA is a proinflammatory DAMP in sickle cell disease. Blood, 137(22), 3116-3126.

8- Katsyuba, E., Romani, M., Hofer, D., & Auwerx, J. (2020). NAD+ homeostasis in health and disease. Nature metabolism, 2(1), 9-31.

9-Russell, O. M., Gorman, G. S., Lightowlers, R. N., & Turnbull, D. M. (2020). Mitochondrial diseases: hope for the future. Cell, 181(1), 168-188. 12- Ramasamy, J., Ibanez, V., Yalagala, V. L., Sauntharajah, Y., Molokie, R. E., Rivers, A., & Lavelle, D. (2021). Nicotinamide Improves Anemia and Decreases Reactive Oxygen Species in Sickle Cell Disease Mice. Blood, 138, 2019.

10-Livak, K.J.; Schmittgen, T.D. Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the 2−ΔΔCT Method. Methods 2001, 25, 402–408.



Talasemi, orak hücreli anemi ve mitokondrial hastalık gruplarının cf-mtDNA düzeylerinin kontrol grubuna göre kat artışlarını göstermektedir. Barların üzerindeki yıldız işareti, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında t-testi sonucunu göstermektedir. Hata barları, ± SEM (ortalamanın standart hatası) anlamına gelmektedir. Her grup için ayrı ayrı yapılan Student t-testi sonuçlarına göre, yıldız işaretleri *p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001 olarak değerlendirmiştir.

■ Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları

SS-40 Referans Numarası: 184

BETA TALASEMİ MAJOR OLGULARINDA LUSPATERCEPT KULLANIMININ GERÇEK YAŞAM VERİLERİNİN KARMA BİR ÇALIŞMA YÖNTEMİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

Bilge Kaan Anutgan[1], Özlem Sürel Karabilgin[2], Özge Kantar[3], Tuğba Kavruk[3], Yeşim Aydınok[3]

[1]Ege Üniversitesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Ad
[2]Ege Üniversitesi Tıp Eğitimi Ad
[3]Ege Üniversitesi Çocuk Hematolojisi Ve Onkolojisi Bd

Giriş: β-Talasemi major (TM) inefektif eritropoez ve anemi ile karakterli kalıtsal kan hastalığıdır. Hastaları yaşam boyu kan transfüzyonları ve demir şelasyon tedavisine gerek duyarlar. Luspatercept (Reblozyl®), erişkin TM hastalarında, eritroid matürasyonu sağlayarak aneminin tedavisinde kullanılmak üzere onaylı bir ajandır.

Amaç: Bu çalışmada, TM hastalarında Luspatercept'in gerçek yaşamda etkinlik ve güvenliği ve hastaların Luspatercept hakkındaki deneyimleri, düşünceleri, ilacın algılanan etkinliği ve karşılaştıkları problemler araştırılmıştır.

Yöntem: Bu çalışma, Luspatercept kullanımı için ilaca erken erişim programına katılarak Luspatercept almakta olan yetişkin β-TM hastalarında gerçekleştirildi (ETK:23-9T/48). Çalışmada yer almayı kabul eden hastalara, kan transfüzyon tarihlerinde, 21 ± 6 gün arayla, ilk 2 doz 1 mg/kg ve ardından 1.25 mg/kg dozunda subkutan uygulandı. Luspatercept'in gerçek yaşam güvenliği ve etkinliği, ardışık 12 ve 24 haftalık dönemlerdeki kan transfüzyon hacmi ve sıklığındaki ve transfüzyon öncesi hemoglobin (Hb) düzeylerindeki değişikliklerin, hastaların tedavi öncesi 24 hafta verileri ile karşılaştırılmasıyla değerlendirildi. Transfüze edilen kan hacminde, tedavi öncesine göre ≥%33 azalma, iyi, ≥%20 ve <%33 azalma, orta ve <%20 azalma yetersiz yanıt olarak kabul edildi. Luspatercept tedavisi alan hastaların, tedavi başlamadan önce ve 1. yılda serum ferritin (SF, ug/L) ve MRG ile ölçülen karaciğer demir yoğunluğu (KDY, mg/g) ve kalp demir (cT2*, ms) birikimleri karşılaştırıldı. Hastaların klinik yanıtlılık durumunu bilmeyen iki araştırıcı tarafından, hastalarla derinlemesine görüşmeler gerçekleştirildi. Görüşmeler dijital olarak kaydedildi ve kelimesi kelimesine transkripte edildi. MAXQDA kullanılarak tümevarımsal yansıtıcı tematik analizleri yapıldı.

Bulgular: Çalışma grubunu, şiddetli β+ ve β0 genotipe sahip, medyan 72±16.6 haftadır Luspatercept almakta olan 15 β-TM (yaş; 33±7.3 yıl) hastası oluşturdu. Çalışma süresince, herhangi bir 12 haftalık periyodda, hastaların %26.7'i (n=4) iyi ve %40'i (n=6) orta yanıtlı ike, herhangi bir 24 haftada %26.7'i (n=4) iyi ve %26.7'i (n=4) orta yanıtlı bulundu. Hb düzeyleri stabil kalırken, iyi ve orta yanıtlı olguların %75'i, yetersiz yanıtlı olguların %43'ünde transfüzyon aralığı en az 4 gün uzamıştır (Tablo 1). Hastaların Luspatercept tedavi başında, SF ort. 1281 ±527 (588-2462) ug/L olup, KDY ort. 4.8±2.2 (2.5-10.5) mg/g bulundu kardiyak siderozisleri yoktu ve. Luspatercept tedavisinin 1. yılında SF düşüşü Luspatercept, iyi yanıtlı grupta -620 ug/L ile en fazla olup, orta yanıtlılarda -420 ug/L ve yetersiz yanıtlı grupta -364 ug/L idi. Luspatercept tedavisi 1. yılında tüm gruplarda deferasiroks dozu hafifçe azaldı (Tablo 2). Tüm hastalar çoğunluğu Grade 1-2 (% 70) en az bir advers olay (AO) yaşadı. Tedavi ilişkili AO'lar; kas iskelet ağrısı (%33.3), yorgunluk (%33.3) ve baş ağrısı (%13.7) idi. İki hasta, 24 ve 72 haftada yanıt alınamaması nedeniyle ve üç hasta tedavi ilişkili AO'lar nedeniyle 48, 84 ve 72 haftada tedaviyi sonlandırdı.

Derinlemesine görüşmelerin tematik analizi, Luspatercept ile ilişkili olumsuz belirtilerin, tedavi sırasında hastaların yaşadığı advers olaylarla ilişkili olduğunu gösterdi. Luspatercept'e yanıt veren hastalar, tedaviyle ilişkili olumlu fiziksel sağlık belirtilerinin sıklığını daha yüksek olarak algılamaktaydı. Luspatercept'e yanıt vermeyen hastalarda ise, Luspatercept ile ilişkili olumlu zihinsel ve bilişsel sağlık belirtilerinin sıklığı daha yüksek bulundu. Luspatercept 'in en sık belirtilen sağlık yararları, uzamış transfüzyon sıklığı ve daha yüksek Hb seviyeleri olup, bunları demir yükünde azalma idi (Tablo 3).

Sonuçlar: Gerçek yaşam deneyimlerine dayanarak, Luspatercept kullanan hastaların bildirdiği yaşam kalitesinin yalnızca kan transfüzyon azalma ile bağlantılı olmadığı bulunmuştur. Bazı hastalar, uzamış kan transfüzyon aralıkları ve Hb değerlerindeki hafif bir artışın anlamlı olduğunu ifade etmiştir. Nitel veriler, Luspatercept tedavisi ile ilişkili olarak yaşam kalitesinde iyileşmeler gösterirken, bu iyileşmelerin her zaman nicel veriler ile desteklenmediği gözlenmiştir. Luspatercept kullanımına ilişkin sonuçların bireysel farklılıklar gösterdiği söylenebilir.

Anahtar kelimeler: Talasemi major, Luspatercept, Yaşam kalitesi

Tablo 1. Luspatercept tedavisi altında herhengi bir 12-24 haftalık periyotta hastaların kan transfüzyon özelliklerindeki değişiklikler

	Transfüzyon hacminde azalma %	*Transfüzyon hacminde azalma %*	*Pre-transfüzyon Hb değişimi (g/dl)*	*Pre-transfüzyon Hb değişimi (g/dl)*	*Transfüzyon sıklığındaki değişiklik (gün)*	*Transfüzyon sıklığındaki değişiklik (gün)*	*Transfüzyon sıklığındaki değişiklik (gün)*
Tedavi periyodu	Ort.	n (%)	Ort.	min-max	Ort.	min-max	>4 gün n (%)
Herhangi bir 12 hafta	≥33	4 (26.7)	0.5	0.3- 0.6	4.0	2.1- 5.6	3 (75)
Herhangi bir 12 hafta	≥20-33	6 (40.0)	0.1	0- 0.5	3.2	-1.5- 5.7	4 (67)
Herhangi bir 12 hafta	<20	5 (33.3)	0.2	-0.2- 0.6	2.3	-0.5 -5.2	2 (40)
Herhangi bir 24 hafta	≥33	4 (26.7)	0.5	0.3- 0.6	4.0	2.1- 5.6	3 (75)
Herhangi bir 24 hafta	≥20-33	4 (26.7)	0.1	0- 0.5	3.5	-1.5- 5.7	3 (75)
Herhangi bir 24 hafta	<20	7 (46.6)	0.1	-0.2- 0.6	2.5	-0.5 -5.2	3 (43)

Tablo 2. Luspatercept tedavisi ile transfüzyon hacminde azalmanın vücut demir statüsüne etkisi

		Ferritin (ug/L)	*Ferritin (ug/L)*	*KDY (mg/g)*	*KDY (mg/g)*	*Kalp T2**	*Kalp T2**	*DFX (mg/kg)*
Transfüzyon hacmi azalma (%)	*n*	*BL*	*1. yıl*	*BL*	*1. yıl*	*BL*	*1. yıl*	*BL' göre değişim*
≥%20-33	4	1249	837	3.6	3.7	38.1	33.7	-2.5
≥%33	4	1404	784	4.1	8.4	30.7	30	-1.2
<20	7	1199	835	5.1	7.7	34.9	32.9	-2.7

Tablo 3. Luspatercept tedavisi sırasında transfüzyon özelliklerindeki değişikliklere göre tanımlanan farklı hasta grupları tarafından bildirilen olumlu değişimlerin karşılaştırılması

	Transfüzyon hacminde azalma (%) Hasta sayısı (Kod frekansı)	*Transfüzyon hacminde azalma (%) Hasta sayısı (Kod frekansı)*	*Transfüzyon hacminde azalma (%) Hasta sayısı (Kod frekansı)*	
Pozitif Değişiklikler	<20%	≥20-33%	≥33%	Toplam Hasta sayısı (Kod Frekansı)
Uzamış transfüzyon aralıkları	6 (15)	4 (8)	3 (4)	13 (27)
Transfüzyon hacminde azalma	3 (4)	1 (1)	2 (2)	6 (7)
Demir yükünde azalma	2 (4)	1 (1)	1 (1)	4 (6)
Artmış Hb	3 (6)	1 (2)	4 (6)	8 (14)
Fiziksel sağlık	3 (6)	2 (8)	2 (6)	7 (20)
Ruhsal sağlık	5 (10)	2 (2)	1 (1)	8 (13)
Zihinsel sağlık	3 (5)	1 (1)	1 (1)	5 (7)
İş hayatı	4 (8)	1 (4)	2 (3)	7 (15)
Sosyal yaşam	3 (9)	2 (6)	2 (2)	7 (17)
Aile hayatı	3 (8)	0	0	3 (8)
Eğitim hayatı	1 (1)	1 (2)	0	2 (3)
Aktivite/spor hayatı	1 (2)	0	0	1 (2)
Maddi/ekonomik	1 (1)	0	0	1 (1)
Toplam hasta (Frekans)	7 (79)	4 (35)	4 (26)	15 (140)

Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi

SS-41 Referans Numarası: 113

İMMUN TROMBOSİTOPENİ HASTALARINDA ARTERİYEL TROMBOZ SIKLIĞI VE RİSK FAKTÖRLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Ufuk Demirci[1], Elif G. Ümit[1], Burak Dumludağ[2], Melda Cömert[2], Rafiye Çiftçiler[3], Deniz Özmen[4], Muhlis Cem Ar[4], Serkan Güven[5], Özge Soyer[6], Tekin Güney[6], Zeynep Tuğba Güven[7], Abdülkerim Yıldız[8], Samet Yaman[8], Fatma Aykaş[9], Volkan Karakuş[9], Yıldız İpek[10], Güven Yılmaz[10], Sevil Sadri[11], Mehmet Baysal[12], Mehmet Can Uğur[13], İbrahim Ethem Pınar[14], Ahmet Muzaffer Demir[1]

[1]Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı
[2]Gülhane Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Bilim Dalı
[3]Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı
[4]Cerrahpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı
[5]Çanakkale Devlet Hastanesi, Hematoloji Bilim Dalı
[6]Bilkent Şehir Hastanesi, Hematoloji Bilim Dalı
[7]Adana Şehir Hastanesi, Hematoloji Bilim Dalı
[8]Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı
[9]Antalya Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Bilim Dalı
[10]Kartal Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Bilim Dalı
[11]Bursa Şehir Hastanesi, Hematoloji Bilim Dalı
[12]Ali Osman Sönmez Onkoloji Hastanesi, Hematoloji Bilim Dalı
[13]Çiğli Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Bilim Dalı
[14]Isparta Şehir Hastanesi, Hematoloji Bilim Dalı

Giriş: Trombositopeni varlığında trombotik olayların görülme sıklığı nadirdir. Ancak, primer İmmun Trombositopenili (pİTP) olgularda gerek tedavilere ikincil olarak erken ve geç dönemde, gerek ise tedavisiz dönemlerde tromboz görülebilmektedir ve bireysel etkenlere bağlı olarak bu risk artabilir. Tedavisiz olgularda tromboz nedeni net bilinmemek ile birlikte, otoimmün aktiviteye bağlı oluşan endotel hasarı sonucunda vWF salınımını artışı, yüzey membranından hasarlı dokudan açığa çıkan mikropartiküller fosfatidilserin ve doku faktörü miktarı artışına bağlı olabileceği öne sürülmektedir (1). Literatürde popülasyon bazlı çalışmada, hem venöz hem de arteriyel tromboemboli (ATE) görülme kümülatif insidansı sağlıklı popülasyona göre pİTP olgularında sık olduğu (%2,9-1.9 ve %4.1-3) ve komorbiditelerden ve aldığı tedavilerden bağımsız olduğu gözlemlenmiştir (2).

Materyal/Metod: Çalışma Türk Hematoloji Derneği, Hemostaz-Tromboz Bilimsel Alt Komitesi altında retrospektif, çok merkezli olarak planlandı. 18 yaşından büyük, pİTP tanısı almış ve ATE gelişen hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastaların karakteristik özellikleri, vasküler risk faktörleri, tromboz öyküleri, kardiovasküler hastalık öyküleri, tedavileri ve laboratuvar değerleri, splenektomi öyküleri geriye dönük olarak tarandı. TÜTF-GOBAEK 2023/503 nolu etik kurul onamı alındı.

Bulgular: Çalışmaya 14 merkez dahil edildi. 2178 pİTP hastası tarandı. Hastaların izlemlerinde, 37 hastada (%1.7), ATE izlendiği görüldü. Hastaların karakteristik özellikleri Tablo-1'de belirtildi.

37 hastanın 12'sinde tromboz (8 hastada ATE ve 4 hastada venöz tromboemboli) öyküsü vardı. ATE olayları incelendiğinde, 22 hastanın izleminde akut koroner olay, 10 hastada serebrovasküler olay ve 5 hastada periferik arter hastalığı görüldüğü gözlendi. Trombotik hadise sırasında, 3 hastanın asetilsalisilik asit, 1 hastanın yeni kuşak oral antikoagulan, 1 hastanın warfarin, 1 hastanın klopiidogrel ve 1 hastanın düşük molekül ağırlıklı heparin kullandığı saptandı. Hastaların tromboz sırasında aldıkları pİTP tedavilerinde 15 (%40.5) hastanın tedavisiz izlem sırasında ATE geçirdiği görüldü. 9 (%24.3) hasta eltrombopag almaktaydı. 10 (%27) hastanın kortikosteroid,2 hastanın kombine tedavi aldığı görüldü. 1 hastada ise tanı anında ATE geliştiği saptandı. Eltrombopag alan hastaların ATE görülme zamanı, ilaç başlangıcından ortalama 30.13 ay (1-108 ay) sonra, kortikosteroid alan hastalarda ise trombozun 2.05 ay (8 gün-6 ay) sonrasında olduğu görüldü.

Hastaların 7'sinda splenektomi öyküsü mevcut idi. Tüm hastalara bakıldığında, ATE tanı sonrasında ortalama 65.07 (0-486) ay sonrasında izlendiği görüldü. Hastaların tamamında ATE splenektomiden 2 yıl sonrasında gerçekleştiği görüldü.

ATE anında ortalama trombosit değeri 142 x 10^9/L, MPV 10.3, lökosit 12 x 10^9/L saptandı. Arterial olay öncesinde maksimum trombosit değeri ortalama 252 x 10^9/L olduğu görüldü. 1 hastada lupus antikoagulanı ve antikardiolipin antikoru pozitif saptandığı, 7 hastada bakılmadığı görüldü.

Tartışma: ITP hastalarında tromboz riski orta düzeydedir, insidansı yıllık ATE için 0.96-1.15'dir (3). Ancak gerek trombozun morbidite ve mortalite riskini artırması gerek ise trombositopeni varlığında antikoagulan-antitrombosit tedavi kullanımı önemli bir sorun oluşturmaktadır. Çalışmamızda, literatüre benzer olarak, aterosklerotik olayların sonlanım noktası olan arteriel trombüslerin (Serebrovasküler, kardiovasküler ve periferik arter trombüsleri) görülme sıklığı %1.7 olarak saptandı. Tromboz hastaların o dönemki trombosit sayısından bağımsızdı.

ATE gelişen hastalarda kortikosteroid başlanması sonrasında kısa dönemde tromboz gelişirken, eltrombopag alan hastalarda uzun dönem izlemlerinde tromboz geliştiği görüldü. Literatürde İTP olgularında splenektominin ATE riskine etkisi net değildir. Ruggeri ve arkadaşlarının çalışmasında İTP'li olgularda ATE oranı splenektomi sonrasında arttığı gösterilmiştir (4). Ancak yapılan populasyon bazlı çalışmalarda İTP hastalarında splenektomi olmayan olgulara göre olan miyokard enfarktüsü (%1,13 -%1,30) ve felç (%2,09 - %2,56) oranları benzerdi (5). Çalışmamızda da splenektomi yapılan tüm olgularda ATE olaylarının splenektomiden 12 aydan sonrasında ve ortalama 136 ay sonrasında görüldüğü izlendi.

Sonuç olarak İTP'nin arteriel tromboz riski gerek tedavisiz gerek ise tedavi aldıkları dönemde artacağı unutulmamalıdır. Hastalarında tedavi başlangıcında komorbiditelerinin, aterosklerotik risk faktörlerinin ve trombotik risk faktörlerinin detaylı sorgulanması ve düzeltilebilir risk faktörlerinin çoklu risk faktörlerinin azaltılması için yönetilmesi gerektiği göz önünde bulundurulmalıdır. Uzun dönem izlemlerinde de olgular sadece trombosit değeri açısından değil, tromboz riskini artıran risk faktörleri açısından da değerlendirilmelidir.

Anahtar kelimeler: İmmün trombositopeni, Tromboemboli

Kaynaklar

1. Ali EA, Rasheed M, Al-Sadi A, ve ark. A. Immune Thrombocytopenic Purpura and Paradoxical Thrombosis: A Systematic Review of Case Reports. Cureus. 2022 Oct 13;14(10):e30279.
2. Sarpatwari A, Bennett D, Logie JW, ve ark. Thromboembolic events among adult patients with primary immune thrombocytopenia in the United Kingdom General Practice Research Database. Haematologica. 2010 Jul;95(7):1167-75.
3. Goncalves I, Lewis C, Grainger B, ve ark. Thrombosis in patients with immune thrombocytopenia: incidence, risk, and clinical outcomes. Res Pract Thromb Haemost. 2024 Feb 8;8(1):102342.
4. Ruggeri M, Tosetto A, Palandri F, ve ark. Gruppo Italiano Malattie EMatologiche dell'Adulto (GIMEMA) Anemia and Thrombocytopenias Working Party. GIMEMA Study ITP0311. Thrombotic risk in patients with primary immune thrombocytopenia is only mildly increased and explained by personal and treatment-related risk factors. J Thromb Haemost. 2014;12(8):1266-1273.
5. Rørholt M, Ghanima W, Farkas DK, Nørgaard M. Risk of cardiovascular events and pulmonary hypertension following splenectomy – a Danish population-based cohort study from 1996-2012. Haematologica. 2017;102(8):1333-1341

Tablo 1. Arteriyel trombüs gelişen ITP hastalarının karakteristik özellikleri

İTP tanı yaşı	*Ortalama*	*53 (18-82)*
Cinsiyet	Sayı / %	Erkek 21 - %57
		Kadın 16 - %43
Komorbidite varlığı		31 - %83.7
Koroner arter hastalığı		12 - %32.4
Ailede kardiyovasküler hastalık varlığı		10 - %27
Kardiovasküler hastalık için risk faktörü varlığı		27 - %73
Atrial flbrilasyoçn		3 - %8.3
Tip 2 Diyabet		10 - 27
Hipertansiyon		17 - 46
Sigara		13 - %35
Hiperlipidemi		10 - %27
Vücut kitle indeksi		Obeizte 21 - %56.7
		Morbid Obezite 5 - %13

■ Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

SS-42 Referans Numarası: 112

KRONİK MİYELOPROLİFERATİF NEOPLAZİ VE HEMOFİLİ HASTALARINDA NÖTROFİL EKSTRASELÜLER TUZAK (NET) OLUŞUMUNUN İNCELENMESİ

Sercan Olcar[1], Melis Dila Özer Çerme[2], Deniz Özmen İbiş[2], Tuğrul Elverdi[2], Ayşe Salihoğlu[2], Ahmet Emre Eşkazan[2], Zafer Başlar[2], Muhlis Cem Ar[2]

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

Amaçlar: NETosis, nötrofillerin patojenlerle savaşmak için DNA'larını ve antimikrobiyal maddelerini hücre dışına saldığı bir hücresel savunma mekanizmasıdır. Bu süreçte nötrofiller, NET(Nötrofil Ekstraselüler Tuzak) adı verilen ağ benzeri yapılar oluşturarak patojenleri önce izole edip ardından yok ederler. NETosis'in fizyolojik ve patolojik trombüs oluşumunda rol oynayan mekanizmalardan biri olduğunu gösteren kanıtlar mevcuttur. Bu konuyu irdelemek üzere sağlıklı bireylere göre trombotik olayların sık olduğu KMPN hastaları ve daha nadir olarak görüldüğü Hemofili A hastalarında NETosis gelişimini, bir NET belirteci olan sitrulinlenmiş histon-3 (cit-H3) düzeyi ölçülerek kesitsel olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: İUC, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Hematoloji Polikliniği'ne Ağustos 2023 ile Şubat 2024 arasında başvuran hastalar çalışmaya alındı. Hastalar 1. Grup: PV-ET, 2. Grup Hemofili A hastaları olarak 2 gruba ayrıldı. Ayrıca 3. Grup olarak yaş ve cinsiyet uyumlu sağlıklı bir kontrol grubu oluşturuldu. Çalışmaya alınan tüm hastalar ve sağlıklı grubun biyometrik paremetreleri, aldıkları tedaviler, demografik bilgileri, güncel hemogram, biyokimyasal değerleri kaydedildi. ELISA test kiti yardımıyla cit-H3 düzeyi ölçülerek NET düzeyi tayini yapıldı.

Bulgular: Çalışmaya 26 MPN, 31 Hemofili A tanılı hasta ve 32 sağlıklı gönüllü olmak üzere 89 katılımcı dahil edildi. Serum cit-H3 düzeylerinin MPN ve Hemofili A hastalarında sağlıklı gruba oranla belirgin derecede yüksek olduğu saptandı. Tüm katılımcılar birlikte değerlendirildiğinde cit-H3 düzeyi ile nötrofil sayısı ve APTT değeri arasında, pozitif yönde total kolesterol düzeyi arasında ise negatif yönde bir ilişki bulundu. Hemofili A grubunda cit-H3 ile düzeyi ile CRP seviyesi arasında, negatif yönlü MPN hastalarında cit-H3 düzeyi ile PRO BNP arasında, pozitif yönlü, sağlıklı kontrol grubunda ise cit-H3 düzeyi ile PLT arasında, pozitif yönlü bir ilişki bulundu. Hemofili A hastalarında profilaktik faktör kullanımı, MPN hastalarında ise flebotomi veya ASA kullanıma göre Histon 3 düzeyi açısından herhangi bir fark bulunmazken MPN alt gruplarına göre (PV-ET) de histon 3 düzeyi açısından anlamlı fark saptanmadı.

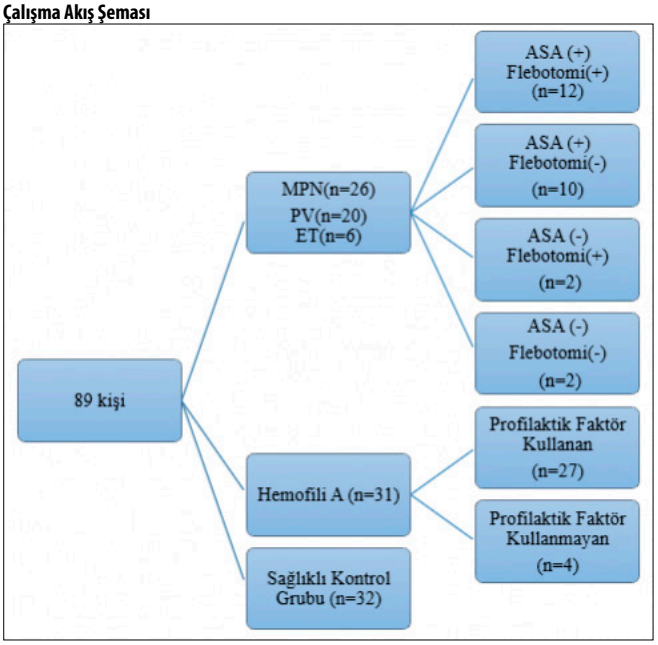
Sonuç: MPN ve Hemofili A hastalarında NETosis konusunda elde ettiğimiz bu veriler patofizyolojide NETosis'in yerini desteklemiş olup, cit-H3 düzeyinin bu hastalıkların patofizyolojisindeki etkisinin gösterilmesi, NETosis ilişkili belirteç olarak hastalık tanı, takibinde kullanılabilmesi ve bu ilişki üzerinden olası tedavi seçeneklerinin geliştirilebilmesi için ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar kelimeler: Hemofili A, Miyeloproliferatif neoplazi, NETosis, Sitrulinlenmiş histon-3, Tromboz

Kaynaklar

1. Vorobjeva NV, Chernyak BV. NETosis: Molecular Mechanisms, Role in Physiology and Pathology. Biochemistry (Mosc). 2020;85(10):1178-90. Epub 2020/11/18. doi: 10.1134/s0006297920100065. PubMed PMID: 33202203; PubMed Central PMCID: PMCPMC7590568 This article does not contain any studies with human participants or animals performed by any of the authors.
2. Lawrence SM, Corriden R, Nizet V. How Neutrophils Meet Their End. Trends Immunol. 2020;41(6):531-44. Epub 2020/04/19. doi: 10.1016/j.it.2020.03.008. PubMed PMID: 32303452.
3. Yipp BG, Kubes P. NETosis: how vital is it? Blood. 2013;122(16):2784-94. Epub 2013/09/07. doi: 10.1182/blood-2013-04-457671. PubMed PMID: 24009232.
4. Naess IA, Christiansen SC, Romundstad P, Cannegieter SC, Rosendaal FR, Hammerstrøm J. Incidence and mortality of venous thrombosis: a population-based study. J Thromb Haemost. 2007;5(4):692-9. Epub 2007/03/21. doi: 10.1111/j.1538-7836.2007.02450.x. PubMed PMID: 17367492.
5. Reitsma PH, Versteeg HH, Middeldorp S. Mechanistic view of risk factors for venous thromboembolism. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2012;32(3):563-8. Epub 2012/02/22. doi: 10.1161/atvbaha.111.242818. PubMed PMID: 22345594.

Çalışma Akış Şeması



Tablo 1.

Gruplar	*Histon 3 düzeyi, ng/ml Ortalama±SS, Ortanca (Aralık)*	*P değeri*
MPN hastaları (n=26)	34,87±8,38 32,20 (25-62,50)	<0,001
Hemofili A hastaları (n=31)	41,96±11,42 41,10 (28-77,20)	<0,001
Sağlıklı kontrol grubu (n=32)	16,52±5,13 16,55 (6,50-27,50)	<0,001

■ Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi

SS-43 Referans Numarası: 209

ÇOCUK ANTİFOSFOLİPİD SENDROMU VAKALARIMIZ; DOKUZ VAKA

Canan Albayrak[1], Davut Albayrak[2]

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

Antifosfolipid sendromu (AFS), edinilmiş tromboembolizm ve tekrarlayan düşüklere neden olan etiyolojisi bilinmeyen nadir bir otoimmün hastalıktır. Kardiyolipin, ß2-glikoprotein-I ve/veya pozitif lupus antikoagülan testine karşı oluşan patojenik antifosfolipid otoantikorların kalıcı olarak yüksek varlığı ile karakterizedir. Birçok otoimmün bozuklukta olduğu gibi, APS'nin patogenezinin çevresel tetikleyiciler ve genetik yatkınlık arasındaki karmaşık etkileşimin sonucu olduğuna inanılmaktadır. Erişkinlerde daha sık görülmesine rağmen AFS bazen yenidoğan döneminde ve çocukluk döneminde de ortaya çıkabilir. Erişkin başlangıçlı AFS sınıflandırma kriterlerinin (gebeliğe bağlı komplikasyonların nadiren görüldüğü) çocukluk dönemi için geçerliliği zayıftır. Bu nedenle hastalığın çocukluk çağındaki prevalansının değerlendirilmesi zordur. Çocuklarda görülen tromboembolik olaylar arasında felç ve pulmoner embolinin yanı sıra derin ven trombozu da yer alır ve uzun süreli ciddi sakatlığa neden olabilir. Hastalık, izole olarak ortaya çıktığında birincil veya altta yatan başka bir hastalığa bağlı ise ikincil olarak sınıflandırılır. En sık olarak sistemik lupus eritematozus (SLE)'a ikincil görülmektedir. Pediatrik ve yetişkin başlangıçlı APS arasında çeşitli laboratuvar ve klinik farklılıklar görülmektedir. Erişkin başlangıçlı hastalıkta belirgin kadın üstünlüğü varken, çocukluk döneminde bu daha az belirgindir. Ayrıca AFS'li çocukların tekrarlayan tromboembolizm riski yetişkinlere göre daha yüksektir. Çocukluk çağında başlayan AFS'nin tedavisi, pediatrik grupta geniş çaplı prospektif çalışmaların bulunmaması nedeniyle zordur.

Bu çalışmada amacımız kliniğimizde tanı alan çocuk AFS vakalarını retrospektif olarak değerlendirmektir.

Bulgular: Kliniğimizde dokuz çocuk hastaya AFS tanısı konuldu. Hastaların yedisi kız, ikisi erkekti. Tanı yaşları 10-16 arasında idi. Tüm hastalar SLE'ye ikincil AFS tanısı almıştı. Başvuru bulguları iki hastada vaskülit benzeri

cilt döküntüsü, iki hastada immün trombositopeni, iki hastada otoimmün hemolitik anemi, iki hastada immün trombositopeni ve otoimmün hemolitik anemi, bir hastada beyin felci, bir hastada ise korea bulgusu idi. Tüm hastalar çocuk hematoloji bölümünde tanı aldılar, altta yatan SLE tanısı nedeniyle romatoloji bölümünde de izlenmeye başlandılar. Takip süreleri 1-20 yıl arasında değişmektedir. Hastaların yedisi antikoagülan tedavi almaktadır. Tedavi uyumu bozulduğunda tromboembolik olaylar görülmektedir.

Sonuç: Çocuk AFS vakaları hematolojik bulgularla başvurmakta ve tanıları çocuk hematoloji uzmanları tarafından konulmaktadır. Çocuk AFS tanısı, tanı kriterlerinin erişkinler için geliştirilmesi nedeniyle daha zordur. Gebelik morbiditesi genellikle çocuklarda olmadığından tanı kriterlerini tamamlamak zor olmaktadır. Çocuk AFS vakaları için tanı kriterleri yeniden tanımlanmalıdır. Bu nedenle nadir olan bu hastalık için vakaların retrospektif ve prospektik olarak çok merkezli olarak toplanıp değerlendirilmesi yaralı olur kanaatindeyiz.

Anahtar kelimeler: antifosfolipid sendromu, çocuk, tromboz

Kaynaklar

1.Madison JA, Zuo Y, Knight JS. Pediatric antiphospholipid syndrome. Eur J Rheumatol 2020; 7(Suppl 1): S3-S12

2. Nageswara Rao AA, Elwood K, Kaur D, Warad DM, Rodriguez V. A retrospective review of pediatric antiphospholipid syndrome and thrombosis outcomes. Blood Coagul Fibrinolysis. 2017;28(3):205–10.

Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları

SS-44 Referans Numarası: 216

ÇOCUK ACİL TRAVMA HASTALARININ AKUT TRAVMATİK KOAGÜLOPATİ AÇISINDAN DEĞERLENDİRİLMESİ

Gözdenur Eriş[1], Emel Ulusoy[2], Anıl Er[2], Öznur Eser[2], Murat Duman[2], Özlem Tüfekçi Gürocak[3], Şebnem Yılmaz[3], Hale Ören[3]

[1]Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı
[2]Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Acil Bilim Dalı
[3]Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Bilim Dalı

Giriş: Travmaya bağlı gelişen pıhtılaşma bozuklukları sık görülen, mortalite ve morbiditeyi arttıran patolojik süreçlerdir. Bir travma hastasında, kanama travmanın kendisinden veya travmatik olay sonucu gelişen koagülopatiden kaynaklanabilir. Travmaya bağlı koagülopatinin erken saatlerinde hipokoagülabilite ve buna bağlı kanama gelişirken, geç döneminde pıhtılaşma faktörlerinin sistemik olarak tüketilmesiyle çoklu organ yetmezliği ve arterial veya venöz tromboembolizm karşımıza çıkabilir. Hipokoagülopatiden hiperkoagülopatiye geçişle karakterize akut travmatik koagülopati (ATK) şiddetli travmalarda sık görülür; pediatrik travma hastalarında mortalitenin önemli bir nedenidir. Travma hastalarında akut koagülopatinin tanımlanması ve erken müdahalesi mortalite ve morbidite oranını azaltabilir.

Amaç: Bu araştırmada DEÜ Çocuk Acil servisine travma ile başvuran pediatrik hastalarda izlemde gelişebilecek ATK insidansını, risk faktörlerini ve prognoza etki eden faktörleri ortaya koymayı, mortalite ve morbidite durumlarını saptamayı ve elde ettiğimiz prediktif değerleri dikkate alarak bu hastaların takip ve tedavilerinin planlanmasında ATK konusunda farkındalık yaratmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: DEÜ Çocuk Acil Servisine 1 Ocak 2015-1 Haziran 2023 tarihleri arasında başvuran ve yaşları 1 ay -18 yaş arası olan travma hastaları bu çalışmaya dahil edildi. Hastaların demografik verileri, travmaya ait bilgi ve değerlendirmeleri, klinik bilgileri, laboratuvar ve radyolojik tetkik sonuçları, tedavi ve izlemleri, prognozları, mortalite ve morbidite nedenlerine ait veriler hasta dosyalarından alınıp veri toplama formuna kaydedildi; bulgular retrospektif olarak incelendi.

Bulgular: Çalışmamızda 1071 hastanın verilerine ulaşıldı. Hastaların ortalama yaşı 8,8 ± 5,7; 758'i (%70,8) erkek, 313'ü (%29,2) kızdı. ATK görülme insidansı % 30,9 bulundu. Yaralanma Şiddeti Skoru (ISS) <15 olan hafif travma hastalarının % 21,5'inde, ISS 15-24 olan hastaların % 39,2'sinde, ISS ≥25 olan hastaların % 64,2'sinde ATK geliştiği saptandı. Hastaların bulguları istatistiksel olarak analiz edildiğinde Glaskow Koma Skoru'nun ≤8, ISTH DIK skorunun ≥5 olması, anormal vital bulgu (hipotansiyon, hipertansiyon, bradikardi, taşikardi) bulunması, anemi varlığı ve acil serviste transfüzyon ihtiyacı ATK gelişimini öngörmede en önemli bağımsız risk faktörleri olarak tespit edildi. ATK varlığında erken dönemde intrakraniyal kanama, geç dönemde hiperkoagülopatik olay daha sıktı (p=0,013, p=0,009). ATK görülen hastalarda görülmeyenlere göre ekstrakranial hiperkoagülopatik olay daha sık görüldü (p=0,005). Travma sonrası ilk görüntülemesi normal olup izlemde intrakranial kanama gelişen hastalarda trombositopeni varlığı, aPTT ve PT yüksekliği en önemli risk faktörlerini oluşturmaktaydı. ATK var olan hastalarda mortalite % 6,3 olarak saptandı; ATK varlığı mortaliteyi 8,1 kat arttırmıştı. Travma sonrası hastaların %2,6'sında hiperkoagülopatik olay gelişti. Tromboz saptanma zamanı ortalama 7,10±10,30 gün; median 3,5 (0,02-35) gün idi. Trombozların % 25'i 0-1 yaş, % 17,9'u 2-4 yaş, % 14,3'ü 5-9 yaş, % 10,7'si 10-12 yaş, %32,1'i 13 yaş ve üstünde görüldü. Trombüsler en sık serebral yerleşimliydi (%53,6). Trombüslerin % 42,9'u arteriyel, %57,1'i venöz idi. Venöz trombozların % 62,5'i ekstremite derin ven trombozu, % 18,8'i serebral, % 6,2'si splenik, % 6,2'si renal, % 6,2'si vena cava inferiorda lokalizeydi. Başvuruda anormal vital bulgu varlığı, travmatik beyin hasarı olması ve kronik hastalık zemininde gelişen ATK'nın hiperkoagülopatik olay gelişme riskini arttığı görüldü. Travma sonrası tromboz gelişen hastalarda mortalite oranı % 7,1 idi. Hiperkoagülopati gelişen hastalarda sekel oranı hiperkoagülopati gelişmeyen hastalara göre daha yüksekti.

Sonuç: ATK varlığında erken dönemde intrakraniyal kanama, geç dönemde hiperkoagülopatik olay daha sık gelişmektedir. Travma sonrası ilk görüntülemesi normal olup izlemde intrakraniyal kanama gelişen hastalarda trombositopeni varlığı, aPTT ve PT yüksekliği en önemli risk faktörlerini oluşturmaktadır. Özellikle 0-1 yaş arasında ve ergenlik döneminde olan hastalarda travma sonrası tromboz gelişiminin daha fazla görüldüğü, travmatik beyin hasarı bulunan hastaların ve kronik hastalığı bulunan çocukların hiperkoagulopati açısından yüksek risk taşıdığı akılda tutulmalıdır. ATK riski bulunan hastalar kanama ve hiperkoagulabilite açısından dikkatli takip edilmeli, erken tanı ve etkin tedavileri sağlanarak mortalite ve morbidite oranlarının azaltılmasına çalışılmalıdır.

Anahtar kelimeler: Akut travmatik koagülopati, çocukluk çağı, kanama, tromboz

Kaynaklar

Giordano S, Spiezia L, Campello E, Simioni P. The current understanding of trauma-induced coagulopathy (TIC): a focused review on pathophysiology. Intern Emerg Med. 2017 Oct 5;12(7):981-91.

Moore HB, Gando S, Iba T, Kim PY, Yeh CH, Brohi K, et al. Defining trauma-induced coagulopathy with respect to future implications for patient management: Communication from the SSC of the ISTH. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2020 Mar;18(3):740-7.

Lucisano AC, Leeper CM, Gaines BA. Trauma-induced coagulopathy in children. Semin Thromb Hemost. 2020 Mar 11;46(02):147-54.

Ulusoy E, Duman M, Çağlar A, Küme T, Er A, Akgül F, et al. Acute traumatic coagulopathy: The value of histone in pediatric trauma patients. Turkish Journal of Hematology. 2018 May 25;35(2):122-8.

Stensballe J, Henriksen HH, Johansson PI. Early haemorrhage control and management of trauma-induced coagulopathy: The importance of goal-directed therapy. Curr Opin Crit Care. 2017 Dec;23(6):503-10.

Leeper CM, Vissa M, Cooper JD, Malec LM, Gaines BA. Venous thromboembolism in pediatric trauma patients: Ten-year experience and long-term follow-up in a tertiary care center. Pediatr Blood Cancer. 2017 Aug 9;64(8).

You C yan, Lu S wei, Fu Y qiang, Xu F. Relationship between admission coagulopathy and prognosis in children with traumatic brain injury: A retrospective study. Scand J Trauma Resusc Emerg Med. 2021 Dec 20;29(1):67.

Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları

SS-45 Referans Numarası: 104

AKKİZ VE KONJENİTAL FİBRİNOJEN HASTALIKLARI TANISINDA CLAUSS BAZLI FİBRİNOJEN ÖLÇÜMÜ İLE PT-DERİVE FİBRİNOJEN ÖLÇÜM YÖNTEMLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Zühre Kaya[1], Emine Hande Yücel[1], Gülsüm Kayhan[1]

[1]Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji

Giriş: Uluslararası Tromboz Hemostaz komitesi önerisi doğrultusunda fibrinojen hastalıkları tanısında hemostaz laboratuvarlarında yaygın olarak fibrinojen aktivitesini ölçen *Clauss* yöntemi kullanılmaktadır.[1] Disfibrinojenemi, fibrinojen hastalıkları içinde kanama ve tromboz komplikasyonlarının birlikte görülmesi nedeniyle ayırıcı tanısı en önemli hastalıktır. Major kanama kümülatif sıklığı 1000 hasta yılı başına 2.5 iken tromboz sıklığı 1000 hasta yılı başına 18.7 olarak bildirilmiştir.[2] Konjenital disfibrinojenemi, Finn toplumunda %0.3, Afrika-Amerikanlarda %1 görülürken Türk

toplumunda az sayıda vaka rapor edilmiştir.[3,4] Özellikle disfibrinojenemi tanısı için immünolojik olarak ELISA yöntemiyle fibrinojen antijen düzeyi ölçmek ya da genetik test yapmak gerekli olsa da günlük pratikte kolay ulaşılabilen testler değildir. Son yıllarda yapılan bir araştırmada PT-derive fibrinojen ölçümü ile ELISA yöntemiyle ölçülen fibrinojen antijen sonucu arasında güçlü ilişki (r=0.92) bulunmasının disfibrinojenemi tanısında PT-derive fibrinojen ölçümünün kullanışlı olabileceğini göstermiştir.[5] Disfibrinojenemili 73 hastada yapılan bu araştırmada ayrıca PT derive fibrinojenin/*Clauss* yöntemi ile ölçülen fibrinojene oranının >1.43 olması %100 özgül ve duyarlı olduğu bulunmuştur.[5]

Biz de hastanemiz hemostaz laboratuvarında çalışılan fibrinojen düzeylerini eş zamanlı *Clauss* bazlı fibrinojen ve PT-derive fibrinojen yöntemleriyle ölçüm yaparak karşılaştırdık ve ICD koduna göre istem yapılan hastalıklarla ilişkisini araştırdık.

Yöntem: Çalışmaya Gazi Üniversitesi hastanesi hemostaz laboratuvarına son 2 ayda gönderilen fibrinojen düzeylerini Sysmex CS-5100 koagulometre cihazında çalıştık. *Clauss* yöntemiyle fibrinojen aktivitesini Siemens'in Thrombin® kiti ile analiz ederken PT-derive fibrinojeni Siemens'in Thromborel S® kiti ile çalıştık. Laboratuvara gönderilen toplam 1020 fibrinojen isteminde *Clauss* yöntemine göre fibrinojen düzeyi laboratuvar referans değerinin altında olan (<200mg/dL) 98 hastayı ICD tanı kodlarına göre sınıflandırdık. Ayrıca kliniğimizde genetik olarak konjenital disfibrinojenemi tanısı alan 3 hasta ve bir yakının fibrinojen düzeyleri de çalışmaya dahil edildi. Veriler SPSS.22.0 de analiz edildi.

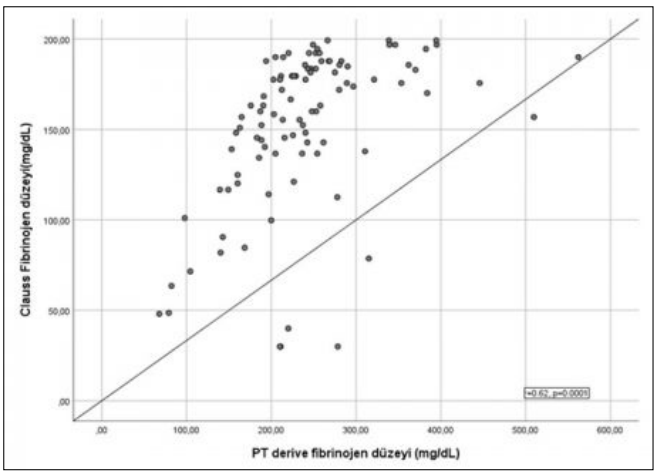
Bulgular: Toplam 1020 hasta örneğinde *Clauss* yöntemiyle ölçülen fibrinojen düzeyi <200mg/dL altında olan 98 (%9.6) hastanın 26 (%2.6) sı malignite, 57 (%5.6) tanesi kritik hasta, 11 (%1.1) tanesi antikoagulan alan trombozlu hasta ve 4 (%0.3) tanesi genetik olarak konjenital disfibrinojenemi tanısı alan hastalardan oluşmaktaydı. Tüm hastalıklara ait ortanca fibrinojen düzeylerinin PT derive yöntemle ölçülen sonuçlarının *Clauss* yöntemiyle ölçülen düzeylere göre istatistiksel anlamlı yüksek olduğu bulundu (Tablo 1). Her 2 yöntem arasında orta derecede korelasyon saptandı (r=0.62, p=0.0001) (Şekil 1). Genetik olarak disfibrinojenemi tanısı alan 4 hasta ayrı olarak analiz edildi ve tüm hastalarda PT-Fib/*Clauss*-Fib>1.43 olup bu 4 hastada *Clauss* fibrinojen düzeyleri <50mg/dL iken PT derive fibrinojen düzeyleri >200g/dL üzerinde bulundu. Genetik olarak 4 hastada daha önce bildirilen mutasyonlar saptandı (3 olguda FGA geninde R35C varyantı, 1 olguda FGG geninde R301H varyantı).

Sonuç: Bulgularımız, PT derive fibrinojen düzeylerinin *Clauss* yöntemine göre anlamlı yüksek bulunmasının konjenital disfibrinojenemi dışındaki akkiz fibrinojen hastalıkları için kullanışlı olmadığına işaret etmektedir. Buna karşılık konjenital disfibrinojenemi tanısı için ELISA yöntemiyle fibrinojen antijen düzey ölçümü yapılamıyorsa genetik test öncesi PT derive fibrinojen ölçümünün az sayıdaki olgumuzda yararlı olduğu gözükmektedir. Gelecekte daha fazla sayıdaki disfibrinojenemili hastada yapılacak çalışma günlük pratikte hekimlere yol gösterici olacaktır.

Anahtar kelimeler: PT derive fibrinojen, Clauss fibrinojen, disfibrinojenemi

Kaynaklar

1. Mackie I, Casini A, Pieters M, Pruthi R, Reilly-Stitt C, Suzuki A. International council for standardisation in haematology recommendations on fibrinogen assays, thrombin clotting time and related tests in the investigation of bleeding disorders. Int J Lab Hematol. 2024 Feb;46(1):20-32.
2. Casini A. From Routine to Research Laboratory: Strategies for the Diagnosis of Congenital Fibrinogen Disorders. Hamostaseologie. 2020 Nov;40(4):460-466. doi: 10.1055/a-1182-3510.
3. Casini A, de Moerloose P. How I treat dysfibrinogenemia. Blood. 2021 Nov 25;138(21):2021-2030.
4. Mohsenian S, Palla R, Menegatti M, Cairo A, Lecchi A, Casini A, Neerman-Arbez M, Asselta R, Scardo S, Siboni SM, Blatny J, Zapletal O, Schved JF, Giansily-Blaizot M, Halimeh S, Daoud MA, Platokouki H, Pergantou H, Schutgens REG, Van Haaften-Spoor M, Brons P, Laros-van Gorkom B, Van Pinxten E, Borhany M, Fatima N, Mikovic D, Saracevic M, Özdemir GN, Ay Y, Makris M, Lockley C, Mumford A, Harvey A, Austin S, Shapiro A, Williamson A, McGuinn C, Goldberg I, De Moerloose P, Peyvandi F. Congenital fibrinogen disorders: a retrospective clinical and genetic analysis of the Prospective Rare Bleeding Disorders Database. Blood Adv. 2024 Mar 26;8(6):1392-1404.
5. Xiang L, Luo M, Yan J, Liao L, Zhou W, Deng X, Deng D, Cheng P, Lin F. Combined use of Clauss and prothrombin time-derived methods for determining fibrinogen concentrations: Screening for congenital dysfibrinogenemia. J Clin Lab Anal. 2018 May;32(4):e22322.



Şekil 1. Clauss bazlı fibrinojen düzeyi ile PT derive fibrinojen düzeyi arası ilişki

Tablo 1. PT derive fibrinojen ve Clauss fibrinojen ölçüm yöntemlerinin farklı hasta grubunda karşılaştırılması

Ortanca, aralık (mg/dL)	Malignite n=26	Kritik hastalıklar n=57	Tromboz-Antikoagulan n=11	Konjenital Disfibrinojenemi n=4
PT-derive Fibrinojen	245(104-509)	240(67-562)	203(149-315)	252(210-278)
Clauss-Fibrinojen	156(71-199)	171(48-200)	177(78-192)	30(30-40)
p	0.0001	0.0002	0.001	0.00001

Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi

SS-46 Referans Numarası: 230

ÇOCUKLUK ÇAĞINDA ARTERİYEL TROMBOZ: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Zeliha Güzelküçük[1], Mustafa Cemaloğlu[1], Yunus Murat Akçabelen[1], Volkan Köse[1], Namık Yaşar Özbek[2]

[1]*Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Çocuk Hematoloji Onkoloji*
[2]*Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Çocuk Hematoloji Onkoloji*

Giriş: Çocukluk çağında, arteriyel trombozlar (AT) venöz trombozlara göre daha nadir görülmektedir. Bu nedenle; sıklığı, risk faktörleri, mortalite ve morbidite oranları ile ilgili çalışma sayısı kısıtlıdır. Çalışmamızda Ankara Bilkent Şehir Hastanesi'nde, beş yıllık sürede AT tespit edilen çocuk hastaların demografik ve klinik özelliklerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Materyal metot: 2019-2024 yılları arasında tromboz tespit edilen tüm hastalar tromboz veri sistemine kaydedildi. Bu çalışmada, AT tespit edilen hastalar süzülerek demografik özellikler, klinik bulgular, tromboz lokalizasyonu, tedavi ayrıntıları incelendi.

Bulgular: Hastanemizde 2019 – 2024 tarihleri arasında tromboz nedeniyle kayıt altına alınan 577 çocuk hastanın 46'sında [%7.9; E/K:1, median yaş 2.3 yıl (0.02-17.9)] AT saptandı. Bu hastaların 35'inde periferik, 8'inde santral sinir sistemi, birinde retinal arter trombozu izlendi. Diğer iki hastadan birinde femoral arter (FA) ve vende, diğerinde ise orta serebral arter (OSA) ve FA trombozu birlikte mevcuttu. Periferik arter trombozu olan 35 hastanın 30'unda trombüs alt ekstremite (20 hastada FA, 10 hastada eksternal iliak arter) yerleşimliydi. Alt ekstremite trombozlarının 26'sı (%86) femoral kateter girişimi sonrası gelişmişti. Serebral arter trombüsü olan 9 hastanın üçünde OSA, ikisinde vertebral arter, birinde anteriyor serebral, birinde posteriyor serebral, birinde posteriyor komunikan arter, birinde baziler arter ve vertebral arter trombozu birlikte görüldü. Eşlik eden hastalıklar arasında en sık kalp hastalıkları [25 hasta; %54.3; 11'i siyanotik doğumsal kalp hastalığı (DKH), 13'ü asiyanotik DKH, 1'i kemoterapiye ikincil dilate kardiyomyopati], enfeksiyon (7 hasta; %15.2; 3'ü sepsis, 1'i ensefalit, 1'i pnömoni, 2'si diğer), maligniteler [4 hasta; % 8.6; 2'si gastrointestinal sistem (GİS) adenokarsinomu, 1'i osteosarkom, 1'i akut

lenfoblastik lösemi], romatolojik hastalıklar [3 hasta; %6.5; 1'i Behçet hastalığı, 1'i santral sinir sistemi vasküliti, 1'i livedoid vaskülit] vardı. Eş zamanlı baziler ve vertebral arter trombozu olan gastrointestinal adenokarsinom tanılı hastanın ayrıca pulmoner arter ve vena kava inferiyor trombozu da mevcuttu. Gastrointestinal adenokarsinom tanısı alan diğer hastada orta serebral arter trombozu tespit edildi. Alt ekstremite trombozu olan 30 hastanın 27'sinde ekstremitede solukluk ve soğukluk mevcuttu. Serebral arter trombozu olan hastaların 9 hastanın 5'inde inme bulguları vardı. Trombolitik tedavi (t-PA) 8 hastaya (%17.3) uygulandı. Otuz sekiz hasta düşük moleküler ağırlıklı heparin (DMAH), 12 hasta standart heparin ve sonrasında DMAH, 24 hasta asetilsalisilik asit tedavisi aldı. Periferik AT'li 37 hastanın 16'sında tedavi sonrası tam yanıt alındı. Üç hastaya amputasyon yapıldı. Hastalardan 1'i travma sonrası sol diz altı amputasyonu, 1'i sepsis ilişkili ayak parmak amputasyonu, diğer 1 hasta kataterizasyon sonrası sol alt ekstremite ampütasyonu geçirmişti. Serebral arter trombozu olan 9 hastada klinik ve radyolojik tam yanıt alınan 1 hasta, parsiyel yanıt alınan 4 hasta, yanıt alınamayan 1 hasta vardı. Arteriyel tromboz ilişkili ölüm saptanmadı.

Sonuç: Çocukluklarda en sık görülen tromboembolik olay venöz trombozlardır, ancak (AT) görülme sıklığının da giderek arttığı (0.3/100.000) bilinmektedir [1]. Erişkinlerde AT daha çok aterosklerotik hastalıklara ikincil gelişirken çocuk hastalarda bizim serimizdeki gibi daha sıklıkla invazif arteriyel kateter uygulamaları sonrası periferik arterlerde gelişir [2, 3]. Bununla birlikte çocuklarda daha nadir serebral arterlerde ortaya çıkan ve akut iskemik inme (Aİİ) ile sonuçlanan arteryel trombozlar da görülebilir. Akut iskemik inme sıklığı yenidoğanlarda 1/1600-5000 iken çocuklarda 1.2-7.9/100.000'dir [2]. Çalışmamızda Aİİ bulgusu olan ve radyolojik değerlendirmede serebral arteryel trombozu saptanan 5 hasta vardı.

Çalışmamızdaki hastaların büyük çoğunluğunu DKH'na sahip hastalar oluşturmaktaydı. Enfeksiyon, malignite ve romatolojik hastalıklar görülen diğer hastalıklar olmakla birlikte 9 hastada altta yatan bir hastalık tespit edilemedi.

Çocukluk çağında AT tedavisi ve profilaksisi ile ilgili net bir rehber yoktur [3, 4]. En önemli prognostik faktör hızlı ve etkili tedavidir. Çalışmamızda, fibrinolitik, antikoagülan ve antiagregan tedaviler tekli ve/veya ardışık olarak klinik seyir ve altta yatan hastalıklara göre uygulanmıştır.

Sonuç olarak, çocuklarda AT, venöz tromboembolik olaylara göre daha nadir ancak ciddi komplikasyonlara neden olabilecek bir tablodur [5]. Kalp hastalığı olan hastalarda yapılan kataterizasyon uygulamaları önemli bir risk faktörüdür. Arteryel tromboz tespit edilen hastalarda altta yatan hastalık, kolaylaştırıcı risk faktörleri, tromboz lokalizasyonu ve boyutuna göre hızlı ve etkin tedavi planı belirlenmeli, gerekli olması halinde trombektomi ve/veya agresif cerrahi tedavi sonrasında uygun profilaksi yaklaşımıyla hastanın yakın takibine devam edilmelidir.

Anahtar kelimeler: Arter, tromboz, çocuk

Kaynaklar

1. Tuckuviene, R., et al., Pediatric venous and arterial noncerebral thromboembolism in Denmark: a nationwide population-based study. J Pediatr, 2011. 159(4): p. 663-9.
2. van Ommen, C.H., et al., International pediatric thrombosis network to advance pediatric thrombosis research: Communication from the ISTH SSC subcommittee on pediatric and neonatal thrombosis and hemostasis. J Thromb Haemost, 2021. 19(4): p. 1123-1129.
3. Abdelghani, E., et al., Pediatric arterial thrombosis: A single-institution cohort study of patient characteristics and thrombosis outcomes. Pediatr Blood Cancer, 2024. 71(1): p. e30756.
4. Rizzi, M. and M. Albisetti, Treatment of arterial thrombosis in children: Methods and mechanisms. Thromb Res, 2018. 169: p. 113-119.
5. D'Angelo, P., et al., Severe Lower Limb Ischemia by Massive Arterial Thrombosis Revealing an Acute Myeloid Leukemia Needing for Leg Amputation: Clinical and Emotional Aspects Related to the Communication with the Patient and His Family. Pediatr Rep, 2016. 8(4): p. 6885.

■ Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları

SS-47 Referans Numarası: 42

TALASEMİ VE ORAK HÜCRELİ ANEMİNİN TARAMASINDA YENİ YÖNTEM: MİKROÇİP ELEKTROFOREZİ (GAZELLE®)

Duran Canatan[1, 2], Emel Altunsoy[2], Yıunus Budak[2], Serpil Delibaş[3], Elif Gözde Gökkaya[1], Sultan Aydın[4], Defne Ay Tuncel[5], Priya Thota[6], Umut Gürkan[7]

[1]Antalya Bilim Üniversitesi -antalya
[2]Antalya Genetik Hastalıklar Değerlendirme Merkezi-antalya
[3]Akdeniz Kan Hastalıkları Vakfı Hemoglobinopati Tanı Merkezi -antalya
[4]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Antalya Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Talasemi Merkezi - Antalya
[5]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Adana Şehir Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Hematoloji Onkoloji Kliniği Adana
[6]Hemex Health, Portland, Or, Abd
[7]Case Western Reserve Üniversitesi, Cleveland, Oh, Abd

Giriş ve amaç: Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), hemoglobinopatilerin önlenmesi konusunda, toplum eğitimi, taşıyıcı taramaları genetik danışma ve doğum öncesi tanı yöntemlerini önermektedir. Mevcut tarama yöntemleri arasında tam kan sayımı (TKS), Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi (HPLC) veya kapiller elektroforez (CE) kullanılmaktadır. Beta ve alfa gen analizi ile tanı kesinleştirilmektedir. HPLC ve CE yöntemleri eğitimli personel ve iyi bir alt yapı gerektirir. Bu standart laboratuvar yöntemleri aynı zamanda önemli maliyetler de taşır. DSÖ özellikle orak hücre aneminin yoğun olduğu Afrika ülkelerinde ekonomik nedenler ile yeterli taramaların yapılamadığı için yeni hasta doğumunun hala yüksek olduğunu bildirmektedir Bu nedenle , taramada daha ekonomik testler geliştirilmesine onay vermiştir. Düşük ve orta gelirli ülkelerde birinci basamak sağlık hizmetlerinde, en yaygın hemoglobin varyantlarını kolayca ve uygun maliyetle tanımlamak için ilk minyatür, kağıt tabanlı mikroçip elektroforez platformu geliştirilmiştir. Mikroçip elektroforez testi bir damla kanla çalışan, kullanımı kolay, pratik bir cihaz olarak tanımlanmıştır. Hemoglobin tanımlaması ve miktarı otomatik olarak gerçekleştirilir ve hemoglobin türleri ve yüzdeleri kolayca anlaşılır, objektif bir şekilde görüntülenmektedir. Mikrocip kapiller elektroforez (Gazelle®), talasemi ve orak hücreyi kolay ve uygun maliyetli bir şekilde tanımlayan ilk minyatür, kağıt tabanlı mikroçip elektroforez platformudur. Özellikle ekonomik Kaynakların sıkıntılı olduğu ülkelerde önerilmektedir. Bu çalışmanın amacı, düşük maliyetli, mikroçip bazlı selüloz asetat elektroforezi Gazelle'nin performansını evlilik öncesi taramada HPLC ile karşılaştırmak ve beta gen dizilimi ile sonuçları doğrulamaktır.

Materyal ve Yöntemler: Çalışma öncesi Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik kurulundan ve Sağlık Bakanlığı İlaç ve Tıbbı Cihaz kurumundan onaylar alınmıştır. Bu çalışmaya, Akdeniz Kan Hastalıkları Vakfı'nın Hemoglobinopati Tanı Talasemi Merkezi'ne evlilik öncesi talasemi taraması için gelen çiftler dahil edilmiştir. Bireylerden onam formu alındıktan sonra, alınan 5cc EDTA'lı kan örneğinde TKS ve HPLC testleri yapılmıştır. Geriye kalan kan örneklerinde Antalya Genetik Hastalıklar Değerlendirme Merkezi'nde Mikroçip Elektroforezi Gazelle® uygulanmıştır. Toplam 516 kişide TKS, HPLC, mikroçip elektroforezi Gazelle® ile örnekler analiz edilmiştir. Pozitif çıkan örneklerde doğrulama amacıyla Beta gen dizi analizi yapılmıştır. Kontrol grubu olarak 100 beta-talasemi ve orak hücre taşıyıcısına TKS, HPLC, mikroçip elektroforezi Gazelle® ve Beta gen dizi analizi yapılmıştır.

Bulgular: Araştırmaya toplam 616 kişi katılmıştır. Sağlıklı gruptaki 516 kişiden 284'ü kadın (%55,1), 232'si erkek (%44,9) olup ortalama yaş ± SD 32,75 ± 11,25 yıldır. Toplam 16 taşıyıcı saptanmıştır (% 3,2) bu taşıyıcılardan 14'ü beta talasemi 1 kişi HbS bir kişi ise HbD taşıyıcısı idi. Kontrol grubu olarak 100 taşıyıcı birey (81 beta-talasemi ve 19 orak hücreli) dahil edildi. Taşıyıcıların 58'i kadın (%58) ve 42'si erkek (%42) ve ortalama yaş ± SD 26,8 ± 18,6 yıl idi. Tarama ve kontrol grubundaki bireylerin TKS, HPLC ve Mikrocip kapiller analiz sonuçları Tablo 1 de özetlenmiştir. İstatistik analizler IBM SPSS Versiyon 29 yazılımı kullanılarak yapıldı. İki cihazın tanısal yeterliliğini ölçmek için Kappa Analizi, ROC Analizi ve Korelasyon analizi yöntemleri kullanıldı. HPLC ve mikroçip elektroforez cihazlarının özgünlük ve hassasiyetinin taramada %100 tutarlı olduğu görülmüştür (Tablo 2).

Tartışma: DSÖ 2019 yılında, özellikle göçler nedeni ile, talasemi ve hemoglobinopatilerin tüm dünyanın sorunu olmaya devam ettiğini vurgulayarak, taramalarda özellikle ekonomik ve uygulaması kolay cihazların kullanmasına önermektedir. Ülkemiz de 2011 yılında Suriyeli göçmenlerin gelmesi ve tüm ülkeye yayılması sonucu özellikle göçmen kamplarında taramalarda sorunlar yaşanması ile yeni doğan hasta sayıları artmış, 2018

yılında evlillik öncesi hemoglobinopati taraması tüm ülkede uygulamaya geçmiştir. Ülkemiz de de 2018 yılından beri, maliyet nedeni ile, evlilik öncesi taramalarda önce erkeğe pozitif çıkarsa eşine de bakılması uygulamaya geçmiştir.

Mikrocip kapilelr elekroforez cihazınıın, mevcut HPLC ve CE ile karşılaştırıldığında, her yere taşınması kolay, parmak ucu veya topuktan alınan bir damla kan ile çalışması, yedi dakikada sonuç alınması ve fiyat olarak çok ekonomik olması en avantajlı yanlarıdır. Ayrıca sonuçları Cloud (Bulut) sistemine kayıt edilmesi, test sonuçları tek bir noktada kolayca saklanabilir olması nedeni ile, hasta kayıt verileri ve taramalar çok daha kolay takip edilebilir.

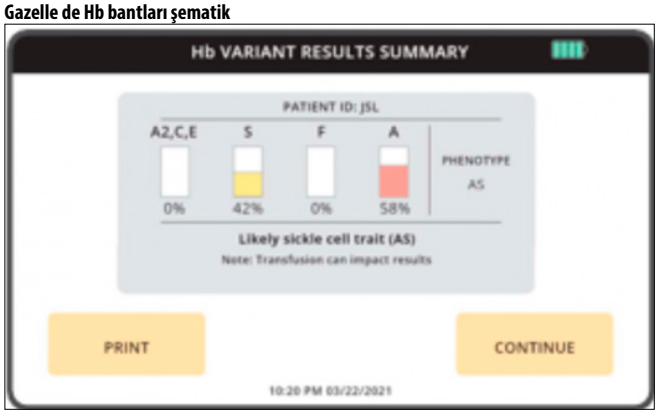
Sonuç: Bu yöntemin diğer laboratuvar yöntemlerine göre, hızlı sonuç vermesi, parmak ucu kan örneği ile çalışması, ucuz olması, dijital depolama, kablosuz bağlantı, taşınabilirlik ve basılı raporlar dahil olmak üzere birçok avantajı vardır, taramalarda kullanılmasını önermekteyiz.

Anahtar kelimeler: Hemoglobinopati, talasemi, tarama, mikroçip elektroforez

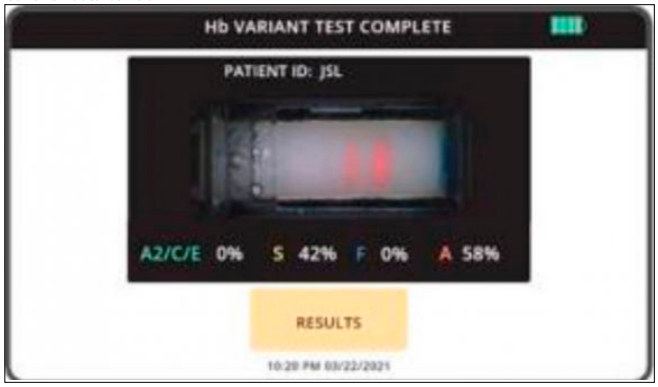
Kaynaklar

1. Weatherall DJ. The inherited diseases of haemoglobin are an emerging global health burden. Blood. 2010;115:4331–4336
2. Modell B, Darlison M. Global epidemiology of haemoglobin disorders and derived service indicators. Bull World Health Organ. 2008;86:480–487.
3. De Sanctis V, Kattamis C, Canatan D, Soliman AT, et.al. β-Thalassemia Distribution in the Old World: an Ancient Disease Seen from a Historical Standpoint.Mediterr J Hematol Infect Dis. 2017 Feb 20;9(1):e2017018. doi: 10.4084/MJHID.2017.018
4. Viprakasit V, Ekwattanakit S. Clinical Classification, Screening and Diagnosis for Thalassemia. Hematol Oncol Clin North Am. 2018;32:193-211.
5. Thom CS, Dickson CF, Gell DA, Weiss MJ. Hemoglobin variants: biochemical properties and clinical correlates. Cold Spring Harb Perspect Med. 2013; 3:a011858
6. Piety NZ, Yang X, Kanter J, Vignes SM, George A, Shevkoplyas SS. Validation of a Low-Cost Paper-Based Screening Test for Sickle Cell Anemia. PLoS One. 2016 Jan 6;11(1):e0144901. doi: 10.1371/journal. pone.0144901.
7. Hasan MN, Fraiwan,A An,R Alapan, Y et.al. Paper-based microchip electrophoresis for point-of-care hemoglobin testing. Analyst, 2020, 145, 2525
8. An R, Man Y, Iram S, et.al. Point-of-care microchip electrophoresis forintegrated anemia and hemoglobin variant testing. Lab Chip, 2021, 21, 3863

Gazelle de Hb bantları şematik



Gazelle hasta bantları



Gazelle cihazı

Tablo 1: Sağlıklı bireylerin, taşıyıcı saptanan bireylerin ve kontrol grubu taşıyıcıların tam kan sayımı, HPLC ve Gazelle HbA1 ve HbA2 sonuçları

Testler	Sağlıklı Birey n:500 Ort± SD	Taşıyıcı Birey n: 16 Ort± SD	Kontrol Talasemi taşıyıcı n.81 Ort± SD	Kontrol HbS taşıyıcı n:19 Ort± SD
RBC: 10^6/µL	4.9 ± 0.6	5.82 ± 0.66	6.3 ± 5. 34	5.09 ± 0.85
Hb: gr/dl	14 ± 1.7	12.7 ± 1.79	11.4 ± 1. 39	13.4 ± 1.63
Hkt: %	40.7 ± 5.1	37.6 ± 5.15	34.4 ± 4.82	39 ± 4.91
MCV: fL	82.7 ± 9.05	64.5 ± 5.69	61.3 ± 6.21	77.4 ± 7.34
MCH: pg	28.6 ± 2.28	21.8 ± 2.14	20.4 ± 2.17	26.8 ± 2.69
RDW: %	14.6 ± 1.9	15.4 ± 1.07	16.3 ± 2.18	14.4 ± 3.12
WBC: 10^3/µL	7.58 ± 2.02	8.08 ± 1.84	7.86 ± 2.02	8.54 ± 2.17
PLT: 10^3/µL	269.2 ± 76.4	295.7 ± 86.08	315.3 ± 115.2	265.5 ± 80.5
HPLC %HbA1	86.2 ± 0.98	79.9 ± 10.2	82.8 ± 2.84	51.4 ± 12.2
HPLC %HbA2	2.8 ± 0.16	4.11 ± 0.8	4.46 ± 0.6	2.3 ± 0.67
HPLC Hb S	0	2.3 ± 8.73	0	38.5 ± 13.2
Mikrocip %HbA1	97.18 ± 6.17	91.1 ± 12.09	95.7 ± 0.75	59 ± 16
Mikrocip %HbA2	2.4 ± 0.5	3.4 ± 1.65	4.24 ± 0.72	0.15 ± 0.66
Mikrocip %Hb S	0	5.06 ± 13.4	0	39.4 ± 13.6

Tablo 2: Cihazların hassasiyet ve özgünlük sonuçları ve genetik analiz ile karşılaştırılması

Karşılaştırma	Taşıyıcı - Normal Gazelle - HPLC	Taşıyıcı - Normal Gazelle-Genetik analiz	Taşıyıcı - Normal HPLC-Genetik analiz
Gerçek pozitif	116	116	116
Yalancı pozitif	0	0	0
Gerçek negatif	500	500	500
Yalancı negatif	0	0	0
Hassasiyet (%)	100	100	100
Özgünlük (%)	100	100	100
Uygunluk (%)	100	100	100

Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları

SS-48 Referans Numarası: 382

KONJENİTAL DİSERİTROPOİETİK ANEMİ HASTALARININ UZUN DÖNEM İZLEMİ VE DEMİR BİRİKİMİ SONUÇLARI: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Musa Gürel Kukul[1,3], Bülent Barış Kuşkonmaz[2], Şule Ünal Cangül[2], Tuncay Hazırolan[4], Şevkiye Selin Aytaç Eyüboğlu[2], Tekin Aksu[2], Fatma Visal Okur[2], Fatma Duygu Uçkan Çetinkaya[2], Fatma Gümrük[2]

[1]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Abd
[2]Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Bd
[3]Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Abd
[4]Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Abd

Giriş: Konjenital diseritropoetik anemi (KDA), seyrek görülen bir kalıtsal anemi grubudur. Aneminin temel sebebi, eritroid seri elemanlarının olgunlaşma sürecindeki kalıtsal anormalliklerdir. Anemide, dolaşımdaki olgun eritrositlerin ömürlerindeki kısalma da kısmen rol oynar. Kemik iliğindeki bu diseritropoez, ineffektif eritropoeze neden olur. Şu ana kadar KDA'ya ilişkin çalışmalarda, ferritin ile demir yüklenmesine bağlı organ tutulumu arasında özgün bir ilişki sunulmamıştır. Bu çalışmada, KDA hastalarının uzun dönem izlemi incelenmiştir.

Gereç ve yöntem: Çalışmaya merkezimizde 01 Aralık 2006 ile 31 Aralık 2015 tarihleri arasında tanı almış konjenital diseritropoietik anemi hastaları alınmıştır. Söz konusu 23 hastanın (2 KDA tip bir, 21 KDA tip iki) merkezimizdeki izlemlerine ilişkin veriler retrospektif olarak incelenmiştir. Hastalardan kemik iliği transplantasyonu (KİT) yapılanların KİT yapılma tarihine kadar olan izlemleri değerlendirilmiştir. Hastalardan KİT yapılmayanların ise son kontrol tarihlerine kadar olan verileri çalışmaya alınmıştır.

Hastalardan, yılda 5 ve daha az transfüzyon alanlar az transfüzyon alan grup olarak tanımlanmıştır. Hastalardan yılda beşten fazla transfüzyon alanlar çok transfüzyon alan grup olarak tanımlanmıştır. Bu izlem süresince hemoglobin düzeyi, ferritin düzeyi ile T2* kalp ve karaciğer manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile saptanmış demir birikim düzeyleri de dahil olmak üzere izlem verileri incelenmiştir.

Bulgular: Hastaların tanı yaşı ortalama 9,2 ± 8,56, ortancası 7,9 (0,4-39) olup, hastalar ortalama 7,47 ± 5,49 yıl izlenmişlerdir Hastaların tümü izlem süresince sağdır. Hastaların 12'si çok transfüzyon alan grupta yer alırken, 11 tanesi ise az transfüzyon alan grupta yer almıştır. Çok transfüzyon alan grupta yer alan hastalardan ikisinin izlemde transfüzyon gereksinimi kalmamıştır. Çok transfüzyon alan grupta serum ferritin düzeyi 800 µg/L üzerinde tüm hastalarda karaciğer demir birikimi bulunmuştur. Karaciğer manyetik rezonans görüntüleme (MRG) T2* değerleri, artan serum ferritin düzeyleri ile korele olarak azalmaktadır. Az transfüzyon gereksinimi olan grupta, karaciğer serum ferritin düzeyi 200 µg/L üzerindeki hastalar arasında karaciğerde demir birikimi saptanan olgular vardır. Bu hasta grubunda da karaciğer MRG T2* değerleri, artan ferritin düzeyleri ile korele olarak azalmaktadır ve korelasyon 200 µg/L etkilenme düzeyiyle tutarlı bir eğilim öngörmektedir. Az transfüzyon alan gruptaki hastaların bu ferritin düzeyine 10 yaşından önce ulaşmadığı gözlenmektedir. Hastaların izlemi süresince kardiyak demir birikimi görülen bir olguya rastlanmamıştır. Çok transfüzyon alan gruptaki iki KDA tip bir hastasında, az transfüzyon alan gruptaki bir KDA tip iki hastasında büyüme geriliği saptanmıştır. Az transfüzyon alan gruptaki bir KDA tip iki hastası, 40 yaşında tip 2 DM tanısı almıştır, bir başka KDA tip iki hastası ise 22 yaşında başlayan sekonder amenore ile tetkik edilmektedir. Çok transfüzyon alan grupta üç hastaya splenektomi yapılmıştır. Bunlardan birisine transfüzyon gereksinimi azalmaktayken önerilmiştir ve sonrasında transfüzyon gereksinimi kalmamıştır. Diğer iki hasta kısmi fayda görmüştür. Toplam 6 hastaya KİT önerilmiştir. Az transfüzyon alan grupta, splenektomi saptanması ardından 3 hastaya splenektomi yapılmıştır.

Sonuç: Hasta sayısının azlığı nedeniyle, KDA kapsamlı bilgi sunan çalışmaların çoğu çok merkezli olarak düzenlenmiştir. Bu çalışmalarda, şu ana kadar ferritin ile demir yüklenmesine bağlı özgül bir ilişki bildirimi yoktur ve KDA hastalarının şelasyon tedavileri talasemi hastalarına benzer uygulanmaktadır. Hastaların izlemine ilişkin en çarpıcı sonuç, karaciğer demir birikim bulgularında gözlenmiştir. Bu çalışmayla, az ve çok transfüzyon alan KDA hastalarında, transfüzyon bağımlı talasemi ile transfüzyon bağımlı olmayan talasemi (TBOT) hastaları arasındaki farka benzer biçimde, kan ferritin düzeylerinin farklı hepatosit demir düzeyine karşılık geldiğini desteklenmektedir. Bununla birlikte, transfüzyon bağımlı talasemide hedef ferritin düzeyleri 500-1000 µg/L iken, KDA çok transfüzyon grubunda 800 µg/L düzeylerinden itibaren etkilenme görülmektedir. Ayrıca, TBOT hastalarında serum ferritin düzeyi 800 µg/L düzeyinden itibaren karaciğerde demir birikimi gözlenmesi nedeniyle şelasyon başlanması önerilirken, KDA'da az transfüzyon grubunda 200 µg/L düzeylerinden sonra etkilenme riski gözlenmektedir. Bu durumun nedeni TBOT'a göre KDA'da inefektif eritropoezin daha belirgin olması ve intestinal demir emiliminin bu nedenle daha fazla olması olabilir. KDA için şelasyon başlanması eşik değerlerinin daha düşük tutulmasında yarar olabilir. Daha kesin değerlendirmeler için daha çok hastanın gözlemine gereksinim bulunmaktadır. Asosiye endokrinopatiler, demir birikimi ilişkili olabileceği gibi hastalığın bir bileşeni de olabilir, ileri araştırmalar ile değerlendirilecektir.

Anahtar kelimeler: Konjenital diseritropietik anemi, demir yüklenmesi, ferritin

Kaynaklar

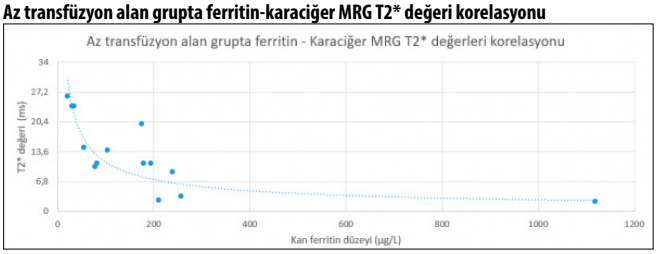
Iolascon A, Esposito MR, Russo R. Clinical aspects and pathogenesis of congenital dyserythropoietic anemias: from morphology to molecular approach. Haematologica. 2012;97:1786-94.

Russo R, Gambale A, Langella C ve ark. Retrospective cohort study of 205 cases with congenital dyserythropoietic anemia type II: definition of clinical and molecular spectrum and identification of new diagnostic scores. Am J Hematol. 2014;89:E169-75.

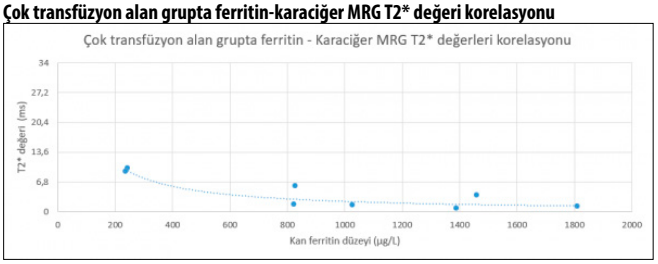
Farmakis D, Porter J, Taher A, Domenica Cappellini M, Angastiniotis M, Eleftheriou A. 2021 Thalassaemia International Federation Guidelines for the Management of Transfusion-dependent Thalassemia. Hemasphere. 2022 Jul 29;6(8):e732.

Taher AT, Musallam KM, Cappellini MD. Guidelines for the Management of Non-Transfusion-Dependent β-Thalassaemia [Internet]. 3rd ed. Thalassaemia International Federation; 2023.

Az transfüzyon alan grupta ferritin-karaciğer MRG T2* değeri korelasyonu



Çok transfüzyon alan grupta ferritin-karaciğer MRG T2* değeri korelasyonu



Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

SS-49 Referans Numarası: 255

NÜKS DİRENÇLİ T HÜCRELİ LENFOMALARDA PRALATREKSAT KULLANIMI: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Gülçin Miyase Sönmez[1], Güldane Cengiz Seval[1], Meltem Kurt Yüksel[1], Pervin Topçuoğlu[1], Önder Arslan[1], Muhit Özcan[1], Taner Demirer[1], Selami Koçak Toprak[1]

[1]*Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı*

Giriş: T hücreli lenfomalar (THL), heterojen alt tiplerden oluşan lenfoproliferatif hastalıklardır. Nüks veya dirençli ileri evre THL'lerin standart bir tedavisi bulunmamakla birlikte mevcut tedavilerle elde edilen yanıt oranları düşük ve genel sağkalım süreleri de kısadır. Pralatreksat nüks veya dirençli bazı THL alt tiplerinin tedavisinde tek ilaç olarak kullanılan bir antifolat ilaçtır. Çalışmamızda merkezimizde takip ettiğimiz pralatreksat kullanan nüks veya dirençli THL tanılı hastaların genel karakteristiklerini ve klinik verilerini değerlendirmeyi amaçladık.

Metod: Çalışmamızda 2021- 2024 yılları arasında T hücreli lenfoma tanısı ile merkezimizde takip edilen, pralatreksat kullanan 7 hasta geriye dönük olarak değerlendirildi.

Sonuç: Çalışmaya dahil edilen ortanca tanı yaşı 66 yıl (30 yıl- 84yıl) olan 7 hastanın 1'i kadın, 6'sı erkekti. 5 tanesi mikozis fungoides (MF), 2 tanesi kutanöz T hücreli lenfoma tanısı ile takip edilmekte olan hastaların demografik ve klinik özellikleri Tablo 1 de özetlenmiştir. MF tanılı 3 hastada sezary sendromu vardı. Hastaların ortanca 5 sıra (2-8 sıra) tedavi aldığı görüldü. Tüm hastaların 3 yıllık genel sağkalımları %60, 5 yıllık genel sağkalımları %32 olarak bulundu (Şekil 1). MF hastalarının da 3 yıllık genel sağkalımı %60 olarak bulundu (Şekil 2). Takiplerde hastaların 3'ü (%42) öldü. Bu 3 hasta da MF tanılı idi. Sadece 1 hastada (%14) grade 3 mukozit ve eritematöz cilt reaksiyonu görüldü. 2 tane kutanöz T hücreli lenfoma tanılı hastada tedaviye yanıt alınamadığından, 1 tane MF hastasında da yan etki nedeniyle tedavi kesildi. 5 MF hastamızın 4'ü tanıda ileri evre idi. 1 MF hastamızın tanıdaki evresine ulaşılamadı. Medyan 7 sıra (4-8 sıra) tedavi alan 5 MF hastamızın 4'ünde (%80) pralatreksat ile yanıt alındı ancak 2 hastamız ek hastalıkları nedeniyle exitus oldu. 1 hasta 26 doz pralatreksat sonrası kendi isteği ile tedaviyi bıraktı ve 6 ay sonra hastalık progresyonu izlendi.

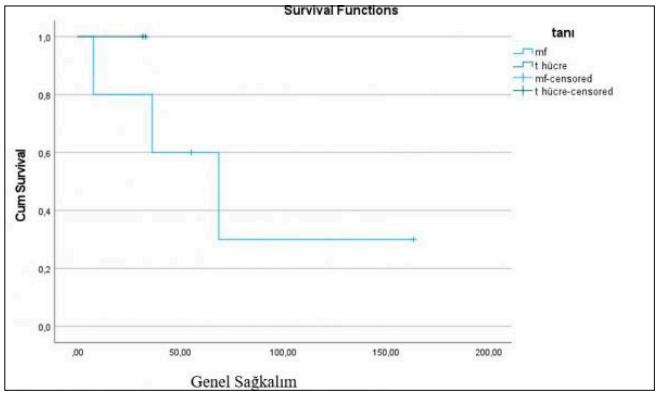
Tartışma: T hücreli lenfomalar (THL) Hodgkin dışı lenfomaların yaklaşık %10-15'ini oluşturan, heterojen bir grup hastalıktır. Kutanöz, periferik, anaplastik büyük hücreli, nodal T foliküler helper hücreli, hepatosplenik THL gibi alt tiplere ayrılır (1). Mikozis fungoides (MF) en sık görülen kutanöz T hücreli lenfoma tipidir. İleri evrelerde sistemik tedavi gerektirir ve prognozu kötüdür (2). Pralatreksat bir folik asit analoğu metabolik inhibitörüdür. Bir çalışmada pralatreksat ile tedavi edilen MF hastalarında %58 yanıt oranı görülmüştür (3,4). Biz de çalışmamızdaki 5 MF hastasının 4 tanesinde (%80) pralatreksat ile yanıt elde ettik; 1 hastamızda ise grade 3 yan etki nedeniyle ilaç kesildi. Nüks veya dirençli periferik THL tanılı hastalarda tek ilaç olarak pralatreksat kullanımı ile %29 yanıt oranı elde

edilen çalşmalar mevcuttur (5). Nüks dirençli kutanöz T hücreli lenfoma hastalarında yapılan başka bir çalışmada da yanıt oranı %45 olarak bulunmuştur (6). Biz 7 hastalık vaka serimizde 4 hastamızda yanıt elde ettik, 2 hastamızda pralatreksat tedavisi altında progresyon gördük, 1 hastamızda da yan etki nedeniyle ilaca devam edemedik. 2 hastamız sadece 1 kür tedavi aldıktan sonra kardiyak nedenlerle exitus oldu. Nüks veya dirençli THL hastalarında özellikle MF hastalarında pralatreksat kullanımının yanıt oranlarını ve sağkalımı iyileştirdiğini gösteren bulgular mevcuttur. Tek ilaç olarak kullanım kolaylığı olması ve geleneksel kemoterapilere kıyasla daha az yan etki görülmesi nedeniyle bu hastalarda umut veren bir tedavi seçeneği olarak pralatreksat ile ilgili daha fazla hastayı kapsayan, daha uzun süreli takiplerin olduğu çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

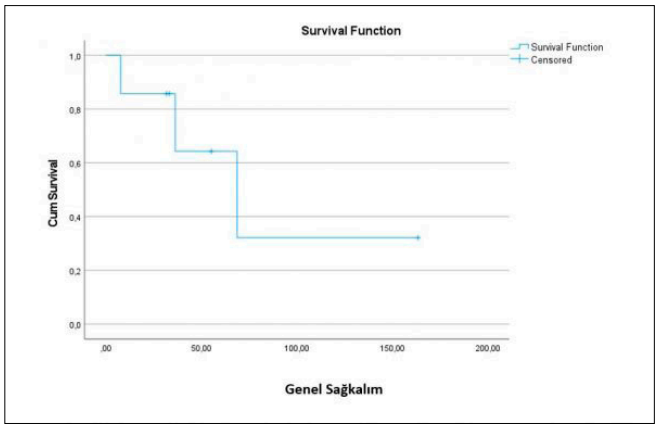
Anahtar kelimeler: Pralatreksat, T hücreli lenfoma, mikozis fungoides

Kaynaklar

1. Chen J. J., Tokumori F. C., Guzzo C.D., Kim J., Ruan J., Update on T-Cell Lymphoma Epidemiology, Current Hematologic Malignancy Reports (2024) 19:93–103, https://doi.org/10.1007/s11899-024-00727-w
2. Vaidya T., Talel B. July 31, 2023. Mycosis Fungoides. StatPearls Publishing LLC.
3. Foss F. M, ve ark. Pralatrexate Is An Effective Treatment for Heavily Pretreated Patients with Relapsed/Refractory Transformed Mycosis Fungoides (tMF). November 19, 2010 . Lymphoma - Chemotherapy, Excludıng Pre-Clınıcal Models: Poster I| .
4. Olsen E.A., ve ark. Clinical End Points And Response Criteria İn Mycosis Fungoides And Sézary Syndrome: A Consensus Statement Of The International Society For Cutaneous Lymphomas, The United States Cutaneous Lymphoma Consortium, And The Cutaneous Lymphoma Task Force Of The European Organisation For Research And Treatment Of Cancer, J Clin Oncol 29:2598-2607, volume 29, number 18, june 20 2011
5. O'Connor O. A., Pro B.,ve ark. Pralatrexate in Patients With Relapsed or Refractory Peripheral T Cell Lymphoma: Results From the Pivotal PROPEL Study. J Clin Oncol. 2011 Mar 20; 29(9): 1182–1189.
6. Horwitz S. M. , Kim Y. H., ve ark., Identification of an active, well-tolerated dose of pralatrexate in patients with relapsed or refractory cutaneous T-cell lymphoma, Blood (2012) 119 (18): 4115–4122. https://doi.org/10.1182/blood-2011-11-390211



Şekil 2. MF ve T hücreli lenfoma tanılı hastaların sağkalım grafiği



Şekil 1. Genel sağkalım grafiği

Tablo 1. Hastaların demografik ve klinik özellikleri

	Tüm hastalar	*MF/THL*
Yaş	medyan 66 yıl (30-84)	MF medyan: 67 yıl (30-84)
		THL medyan: 57 yıl (48-66)
Cinsiyet	kadın: 1 erkek: 6	MF: 5 erkek
		THL: 1 kadın 1 erkek
Tanı	MF: 5	
	THL: 2	
Kemik iliği tutulumu	var: 3	MF: 1 THL: 2
	yok: 3	
MF hastalarının tanıdaki evresi	ileri evre: 4	
	bilinmiyor: 1	
Kaç sıra tedavi aldığı	medyan: 5 sıra (2-8)	MF medyan: 7 sıra (4-8)
		THL medyan: 3 sıra (2-4)
Doz sayısı	medyan: 6 (3-26)	MF medyan: 3 (3-26)
		THL medyan: 6
Yaşayan /exitus	yaşayan: 4	MF: 2 THL: 2
	exitus: 3	MF: 3

Deneysel Hematoloji / Gen Tedavisi / Rejeneratif Tıp / Hücresel Tedaviler

SS-50 Referans Numarası: 492

DONÖR T HÜCRE YORGUNLUĞUNUN HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ ÜZERİNE ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Koray Yalçın[1,2], Tuğba Kaya[3], Can Boğa[3], Gülsün Karasu[4,5], Hakan Özdoğu[3], Vedat Uygun[6], Akif Yeşilipek[4,5], İlknur Kozanoğlu[7]

[1]Acıbadem Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Medikal Biyoteknoloji Bölümü, İstanbul
[2]Bahçeşehir Üniversitesi Medicalpark Göztepe Hastanesi Pediatrik Kemik İliği Nakil Ünitesi, İstanbul
[3]Başkent Üniversitesi Adana Dr Turgut Noyan Uygulama Ve Araştırma Merkezi, Hematoloji Bölümü, Adana
[4]Medicalpark Göztepe Hastanesi Pediatrik Kemik İliği Nakil Ünitesi, İstanbul
[5]Medicalpark Antalya Hastanesi Pediatrik Kemik İliği Nakil Ünitesi, Antalya
[6]İstinye Üniversitesi Medicalpark Antalya Hastanesi Pediatrik Kemik İliği Nakil Ünitesi, Antalya
[7]Acıbadem Labmed Klinik Laboratuvarları Hematoloji Bölümü, İstanbul

Giriş: Hematopoetik kök hücre donörü seçiminde değerlendirmeye aldığımız karakteristik özellikler, HLA uygunluğu ya da serolojik testlerin hiçbiri donörün immün sistemi hakkında doğrudan veri sunmamaktadır. Donasyon ürününde mevcut olan T hücre sayısının nakil başarısıyla ilişkisi iyi bilinmektedir ancak hücre sayıları tek başına donörün immün sistem fonksiyonları açısından yeterli bilgi vermemektedir.

T hücre yorgunluğu ve yaşlanmasının T hücre fonksiyonları üzerine olumsuz etkisi olduğu bilinmektedir. Bu çalışmada, T hücre fonksiyonları üzerine etkisi bilinen yorgunluk/yaşlanma parametreleri nakil öncesi analiz edilecek ve nakil sürecinde bu verilerin etkisi ve nasıl değişebileceği araştırılacaktır.

Metod: Bu proje THD DART (Donör Araştırmaları Takımı) kapsamında çok merkezli ve ileriye dönük olarak tasarlanmıştır ve THD Yönetim Kurulu tarafından 2021-9 numarayla kayıt altına alınmıştır ve desteklenmiştir. Çalışmaya erişkin/pediatrik AML tanılı hastalarda yapılan akraba dışı periferik kök hücre kaynaklı tam uyumlu nakiller dahil edilmiştir.

Bu çalışmada nakil öncesinde aferez ürününden alınan kan örneklerinde yapılan flow sitometrik incelemeyle T hücre yorgunluk ve yaşlanma parametreleri ile T hücre fonksiyonları analiz edilmiştir. Nakil sonrası belli zamanlarda bu analizler tekrarlanarak nakil sonrası gelişebilecek graft versus host hastalığı, viral enfeksiyonlar, graft reddi ve relaps gibi durumlarla T hücre yorgunluğunun ilişkisi tespit edilmeye çalışılmıştır.

Nakil öncesi donörün son ürününden (donasyon ürünü –periferik kök hücre-) ve nakil sonrası hastadan 1. ay, 3. ay ve 6. ayda alınacak örneklerde flow sitometri ile T hücre yorgunluk parametreleri (PD1, TIM3 ve CTLA4), T hücre yaşlanma parametreleri (CD28, CD57) ve ayrıca sitokin üretimini göstermek amacıyla GM-CSF, IFN-α, IFN-γ, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10, IL-12p70, IL-17A ve TNF-α flow sitometrik analizle çalışılmıştır.

Sonuçlar: Çalışmaya bugüne kadar 19 hasta dahil edilmiştir. Ancak takip süresi yeterli olan ve proje olanaklarının el verdiği ölçüde 7 hasta ilk analizlere dahil edilebilmiştir. Hastalara ait genel bilgiler ve seçilmiş T hücre belirteçleri Tablo-1ve Tablo-2'de sunulmuştur. Çalışmamızda ilk veriler T hücre yüzey belirteçlerine dayanarak düzenlenmiştir. Sitokin verileri takip eden çalışmalarda verilecektir. Prospektif takip sürecinde sonlanım noktasına erişen çocuk ve erişkin toplam iki hastada GvHD gelişmiştir.

Yüzey belirteçleri incelendiğinde öne çıkan sonuçlar şu şekilde özetlenebilir:

T hücre yaşlanması ve yorgunluk ile ilişkilendirilen CD57 ve CD279 (PD-1) nakil öncesi düşük seviyelerdeyken, nakil sonrası belirgin bir artış göstermektedir, bu durum T hücre yaşlanması ve kronik yorgunluğun nakil sonrası belirgin bir şekilde arttığını göstermektedir.

CD152 (CTLA-4) ve TIM3 yorgunluk belirteçleri ise, nakil sonrası ilk dönemde yüksek başlayıp sonrasında düşüş göstermektedir, bu da erken dönemdeki yorgunluğun belli bir süre azaldığını, ancak daha sonra tekrar bir miktar artabileceğini göstermektedir.

Donör yaşına göre yüzey belirteçleri incelendiğinde en yüksek donör yaşına sahip UPN6 örneğinde üründeki CD279 değerinin belirgin şekilde yüksek olduğu ve takibinde de bu yorgunluk belirtecinin yüksek seyrettiği izlenmektedir.

Tartışma: Bu analiz, nakil öncesi ve sonrası dönemlerde T hücrelerinin yaşlanma ve yorgunluk süreçlerini daha iyi anlamamızı sağlamaktadır. Analizde kullanılan T hücre belirteçleri arasında gözlenen uyumsuzluk, hastaların nakil sonrası izleminde farklı yorgunluk belirteçlerini bir arada değerlendirmenin önemini vurgulamaktadır. CD152 düşüşü immün yanıtın toparlanmaya başladığını gösterebilirken, PD-1'in yüksek kalması, bu toparlanmanın yeterli olmadığını veya kronik bir yorgunluk durumunun devam ettiğini gösterebilir. Sonuç olarak, bu iki belirtecin bir arada değerlendirilmesi, immün yorgunluğun farklı yönlerini ortaya koyabilir ve tedavi stratejilerinin buna göre ayarlanmasını gerektirebilir.

Bu sonuçlar yeterli klinik veriyle korele edildiğinde, tedavi stratejilerini şekillendirmek için faydalı olabilir ancak mevcut veriler düşük hasta sayısı ve kısıtlı klinik veriyi yansıtmaktadır. Sitokin analizleri ve uzun takip süreleri ile veriler güncellenecektir.

Anahtar kelimeler: T hücre yorgunluğu, Hematopietik Kök Hücre Nakili, T hücre yaşlanması

Tablo 1. Hasta bilgileri

UPN	HASTA CİNSİYET	DONOR CİNSİYET	HASTA YAŞI	DONOR YAŞI	GVHD	GRAFT REDDİ	RELAPS	EX
UPN 1	E	K	4	28	var	yok	yok	yok
UPN 2	K	E	17	21	yok	yok	yok	yok
UPN 3	K	K	27	22	yok	yok	yok	yok
UPN 4	E	E	42	29	yok	yok	yok	yok
UPN 5	K	E	60	32	yok	yok	yok	yok
UPN 6	E	E	64	38	yok	yok	yok	yok
UPN 7	K	E	55	31	var	yok	yok	yok

Tablo 2. T hücre belirteçleri

UPN1	CD57	CD152	CD28	CD279	TIM3
ÜRÜN	0,9	0,2	1,8	0,5	0,1
1. AY	7,7	0,1	82,2	19,9	0,05
3. AY	36,6	0,6	39,6	6	0,02
6. AY	12,6	1,9	86,3	8	0,09
UPN2	CD57	CD152	CD28	CD279	TIM3
ÜRÜN	7	0,2	0,9	0,01	0,01
1. AY	12,8	1,1	66,5	1,6	0,08
3. AY	31,8	1,9	34,8	5,2	0,01
6. AY	30,1	0,8	51,8	1,3	0,06
UPN3	CD57	CD152	CD28	CD279	TIM3
ÜRÜN	3,1	0,1	97,6	0,4	0,09
1. AY	1,6	71,1	99,8	49,6	0,04
3. AY	6,2	0,6	95,4	9,4	0,03
6. AY	5,6	0,1	55,9	75,1	0,03
UPN4	CD57	CD152	CD28	CD279	TIM3
ÜRÜN	6	0,08	98,4	0,02	0,1
1. AY	17,3	2,1	78,1	14,3	0,04
3. AY	59,8	2,8	26,8	93,7	0,03
6. AY	51,1	11,8	40	90,7	0,01
UPN5	CD57	CD152	CD28	CD279	TIM3
ÜRÜN	1,6	0,5	90,9	0,01	0,07
1. AY	35,9	0,05	53,7	98,9	0,6
3. AY	18,5	0,2	51,4	95	0,07
6. AY	13,1	5,6	49,5	88,8	0,1
UPN6	CD57	CD152	CD28	CD279	TIM3
ÜRÜN	0,8	0,2	35,8	95,2	0,13
1. AY	1,9	0,9	80	89,5	0
3. AY	5,8	0,2	76,8	88,1	0,12
6. AY	12,4	4,6	49,8	99	0,17
UPN7	CD57	CD152	CD28	CD279	TIM3
ÜRÜN	3,2	0,2	95,5	83,5	0,06
1. AY	19,6	0,4	60,6	44,4	0,03
3. AY	21,7	0,2	51,7	30,6	0,01
6. AY	27,3	0,9	47,6	98,8	0,01

Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları

SS-51 Referans Numarası: 298

ACİL SERVİSE BAŞVURAN ÇOCUK VE ERİŞKİN ORAK HÜCRELİ HASTALARDA AĞRILI KRİZ YÖNETİMİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Feryal Karahan[2], Vahityafes Akyürek[1], Gülçin Bozlu[1], Ataman Köse[3], Şebnem Rumeli[4], Eyüp Naci Tiftik[5], Selma Ünal[2]

[1]Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Ad
[2]Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji Bd
[3]Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Acil Tıp Ad
[4]Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Algoloji Bd
[5]Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi,hematoloji Bd

Giriş: Orak hücre hastalığı tekrarlayan ağrılı krizler, ilerleyici organ hasarı ile seyreden kalıtsal bir hemoglobinopatidir. Hastalarının en sık hastaneye başvuru nedeni, damar tıkayıcı krizler sonucu oluşan ağrılı krizlerdir. Bu çalışmada ağrılı krizlerle acil servise başvuran çocuk ve erişkin hastalardaki analjezik tedavi yönetiminin değerlendirilmesi amaçlandı.

Materyal- Metod: Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, çocuk acil servisine ve Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı, erişkin acil servisine 01.10.2019 - 01.12.2021 yılları arasında ağrılı kriz ile başvuran 100 (50 çocuk, 50 erişkin) hasta değerlendirmeye alınmıştır. Ağrı değerlendirme ölçeği olarak Revize Yüzler Ağrı Değerlendirme ölçeği (5 yaş ile 8 yaş arasındaki hastalar

için) ve Vizuel Analog Skala (VAS, >9 yaş hastalar) kullanıldı. Hastaların klinik bulguları, acil serviste izlem ve uygulanan tedaviler, tedavi sonrası durumlarının incelenmesi ile çocuk ve erişkin acil serviste ağrılı kriz yönetiminin değerlendirilmesi amaçlanarak bu çalışma retrospektif olarak yürütülmüştür.

Bulgular: Acil servise başvuru esnasında 50 çocuk hastanın 48'inin (%96), 50 erişkin hastanın 41'inin (%82), orta şiddette veya daha şiddetli ağrı ile başvurduğu görüldü. Çocuk hastaların VAS skoru ortalaması 6,3±2,1 iken, erişkin hastaların VAS skoru ortalaması 5,5±2,1'di (p=0,049).

Çocuk ve erişkin hastaların son bir yıldaki ağrılı kriz sayısında anlamlı farklılık gözlenmezken, en sık birden fazla vücut bölgesinde ağrı (n=36, %36) ve ekstremite ağrısı (n=34, %34) saptandı(Tablo 1). Erişkin hastaların %12(n=6)'sinde acil servise başvuru esnasında akut göğüs sendromu eşlik etmekte iken, çocuk hastaların hiçbirinde akut göğüs sendromu saptanmadı (p=0,035).

Hastaların acil servis başvurusu öncesi evde en sık orak parasetamol ve NSAI kullandıkları öğrenildi(Tablo 2).

Hastaların acil servis başvurusu ile ilk analjezik ilaç uygulanması arasındaki süre ortalama 47,2±48,3 dakika idi. Bu süre çocuk hastalarda ortalama 38,7±44,7, erişkin hastalarda ise 46,7±51,8 dakika idi ve anlamlı fark yoktu(p=0,411). Acil serviste en sık tercih edilen analjeziğin intravenöz parasetamol olduğu (%69, n=69) gözlendi. Opioid analjeziklerin ise, ilk tercih olarak sadece 6 (%6) hastada kullanıldığı saptandı. Hastaların izleminde 27 erişkin ve 14 çocuk hastada ise intravenöz parasetamol ve/veya parenteral NSAII tedavisi sonrası ağrısının devam etmesi üzerine opioid analjezik tedavisinin uygulandığı görüldü(Tablo 3). Erişkin hastalarda opioid anljezik kullanım oranı çocuk hastalara göre anlamlı oranda yüksekti (p=0,001). Kullanılan opioid analjezikler morfin, fentanil, petidin ve tramadol idi. Hastaların acil servis başvuru zamanı ile ilk opioid analjezik ilaç uygulama zamanı arası geçen süre ortalama 130,1±134,1 dakika idi ve çocuk ve erişkin hastalar arasında anlamlı farklılık yoktu (p=0,629).

Acil servis izlem ve tedavisi sonrası hastaların %61'inin (n=61) servise, %2'sinin (n=2) yoğun bakıma yatırılarak tedavisine devam edildiği ve %29'unun (n=29) acil servisten taburcu edildiği gözlendi. Yüzde sekizinin (n=8) ise hastaneye yatırılarak tedavisinin devamının önerildiği ancak hastaların tıbbi ret vererek acil servisten ayrıldığı saptandı.

Tartışma: Orak hücreli anemili hastalarda ağrılı krizler yaşam kalitesini ve yaşam sürelerini olumsuz etkileyen önemli bir komplikasyondur. Ağrılı krizlerin tedavisinde güncel kılavuzlar olmakla birlikte tedavi yaklaşımında çocuk ve erişkin hastalarda farklılıklar gözlenmektedir. Çalışmamızda acil servise başvuran hastaların ilk tedavisinde opioid kullanma oranlarının oldukça düşük olduğu, izlemde opioid başlama sürelerinin literatüre göre daha uzun olduğunu gözlemledik. Yine çocuk hastaların acil servis tedavi izleminde erişkin hastalara göre daha düşük oranda opioid kullanılması da dikkat çekici bir bulguydu.

Bu sonuçlarla birlikte, orak hücreli hastaların ağrılı kriz tedavisinde acil serviste opioid kullanımındaki çekincenin, hekimlerin opioid analjeziklerin yan etkilerinden çekinmesine, hasta bağımlılığı ve tolerans gelişme endişesine, ağrının şiddeti açısından hastalar ve hekimler arasındaki çelişkilere, acil servis çalışanlarının ağrı yönetimi hakkında güncel bilgilere sahip olmaması gibi nedenlere bağlı olabileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: Acil Servis Yönetimi, Ağrılı Kriz, Orak hücre hastalığı

Kaynaklar

1. Embury SH. Sickle cell anemia and associated hemoglobinopathies. In: Goldman L, Bennett JC (eds). Cecil Textbook of Medicine. 21st ed. Philadelphia: WB Sounders Company, 2000; 893-905.
2. Ruta NS, Ballas SK. The opioid drug epidemic and sickle cell disease: Guilt by association. Pain medicine 2016; 17:1793-8.
3. Telfer P, Bahal N, Lo A, Challands J. Management of the acute painful crisis in sickle cell disease-a re-evaluation of the use of opioids in adult patients. British journal of haematology 2014; 166:157-64.

Tablo 1. Çocuk ve erişkin orak hücre hastalarının klinik ve demografik verilerinin karşılaştırılması

	Çocuk hastalar (n=50)	*Erişkin hastalar (n=50)*	*p*
Yaş (yıl, ortalama)	16,7±2,9 (6,6-22)	33,4±8,1 (23-57)	0,0001
Cinsiyet (%)			0,153
Erkek	68	58	
Kız	32	42	
Genotip (%)			0,017
Hb SS	84	62	
Hb Sß	16	38	
Hidrokisüre kullanımı (%)			0,0001
Var	98	74	
Yok	2	26	
Kriz sayısı *	3,2±1,9 (1-8)	3,2±1,9 (1,11)	0,986
Transfüzyon sayısı*	0,68±1,1 (0-4)	2,3±3,1 (0-14)	0,002
Kan değişimi*	1,33±2,1	0,7±1,6	0,047
Ağrılı Kriz Bölgesi (%)			
Çoklu bölge ağrısı**	9 (18)	27 (54)	0,0001
Ekstremite ağrısı	23 (46)	11(22)	0,02
Göğüs ağrısı	6 (12)	4(8)	0,739
Sırt ağrısı	8 (16)	3(6)	0,201
Bel ağrısı	4 (8)	4(8)	1,000
Karın ağrısı	0 (0)	1(2)	1,000
Ağrı başlangıcı ile acil servis başvurusu arasındaki süre (saat, ortalama)	26,2±34,3 (1-168)	20,2±21,8 (1-72)	0,304

Tablo 2. Çocuk ve erişkin orak hücreli hastaların acil servis başvurusu öncesi analjezik kullanım öykülerinin karşılaştırması

Analjezik İlaç	*Çocuk hastalar n (%)*	*Erişkin hastalar n (%)*	*p*
Oral parasetamol	10 (20)	7 (14)	0,595
Oral NSAII	7 (14)	16 (32)	0,057
Oral parasetamol ve Oral NSAII	19 (38)	9 (18)	0,045
Oral NSAII ve Oral opioid analjezik	1 (2)	2 (4)	1,000
Analjezik kullanmayan	13 (26)	16 (32)	0,659

Tablo 3. Çocuk ve erişkin orak hücre hastalarına acil servis gözlemi süresince uygulanan analjezik ilaçların karşılaştırılması

Analjezik İlaç Analjezik İlaç Analjezik İlaç	*Tüm hastalar n(%)*	*Çocuk hastalar n(%)*	*Erişkin hastalar n(%)*	*p*
İntravenöz parasetamol	10(10)	6 (12)	4 (8)	0,739
Oral NSAII	3(3)	3 (6)	0 (0)	0,240
Parenteral NSAII	1 (1)	0 (0)	1 (2)	1,000
İntravenöz parasetamol ve Oral NSAII	27 (27)	27 (54)	0 (0)	0,0001
İntravenöz parasetamol ve Parenteral NSAII	12 (12)	0 (0)	12 (24)	0,0001
İntravenöz parasetamol ve İntravenöz opioid analjezik	5 (5)	0 (0)	5 (10)	0,066
Oral NSAII ve intravenöz opioid analjezik	2 (2)	2 (4)	0 (0)	0,475
Parenteral NSAII ve intravenöz opioid analjezik	3 (3)	0 (0)	3 (6)	0,240
İntravenöz parasetamol ve z intravenöz opioid analjezik ve Oral NSAII	12 (12)	12 (24)	0 (0)	0,0001
İntravenöz parasetamol ve intravenöz opioid analjezik ve Parenteral NSAII	25 (25)	0 (0)	25 (50)	0,0001

■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

SS-52 Referans Numarası: 499

NÜKS/DİRENÇLİ MULTİPL MYELOM'DA ELRANATAMAB TÜRKİYE DENEYİMİ: İLK SONUÇLAR

Ayşe Salihoğlu[1], Güldane Cengiz Seval[2], Ant Uzay[3], Ömür Gökmen Sevindik[4], Meltem Kurt Yüksel[2], Gülcan Kökçü[2], Sevgi Kalayoğlu Beşışık[5], Güner Hayri Özsan[6], Esra Terzi Demirsoy[7], Gülten Korkmaz[8], Volkan Karakuş[9], Fahir Özkalemkaş[10], Fehmi Hindilerden[11], Olga Meltem Akay[12], Deniz Gören[13], Burhan Ferhanoğlu[14], Meral Beksaç[2]

[1]İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
[2]Ankara Üniversitesi
[3]Acıbadem Üniversitesi, Atakent Hastanesi
[4]Medipol Üniversitesi
[5]İstanbul Tıp Fakültesi
[6]Dokuz Eylül Üniversitesi
[7]Kocaeli Üniversitesi
[8]Ankara Bilkent Şehir Hastanesi
[9]Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi, Hematoloji
[10]Uludağ Üniversitesi
[11]Bakırköy Sadi Konuk Eğitim Ve Araştırma Hastanesi
[12]Koç Üniversitesi
[13]Florence Nightingale Hastanesi
[14]Amerikan Hastanesi

Giriş ve Amaç: Tedavilerdeki gelişmelere rağmen multipl myelom (MM) tam şifa elde edilemeyen bir hastalık olmaya devam etmektedir. B hücresi olgunlaşma antijeni (BCMA) MM'de güncel bir tedavi hedefidir. Elranatamab T hücrelerinin yüzeyindeki CD3 ile myelom hücrelerinin yüzeyindeki BCMA'ya bağlanarak etki eden bispesifik antikorlardan biri olup nüks/dirençli MM tedavisinde etkili bir seçenek olarak ruhsatlıdır. Elranatamab ile ilgili gerçek yaşam verileri dünyada henüz çok kısıtlıdır. Bu geriye dönük araştırma ile Türkiye'de elranatamab deneyimi, etkinlik ve toksisite bilgileri sunulacaktır.

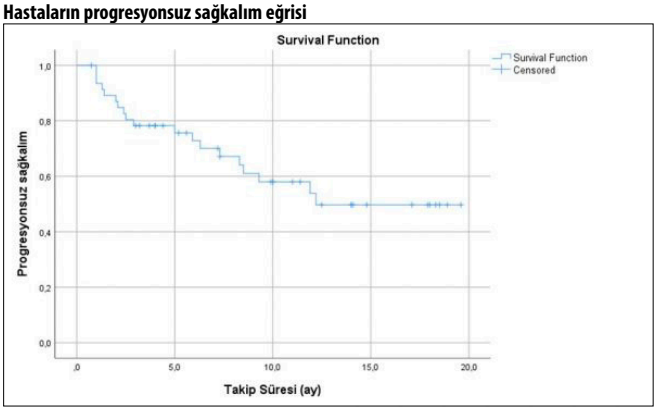
Yöntem, Tedavi ve Hastalar: Sağlık Bakanlığı TİTCK'nın 23.06.2023 tarihli onamı sonrası Ekim 2022-Mayıs 2023 tarihleri arasında ülkemizde gerçekleşen erken erişim programı kapsamında elranatamab tedavisi başlanan, dahil edilme kriterlerini karşılayan nüks/dirençli MM tanılı hastaların Ağustos 2024 tarihine kadar olan demografik, klinik ve laboratuvar bulguları, merkezlere Şubat 2024'te THD aracılığıyla gönderilen kapsamlı bir excel dosyası ile toplanmış ve geriye dönük olarak incelenmiştir. Toplam 14 merkezden 49 hastanın verisi derlenebilmiştir. Olguların ilk 2 hafta içinde planlanan tam doz olan 76 mg'a ulaşıp ilk 6 ay boyunca haftada 1, daha sonra 2 haftada bir cilt altı yolla tedavi edilmeleri planlanmıştır.

Sonuçlar: Türkiye'de 64 hastaya elranatamab onayı verilmiş olmasına rağmen en az bir ay tam tedavi alabilmiş olan 49 hastanın demografik ve tanı anındaki klinik özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir. Tanıdan itibaren elranatamab tedavisine kadar geçen süre ortanca 58 ay (21-172) olup ortanca tedavi sayısı 5 (2-10)'tir. Üç hasta daha önce anti-BCMA tedavi almıştır (belantamab mafodotin). Hastaların elranatamab tedavisi başlandığındaki özellikleri Tablo 2'de gösterilmiştir. Hastaların %96'sı 3 sınıf ilaca, %55'i 5 ilaca ve %72'si son uygulanan tedaviye dirençli hastalar olup %43'ünde ekstramedüller hastalık bulunmaktadır. Otolog kök hücre nakli hastaların %92'sine uygulanmıştır. Tüm hastalarda elranatamab dozu kademeli olarak artırılmıştır. Ortanca takip süresinin 11 ay (2-19) olduğu çalışmada altı kür tedavi sonrası kısmi yanıt ve üstü elde edilen 21 (%43) hasta haftalık uygulamadan 2 haftada bir uygulamaya geçebilmiştir. İlk yanıta (kısmi yanıt ve üzeri) kadar geçen ortanca süre 2 ay (1-4), ortanca yanıt süresi 9 ay (1.5-18); ortanca tedavi süresi 7 ay (0.75-19) bulunmuştur. Elranatamab ile 1 ve/veya 2 kür sonunda, hızla (ortanca 2 ay) %78 objektif yanıt oranına (%20 TY ve %37 ÇİKY) erişilmiştir. EMD saptanan 13 olgunun 10 unda ortanca 9 ay (1.5-18 ay) süren KY ve üzeri (3 tam yanıt) yanıt elde edilebilmiştir. Hastaların yanıtları, ilk 6 kür içinde tedaviye ara verilme nedenleri (35 hasta) ve 2 haftada bir uygulamaya geçilememe nedenleri Tablo 3'te özetlenmiştir. İlk 6 ay içinde CMV reaktivasyonu 21 hastada ortaya çıkmıştır. Toplam 20 hasta enfeksiyon nedeni ile haftalık uygulamalar sırasında hastaneye yatırılmıştır. Sitokin salınım sendromu 15 hastada görülmüş (11 grade 1, 2 grade 2 ve 1 hasta grade 3), 3 hastada tocilizumab kullanılmıştır. Veriler toplandığı sırada hastaların 24'ü hayatta, 25'i kaybedilmiştir (13 enfeksiyon (2 hasta COVİD), 11 hastalık progresyonu, 1 iskemik serebrovasküler olay). Halen elranatamab almaya devam eden 13 hasta (%26) bulunmaktadır. Enfeksiyon nedeni ile kaybedilen 10 hastada tedaviden ortanca 6.6 ay sonra (3-12) vefat ettikleri sırada hastalık progresyonu olmadığı görülmüştür. Hastaların ortanca PFS ve OS değerleri 12.2 ve 12.5 ay olarak hesaplanmıştır (Şekil 1 ve Şekil 2).

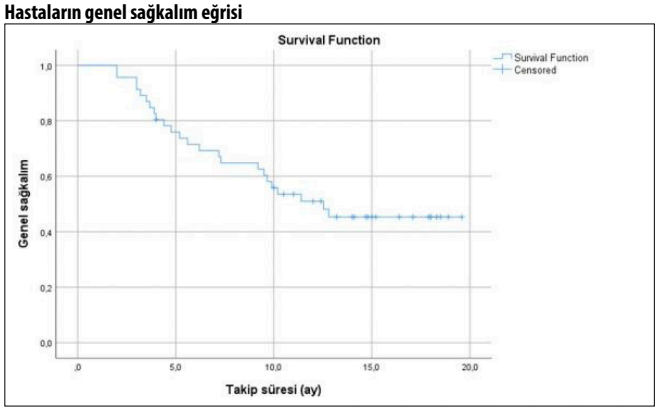
Tartışma ve Yorum: Anti-BCMA tedavilerin yokluğunda 3 sınıfa dirençli MM hastalarında beklenen objektif yanıt oranı % 20-30, ortanca toplam sağkalım yaklaşık 12 ay ve progresyonsuz sağkalım ise 3-4 ay kadardır. Nüks/dirençli hastalıkta tedavi seçenekleri ilaçlara erişim ile ilişkilidir ve ülkeler arasında farklar söz konusudur. Gerçek yaşam verileri büyük öneme sahip olup elranatamab ile ilgili veriler henüz oldukça kısıtlıdır. Ülkemizde daha önce ortanca 5 sıra tedavi uygulanan, %72'si son uygulanan tedaviye dirençli MM hastalarında tek ilaç olarak elranatamab ile 1 ve/veya 2 kür sonunda, hızla (ortanca 2 ay) %78 objektif yanıt oranına (%20 TY ve %37 ÇİKY) erişilmiştir. Ayrıca bu yanıtın ortanca 9 ay sürdürülebilir olması, bu grup hastada beklenen 3-4 aylık PFS'nin 12.5 aya uzatılmış olması, akut toksisiteye bağlı ölüm görülmemesi ve en önemli ciddi yan etki olan artmış enfeksiyon riskinin uygun destek tedaviler ile yönetiminin geliştirilmesi gerektiği araştırmanın önemli sonuçlarıdır. Sonuç olarak elranatamab son derece etkili bir anti-miyelom ilacı olup aralarında tüberküloz, menenjit gibi ciddi enfeksiyonların gelişmesine hazırladığı zemin nedeniyle deneyimli merkezlerce uygulanması gereken bir tedavi görünümündedir. Ülkemizde artık ruhsatı olan bu ilacın geri ödemeye kabulü dirençli MM hastaları için önemli bir kazanım olacaktır.

Anahtar kelimeler: multipl myelom, elranatamab

Hastaların progresyonsuz sağkalım eğrisi



Hastaların genel sağkalım eğrisi



Hastaların elranatamab tedavisi başlarken özellikleri

Ortanca yaş (aralık)	62 (38-76)
ECOG performans durumu, n	
0	16
1	14
2	14
3	1
R-ISS, n	
I	8
II	23
III	9
MM tanısından elranatamab alana kadar geçen median süre, ay (aralık)	58 (21-172)
Ekstramedüller hastalık, n	21
Ortanca tedavi sayısı (aralık)	5 (2-10)
3 sınıfa dirençli hasta sayısı, n	47
5 ilaca dirençli hasta sayısı, n	27
Elranatamab öncesi İVİG uygulanan hasta sayısı	22
HBcIgG pozitif hasta sayısı, n	12

Elranatamab'a alınan ilk yanıtlar, ilk 6 kür içinde ara verilme nedenleri ve 15 günde bir uygulamaya geçilememe nedenleri

Tedavi yanıtı, n	
Tam yanıt	9
Çok iyi kısmi yanıt	17
Kısmi yanıt	10
Stabil hastalık	2
Hastalık progresyonu	8
Değerlendirilemedi	3
İlk 6 kür içinde tedaviye ara verilme nedenleri	
Enfeksiyon	17
CMV reaktivasyonu	8
Sitopeni	6
15 günde bir uygulamaya geçilememe nedenleri	
Hastalık progresyonu	13
Hastanın vefat etmesi	8
Sitokin salınım sendromu	2
Tedavi reddi	1
Henüz ilk 6 ay içinde olma	1
Bilinmiyor	3

Hastaların demografik ve tanı anındaki klinik özellikleri

Ortanca yaş (aralık)	56 (34-71)
Erkek hasta, n (%)	26 (%53)
Myelom tipi, n	
IgG	23
IgA	12
Hafif zincir	11
Diğerleri	3
R-ISS, n	
I	11
II	19
III	11
Sitogenetik risk, n	
Yüksek risk	10

Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

SS-53 Referans Numarası: 506

RELAPS/REFRAKTER MM'DA BELANTAMAB MAFODOTİN, POMALİDOMİD, DEKSAMETAZON (BPD) İLE POMALİDOMİD, BORTEZOMİB, DEKSAMETAZONUN (PVD) KARŞILAŞTIRILDIĞI RANDOMİZE FAZ 3 DREAMM-8 ÇALIŞMASININ SONUÇLARI

Susanne Trudel [1], Meral Beksac[2], Ludek Pour[3], Sosana Delimpasi[4], Hang Quach[5], Vladimir Vorobyev[6], Michele Cavo[7], Kazuhito Suzuki[8], Pawel Robak[9], Kristin Morris[10], Amy Phillips Jones[11], Xiaoou L. Zhou[12], Giulia Fulci[13], Neal Sule[14], Brandon E. Kremer[15], Joanna Opalinska[16], María Victoria Mateos Manteca[17], Meletios Athanasios Dimopoulos[18]

[1]Department Of Medical Oncology And Hematology, Princess Margaret Cancer Center, Toronto, Canada
[2]Department Of Hematology, Ankara Liv Hospital, Istinye University, Ankara, Turkey.
[3]Department Of Internal Medicine, Hematology And Oncology, University Hospital Brno, Brno, Czech Republic
[4]General Hospital Evangelismos, Athens, Greece
[5]University Of Melbourne, St. Vincent's Hospital, Melbourne, Vıc, Australia
[6]Leningrad Regional Clinical Hospital (russia, 94291, Saint-petersburg, Prospect Lunacharskogo, 45)
[7]Irccs Azienda Ospedaliero-universitaria Di Bologna, University Of Bologna, Bologna, Italy
[8]Division Of Clinical Oncology/ Hematology, Department Of Internal Medicine, The Jikei University School Of Medicine
[9]Medical University Of Lodz, Lodz, Poland
[10]Gsk, Usa
[11]Gsk, Uk
[12]Gsk, Waltham, Ma, Usa
[13]Gsk, Waltham, Ma, Usa
[14]Gsk, Upper Providence, Pa, Usa
[15]Gsk, Upper Providence, Pa, Usa
[16]Gsk, Upper Providence, Pa, Usa
[17]Hematology Department, University Hospital Of Salamanca/ıbsal/cancer Research Center-ıbmcc (usal-csıc), Salamanca, Spain
[18]Department Of Clinical Therapeutics, School Of Medicine, National And Kapodistrian University Of Athens, Athens, Greece

Giriş: Birinci basamak MM tedavisinde üçlü/dörtlü rejimlerin kullanılması ilk nükste belantamab mafodotinin de hedefleyebildiği yeni kombinasyonlara olan ihtiyacı ortaya çıkarmıştır. DREAMM-7 çalışmasında daha önce en az 1 basamak tedavi alan hastalarda BVd, Daratumumab-Vd'ye göre PFS'te anlamlı bir iyileşme ile beraber genel sağkalımın iyileştirilmesinde güçlü bir eğilim göstermiştir. Farklı bir belamaf kombinasyonunu (BPd) araştıran ve daha önceden belirlenmiş ara analizde birincil sonlanım noktası bağımsız inceleme komitesi tarafından değerlendirilmiş PFS'i karşılayan DREAMM-8'in (NCT04484623) sonuçları rapor edilmektedir.

Metod: DREAMM-8 lenalidomid dahil daha önce en az 1 basamak tedavi almış RRMM hastalarında BPd ile PVd'nin etkililik ve güvenlilik verilerin karşılaştırıldığı çok merkezli, randomize, açık etiketli bir faz 3 çalışmasıdır. Hastalar BPd (28 günlük sikluslar): belamaf 2.5 mg/kg IV (G1, siklus 1), 1.9 mg/kg (G1, siklus 2+) + pom 4 mg (G1-21, bütün sikluslar) + deksa 40 mg (G1, QW, bütün sikluslar) veya PVd (21-günlük sikluslar): pom 4 mg (G1-14, bütün sikluslar) + bortezomib 1.3 mg/m^2 SC (G1, 4, 8, 11 [Siklus 1-8]; ve G1, 8 [siklus 9+]) + deksa 20 mg (bortezomib dozu ile aynı günde ve 1 gün sonrasında) alacak şekilde 1:1 oranında randomize edilmiştir.

Bulgular: 155 Hasta BPd, 147 hasta PVd koluna randomize olmuştur. 21.78 aylık (0.03-39.23) medyan takip süresinde medyan PFS (%95 GA) BPd kolunda ulaşılamamışken (NR; 20.6-NR), PVd kolunda 12.7 ay (9.1-18.5) olmuştur (HR, 0.52; %95 GA, 0.37-0.73; p<0.001). 12 aylık PFS oranı (%95 GA) BPd kolunda %71 (%63-%78) iken, PVd kolunda %51 (%42-60) bulunmuştur. ORR (%95 GA) BPd ile %77 (70.0-%83.7) iken PVd ile %72 (%64.1-79.2); tam yanıt veya tamdan daha iyi yanıt oranı (%95 GA) BPd kolunda %40 (% 32.2-48.2) iken, PVd kolunda %16 (%10.7-23.3) bulunmuştur. Medyan yanıt süresi (%95 GA) BPd kolunda ulaşılamamışken (24.9 -NR), PVd kolunda 17.5 ay (12.1-26.4) bulunmuştur. Genel sağkalım açısından BPd lehinde pozitif bir eğilim gözlemlenmiş olup (HR, 0.77; %95 GA, 0.53-1.14); takip devam etmektedir. Advers olaylar BPd kolunda hastaların >%99 ve PVd kolunda ise %96'sında raporlanmıştır. BPd ile tedavi edilen hastaların %89'unda göz ilişkili advers olay (CTCAE grade 3/4, %43) görülürken bu oran PVD kolunda %30 (Grade 3/4, %2) olmuştur. Advers olaylar genellikle yönetilebilir ve tedavilerin bilinen güvenlilik profili ile uyumlu olmuştur.

Sonuç: DREAMM-8 çalışması daha önce en az bir basamak tedavi almış RRMM hastalarda BPd ile PVd'ye karşılık istatistiksel ve klinik olarak anlamlı bir PFS faydası sağlandığını göstermiştir. BPd ile ayrıca daha derin ve

sürekli yanıtlar sağlanmış, pozitif bir OS eğilimi gözlemlenmiş ve yönetilebilir bir güvenlilik profili ortaya koyulmuştur.

© 2024 American Society of Clinical Oncology, Inc.'in izni ile tekrar kullanılmıştır. Bu özet daha önce 2024 ASCO yıllık toplantısında kabul edilmiş ve sunulmuştur. Tüm hakkı saklıdır.

Anahtar kelimeler: Belantamab Mafodotin, Relaps Refrakter Multiple Myelom, DREAMM-8

Kaynaklar

Suzanne Trudel et al. Results from the randomized phase 3 DREAMM-8 study of belantamab mafodotin plus pomalidomide and dexamethasone (BPd) vs pomalidomide plus bortezomib and dexamethasone (PVd) in relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM).. JCO 42, LBA105-LBA105(2024). DOI: 10.1200/JCO.2024.42.17_suppl.LBA105

Ek Başlangıç ve Güvenlilik Datası

Başlangıç özellikleri	**BPd (n=155)**	**PVd (n=147)**
Önceki tedavi basamağı, medyan (aralık)	1 (1-6)	1 (1-9)
Önceki myelom tedavileri, n (%)		
İmmünmodülatör	155 (100)	147 (100)
Protezom inhibitörü	140 (90)	136 (93)
Anti-CD38 antikoru	38 (25)	42 (29)
Güvenlilik	**(n=150)[a]**	**(n=145)[a]**
Grade 3/4 advers olay (AO), n (%)	136 (91)	106 (73)
Herhangi bir ciddi AO; ölümcül ciddi AO, n (%)	95 (63); 17 (11)	65 (45); 16 (11)
Tedavi bırakmaya neden olan AO, (%)	22 (15)	18 (12)

[a] Güvenlilik verileri güvenlilik analizin setinde değerlendirilmiştir.

50. ULUSAL HEMATOLOJİ KONGRESİ

29 Ekim-2 Kasım 2024, ANTALYA

Bildiri Özetleri

Tartışmalı Poster Bildiriler

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

TP-01 Referans Numarası: 496

BİRİNCİ BASAMAK TEDAVİ İLE REMİSYONA GİREN LENFOMA HASTALARINDAKİ FERTİLİTE ORANLARI

Erhan Çonay[1], Deniz Özmen[2], Tuğrul Elverdi[3], Ahmet Emre Eşkazan[4], Muhlis Cem Ar[5], Zafer Başlar[6], Ayşe Salihoğlu[7]

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

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

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

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

[5]Hematoloji Bilim Dalı, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, İstanbul, Türkiye

[6]Hematoloji Bilim Dalı, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, İstanbul, Türkiye

[7]Hematoloji Bilim Dalı, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, İstanbul, Türkiye

Amaç: Bu çalışmada tanı anında reprodüktif çağda (15-45 yaş) olan ve birinci basamak tedavi ile remisyona giren Hodgkin (HL) ve Hodgkin dışı lenfoma (HDL) hastalarının fertilite oranları, fertilitenin korunması için uygulanan yöntemler, kriyoprezervasyon gerekliliği, çocuk sahibi olanlarda ek yöntem kullanma (in vitro fertilizasyon vb.) oranlarının araştırılması planlanmıştır.

Yöntem: Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı'nda Ocak 2005-Ocak 2023 tarihleri arasında reprodüktif çağda iken tanı almış HL ve HDL hastaları incelendi. Birinci basamak tedavi (HL'de başlıca doksorubisin, bleomisin, vinblastin, dakarbazin (ABVD); B hücreli HDL'de rituksimab, siklofosfamid, doksorubisin, vinkristin, prednizolon (R-CHOP); T hücreli HDL'de ise CHOP veya EPOCH (CHOEP mi)) ile remisyona giren ve düzenli takibe gelen hasta grubu çalışmaya alındı. Refrakter ve/veya nüks, takiplere düzenli gelmeyen, kurtarma kemoterapisi sonrası otolog hematopoetik kök hücre nakli yapılan, tedavisiz takip edilen indolen HDL tanılı hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Hastalar ile ilgili veriler hasta dosyalarından ve elektronik sistemden elde edildi. Çalışmaya dahil edilen tüm hastalara fertilite durumunu sorgulayan bir anket çalışması (Şekil 1) yapıldı.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 263 hastanın (erkek n=142; kadın n=121) özellikleri Tablo 1'de belirtilmiştir. Kemoterapinin tamamlanmasından sonra 10'u IVF, 64'ü doğal yolla olmak üzere 74 hasta çocuk sahibi olmuştur. Ek yöntem denenmesine rağmen 7 hasta çocuk sahibi olamamıştır. Gonadotoksisite gelişen toplam 17 infertil hasta tespit edilmiştir. Bu 17 hastanın 6'sı HL, 11'i ise HDL tanılı hastalardır. Kemoterapi sonrasında menopoza giren 33 vaka (%26.6) izlenmiştir. Menopoza giren hastaların 5'i HL, 28'i HDL tanılarına sahiptir. Kriyoprezervasyon yapılan hastalar Tablo 2'de özetlenmiştir. Kriyoprezervasyon sonrası çocuk sahibi olan 6 hasta (%13,5) mevcuttur R-CHOP alan 10 hastada (%35), ABVD alan ise 6 hastada (%12.2) infertilite geliştiği izlenmiştir.

Sonuç: Sonuç olarak hem infertilite hem de menopoz gelişme oranı R-CHOP tedavisi alan HDL hastalarında artmıştır. Bu hasta grubu tedavi öncesi fertilite koruma yöntemleri (kriyoprezervasyon vb.) ve menopoz gelişebilme durumu açısından değerlendirilmelidir. HL'de ise ABVD'nin gonadotoksik etkisi sınırlı olduğundan infertilite ve menopoz oranlarında belirgin bir artış söz konusu olmamıştır. Genç hastalarda hastanın tedavi aciliyeti, tutulum alanları, verilecek tedavi, tedavi dozları göz önüne alınarak kriyoprezervasyon ve fertilite koruma yöntemleri açısından hastalar değerlendirilmelidir.

Anahtar kelimeler: Anahtar kelimeler: Hodgkin Lenfoma, Hodgkin Dışı Lenfoma, kriyoprezervasyon spermiyogram oranları, ABVD rejimi, R-CHOP rejimi

Kaynaklar

1. Hodgkin. On Some Morbid Appearances of the Absorbent Glands and Spleen. J R Soc Med. 1832;MCT-17:68–114.
2. Brice P, de Kerviler E, Friedberg JW. Classical Hodgkin lymphoma. The Lancet. 2021;398:1518–27.
3. Shanbhag S, Ambinder RF. Hodgkin lymphoma: A review and update on recent progress. CA Cancer J Clin. 2018;68:116–32.
4. Campo E, Swerdlow SH, Harris NL, Pileri S, Stein H, Jaffe ES. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. Blood. 2011;117:5019–32.
5. Bilodeau BA, Fessele KL. Non-Hodgkin's lymphoma. Semin Oncol Nurs. 1998;14:273–83.
6. Jaffe ES. Diagnosis and classification of lymphoma: Impact of technical advances. Semin Hematol. 2019;56:30–6.
7. Eichenauer DA, Engert A. How I treat nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma. Blood. 2020;136:2987–93.
8. Kesavan M, Eyre TA, Collins GP. Front-Line Treatment of High Grade B Cell Non-Hodgkin Lymphoma. Curr Hematol Malig Rep. 2019;14:207–18.
9. Viviani S, Caccavari V, Gerardi C, Ramadan S, Allocati E, Minoia C, et al. Male and Female Fertility: Prevention and Monitoring Hodgkin' Lymphoma and Diffuse Large B-Cell Lymphoma Adult Survivors. A Systematic Review by the Fondazione Italiana Linfomi. Cancers (Basel). 2021;13:2881.
10. de Luyk N, Pozzato G, Ricci G, Tamaro P, Manno M, Tomei F, et al. Pre-treatment and post-treatment fertility in young male patients affected by Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma. Arch Ital Urol Androl. 2012;84:141–5.
11. Jaffe ES HNSHVJ. Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 3rd edition. WHO; 2001.
12. Shanbhag S, Ambinder RF. Hodgkin lymphoma: A review and update on recent progress. CA Cancer J Clin. 2018;68:116–32.
13. Mathas S, Hartmann S, Küppers R. Hodgkin lymphoma: Pathology and biology. Semin Hematol. 2016;53:139–47.
14. TÜRKİYE KANSER İSTATİSTİKLERİ 2018. Ankara T 2022. TÜRKİYE KANSER İSTATİSTİKLERİ 2018. Ankara, Türkiye; 2022. 2018.
15. Kaseb H, Babiker HM. Hodgkin Lymphoma. 2024.
16. Morton LM, Wang SS, Devesa SS, Hartge P, Weisenburger DD, Linet MS. Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States, 1992-2001. Blood. 2006;107:265– 76.

Anket örneği

Şekil 1. İNFERTİLİTE ANKETİ (ERKEK-KADIN HASTA)

GENEL BİLGİLER
TARİH: TELEFON:
AD-SOYAD: YAŞ:
MEDENİ HALİ:

FERTİLİTE ÖYKÜSÜ
- ✓ ÇOCUĞU VAR MI? EVET HAYIR
  - EVET İSE → TEDAVİ ÖNCESİ İSE DOĞAL YOL MU, IVF Mİ
    TEDAVİ SONRASI İSE DOĞAL YOL MU, IVF Mİ
    ÇOCUKLARININ YAŞI ...
    TEDAVİ SONRASI ÇOCUK NE KADAR SÜRE SONRA OLDU? ... YIL
  - HAYIR İSE → İSTEMİŞ Mİ
    EVET İSE → IVF UYGULANMIŞ MI
- ✓ DAHA ÖNCE FERTİLİTE AÇISINDAN DEĞERLENDİRİLMİŞ Mİ? EVET HAYIR
  - EVET İSE YAPILAN TESTLER NELER?
    - KRİYOPREZERVASYON YAPILMIŞ MI?
    - JİNEKOLOJİK MUAYENE YAPILMIŞ MI?(KADIN HASTA İÇİN)
      - EVET İSE PATOLOJİK BULGU VAR MI?
    - SPERMİOGRAM YAPILMIŞ MI?(ERKEK HASTA İÇİN)
      - EVET İSE PATOLOJİK BULGU VAR MI?
    - HORMON PANEL BAKILMIŞ MI?
      - EVET İSE PATOLOJİK BULGU VAR MI?
- ✓ ADET DÜZENSİZLİĞİ VAR MI?(KADIN HASTA İÇİN) EVET HAYIR
  - EVET İSE SEBEBİ ARAŞTIRILMIŞ MI; EK TEDAVİ ALMIŞ MI
- ✓ KEMOTERAPİDEN NE KADAR SÜRE SONRA ADET GÖRMEKTE (KADIN HASTA İÇİN) ...
- ✓ DAHA ÖNCE FERTİLİTE TEDAVİSİ ALMIŞ MI? EVET HAYIR
  - EVET İSE HANGİ TEDAVİLERİ ALMIŞ?
- ✓ PARTNERİNDE SORUN VAR MI? EVET HAYIR
  - EVET İSE SORUN NEDİR VE HANGİ TEDAVİLER UYGULANDI?
- ✓ ERGENLİĞE ZAMANINDA GİRDİ Mİ? EVET HAYIR
  - HAYIR İSE HERHANGİ BİR SEBEP ARAŞTIRILDI MI, TEDAVİ ALDI MI

MEDİKAL ÖYKÜSÜ
- ➢ LENFOMA DIŞINDA HERHANGİ BİR HASTALIĞI VAR MI? EVET HAYIR
  - EVET İSE → HANGİ HASTALIKLAR VE HANGİ TEDAVİLER UYGULANDI
- ➢ GÜNCEL KULLANILAN İLAÇLAR NELER? .....
- ➢ DAHA ÖNCE HORMON TEDAVİSİ ALDI MI? EVET HAYIR
  - EVET İSE HANGİ HORMONEL TEDAVİLER KULLANILDI
- ➢ DAHA ÖNCE CERRAHİ UYGULANDI MI? EVET HAYIR

Anket örneği

- EVET İSE → HANGİ CERRAHİLER UYGULANDI
- ***GENİTAL ENFEKSİYON ÖYKÜSÜ VAR MI?*** *EVET HAYIR*
  - EVET İSE → NE ENFEKSİYONU OLMUŞTU
- ***LENFOMA TEDAVİSİNDE KEMOTERAPİYE EK OLARAK RADYOTERAPİ UYGULANDI MI?*** *EVET HAYIR*
  - EVET İSE → HANGİ BÖLGEYE KAÇ SEANS?
- ***SİGARA ALKOL KULLANIMI VAR MI?*** *EVET HAYIR*
  - EVET İSE → NE SIKLIKLA VE NE KADAR SÜREDİR KULLANILMAKTA
- ***ECOG SKORU?***
  - ***0*** → NORMAL AKTİF
  - ***1*** → AĞIR EGZERSİZLER KISITLI ANCAK GÜNLÜK AKTİVİTELERİ YAPMAKTA
  - ***2*** → GÜNÜN %50'DEN AZINI YATAKTA GEÇİRİYOR
  - ***3*** → GÜNÜN %50'DEN FAZINI YATAKTA GEÇİRİYOR
  - ***4*** → YATAĞA BAĞIMLI
- ***AİLEDE İNFERTİL BİREY VAR MI?*** *EVET HAYIR*
  - EVET İSE → KİMLER?

Tablo 1. Tüm hastaların demografik özelliklerinin dağılımları

		n (%)
Cinsiyet	**Kadın**	121 (46,0)
	Erkek	142 (54,0)
Yaş	*Ort±Ss*	43,29±10,13
	Ortanca (Min-Maks)	43 (21-69)
Medeni durum	**Evli**	204 (77,6)
	Bekar	59 (22,4)
Tanı Yaşı	*Ort±Ss*	32,66±9,11
	Ortanca (Min-Maks)	33 (15-45)
	15-25 yaş	74 (28,1)
	26-35 yaş	74 (28,1)
	36-45 yaş	115 (43,8)
Tanı Yılı	**<2010**	55 (20,9)
	2010-2014	97 (36,9)
	2015-2019	75 (28,5)
	≥2020	36 (13,7)

Tablo 22. Kriyoprezervasyon yapılan olguların özelliklere göre dağılımı (n=51)

		Kriyoprezervasyon yapılan (n=51) n (%)
Cinsiyet	**Kadın**	17 (33,3)
	Erkek	34 (66,7)
Tanı Yaşı	***15-25 yaş***	28 (54,9)
	26-35 yaş	23 (45,1)
	36-45 yaş	0 (0)
Tanı Yılı	**<2010**	6 (11,8)
	≥2010	45 (88,2)
Tanı	**Hodgkin Lenfoma**	34 (66,7)
	Hodgkin dışı Lenfoma	17 (33,3)
B Semptomları	**Var**	28 (54,9)
	Yok	23 (45,1)
Tanı evresi	**Erken evre**	26 (51)
	İleri evre	25 (49)
Çocuk sahibi olma durumu	**IVF gibi ek yöntem ile**	6 (17,8)
	Doğal yol ile	18 (35,3)
	İsteyip sahip olamayan	5 (9,8)
	Çocuk istemeyen	22 (37,1)

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

TP-02 Referans Numarası: 258

ERİŞKİN LENFOBLASTİK LENFOMA HASTALARININ KLİNİKOPATOLOJİK ÖZELLİKLERİ

Cem Selim[1], Kemal Fidan[2], Deniz Gören[3]

[1]Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi
[2]Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi
[3]İstanbul Florence Nightingale Hastanesi

Giriş: Lenfoblastik lenfoma (LBL), B veya T hücrelerinden ve daha az sıklıkla doğal öldürücü (NK) hücrelerden kaynaklanan olgunlaşmamış lenfositlerden oluşan oldukça kötü huylu bir lenfomadır. Akut lenfoblastik lösemiye (ALL) benzer biyolojik ve morfolojik özelliklere sahiptir. 2017 WHO sınıflandırması bu hastalıkları birlikte sınıflarken, LBL genellikle ALL'den %20-25'ten az kemik iliği istila eden blast hücresinin varlığıyla ayırt edilir (1). Biyolojik olarak aynı olmalarına rağmen, LBL ve ALL, klinik sunumdaki büyük farklılıkların yanı sıra prognostik değişkenlerdeki ve tedavi yaklaşımındaki belirli varyasyonlar nedeniyle farklı klinik varlıklar olarak kabul edilmelidir (2).

LBL nadir görülen bir hastalıktır ve belirli insidans verileri eksiktir; büyük çalışmalarda ve epidemiyolojik araştırmalarda, LBL genellikle akut lenfoblastik lösemi (ALL) (yılda 1,3/100.000 tahmini ALL insidansı ile) veya Burkitt lenfoması (yılda 1,46/100.000) ile gruplandırılır. LBL, yetişkinlerde Hodgkin dışı lenfomaların %2-4'ünü ve çocuklarda %30'dan azını oluşturur. LBL'nin görülme sıklığı zamanla artıyor gibi görünmektedir. Çoğunlukla 10-30 yaşlarındaki genç erkeklerde görülür ve tipik olarak bir T hücresi immünofenotipiyle ortaya çıkar (3,4).

Nadir bir hastalık olan LBL'nin prognostik faktörleri ve tedavisi gibi çeşitli yönlerde fikir birliği hala belirsizliğini koruyor. Sınırlı hasta popülasyonu, birleşik bir fikir birliğinin oluşmasını engelliyor. Çalışmamızda, ülkemizdeki merkezlerde teşhis edilen ve tedavi edilen LBL hastalarının verilerini incelendi.

Materyal ve Yöntem: 2018'den Haziran 2024'e kadar, yedi ayrı üçüncül yetişkin hematoloji kliniğinden 38 hasta bu çalışma için seçildi. Çalışmaya, patolojik olarak LBL tanısı doğrulanmış, klinik evreleme için radyolojik testlerden geçmiş ve en az bir kür kemoterapi almış 18 yaş ve üzeri hastalar dahil edildi. İstatistiksel analizler SPSS versiyon 25 yazılımı kullanılarak yapıldı. Sağkalımın tek değişkenli analizlerle incelenmesi log rank testi ile yapıldı. Çok değişkenli analize, önceki analizlerde belirlenen olası faktörler kullanılarak sağkalımı öngörmedeki bağımsız etkenler geriye doğru (backward) seçim yöntemi ile Cox regresyon analizi kullanılarak incelendi. Sağ kalım hızları Kaplan-Meier yöntemiyle hesaplandı.

Sonuçlar: Çalışmaya alınan 38 LBL tanılı hastanın ortalama yaşı 37±13 olup 24'ü erkek (%63) 14'ü (%37) kadındı. Hastaların ortalama takip süresi 23 ay (1 ile 64 ay arasında) olarak saptandı. Hastaların 19'u (%50) tanıyı mediastinal lenf nodu biyopsisi ile alırken 10'u (%26) servikal lenf nodu biyopsisi ile tanı almıştır. Hastların 34'ünde (%89,5) mediastinal lenf nodu tutulumu mevcutken 30'unda (%79) servikal lenf nodu tutulumu mevcuttur. Hastaların 29'unda (%76) plevral ya da perikardiyal mayi oluşumu saptanırken 21'inde (%55) kemik iliği tutulumu saptanmıştır. Hastaların 6'sında (%16) Santral sinir sistemi tutulumu, 22'sinde (%58) üç ve üzeri ayrı anatomik bölge tutulumu, 19'unda ise (%50) ekstra organ tutulumu saptanmıştır. Çalışmaya alınan hastaların 29'u (%76) evre 4 olarak saptanmıştır. Hastların 28'ine (%73,7) ikinci basamak tedavi uygulanırken 18'ine (%47) üçüncü basamak tedavi ihtiyacı olmuştur. Hastaların ortalama sağkalımı 23 ay olarak saptanmıştır.

Çalışmaya alınan hastaların 22'sinde (%58) üç veya üzeri lenf nodu ya da organ tutulumu var iken 16'sında (%42) üç ya da üzeri ayrı anatomik bölgede tutulum saptanmamıştır. Hastaların üç ve üzeri farklı bölgede lenf nodu tutulumu ya da organ tutulumu varlığında OS 21,5 ay, yokluğunda ise OS 46,9 ay olarak saptanmış olup üç ve üzeri ayrı anatomik bölge tutulumunun sağkalımı azalttığı istatistiksel olarak gösterilmiştir ($p<0,05$)

Santral sinir sistemi (SSS) tutulumu saptanan 6 hastanın (%15) OS süresi 13,4 ay olup SSS tutulumu olmayan 32 hastanın (%85) 35 ay olup SSS tutulumu OS süresini anlamlı olarak azaltmıştır ($p<0,05$). Servikal LAP tutulumu olan 30 hasta (%79) saptanmış olup bu hastaların OS süresi anlamlı olarak tutulum olmayan hastalara göre daha kısadır ($p<0,05$).

LDH ortalaması araştırıldığında ise çalışmaya katılan 38 LBL tanılı hastanın ortalama LDH değeri 603 (aralık 156 ile 1790 arasında) olarak saptanmıştır. Hastaların artan LDH değeri ile OS süresi arasındaki negatif ilişki istatistiksel olarak gösterilmiştir ($p<0,05$).

Tartışma: Oldukça nadir görülen LBL'nin Türkiye'de yer alan merkezlerden alınan 2018 -2024 yılları arasındaki verilerle yapılan ilk retrospektif olma özelliği taşıyan çalışmamızda ülke verileri sunulmuştur. 5 yıllık ortalama sağkalım % 6 olarak belirlenmiştir (şekil 2). Çalışma sonucunda ülkemizde hastanın genel durumu ve hastalık yüzey belirteçlerine göre farklı tedaviler uygulandığı görülmüştür. Çalışmamız verilerine göre yüksek LDH değeri, SSS tutulumu olması, üç ve üzeri bölgede tutulum olması, servikal lenf nodu tutulumu olması prognoz üzerine olumsuz etkiliyken; kemik iliği nakli tedavisi olunması ise sağkalım üzerine olumlu etkilidir.

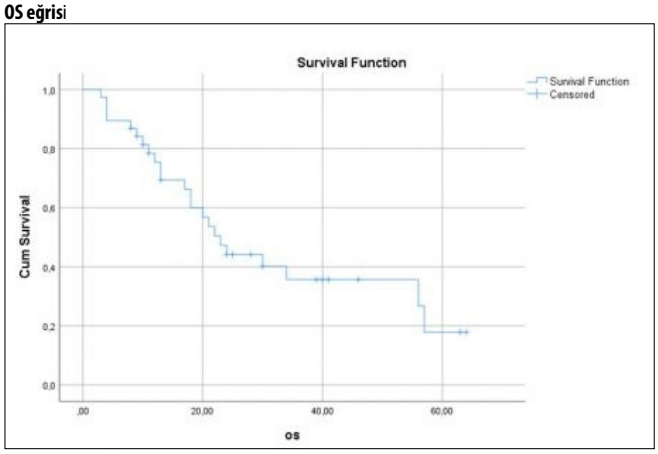
Anahtar kelimeler: Lymphoma, Lymphoblastic,

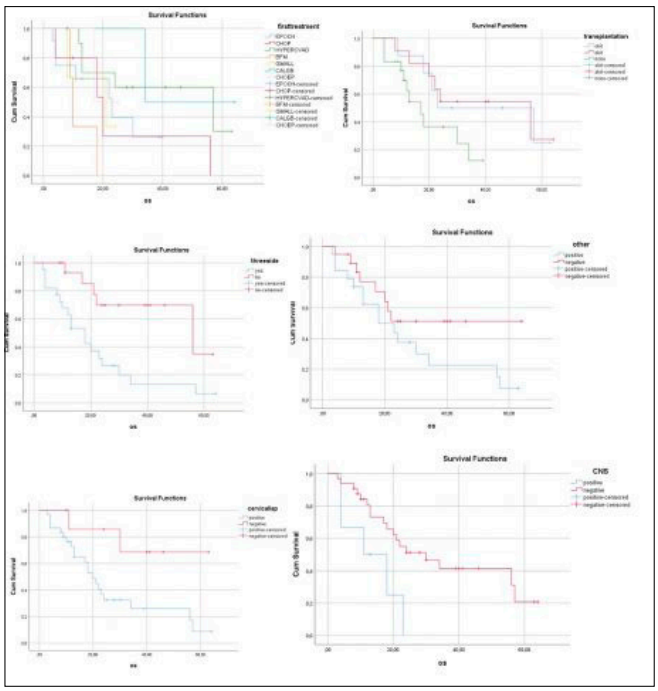
Kaynaklar

1. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood, 2016;127 (20):2391–2405.
2. Intermesoli, T, Weber A, Leoncin M, et al. Lymphoblastic lymphoma: a concise review. Current Oncology Reports, 2022; 24(1), 1-12.
3. Dores GM, Devesa SS, Curtis RE, Linet MS, Morton LM. Acute leukemia incidence and patient survival among children and adults in the United States, 2001–2007. Blood. 2012;119:34–43. https:// doi. org/ 10. 1182/ blood- 2011- 04- 347872.

4. Sant M, Allemani C, Tereanu C, De Angelis R, Capocaccia R, Visser O, Marcos-Gragera R, Maynadié M, Simonetti A, Lutz J-M, et al. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. Blood. 2010;116:3724–34. https:// doi. org/ 10. 1182/ blood- 2010- 05- 282632.

OS eğrisi





Şekil 1. OS üzerine anlamlı etkili olan parametreler

Tablo 1. Çalışmaya dahil edilen hastaların aldığı tedaviler ve OS süreleri

	Ortalama OS	*Std. sapma*	*Ortanca OS*	*Std. sapma*
EPOCH	22,3	4,2	23	7,6
CHOP	25,6	10,8	20	6,7
HYPERCVAD	42,2	7	57	24,8
BFM	12,3	2,8	10	0,8
GMALL	17,6	4,0	21	10,6
CALGB	49	10,6	34	
CHOEP	21	2,8	17	

Tablo 2.

		Ortalama OS (ay)	*Std. sapma*	*Ortanca OS (ay)*	*Std. sapma*	*P skoru*
Ekstraorgan tutulumu	var	26,1	4,8	18	6,4	0,1
	yok	40	6,1			0,1
nakil	OKİT	38,9	7,6	23	16,9	<0,05
	AKİT	40,6	6,6	56	19,3	<0,05
	yok	19,6	3,2	17	3,1	<0,05
Üç ve üzeri bölge tutulumu	var	21,5	4,0	18	3,2	<0,05
	yok	46,8	5,5	56	24,8	<0,05
Kemik iliği tutulumu	var	28	5,1	22	3,3	0,4
	yok	35,8	5,9	30	13,3	0,4
SSS tutulumu	var	13,4	3,5	11	6,8	<0,05
	yok	34,9	4,3	30	7,3	<0,05
Servikal LAP varlığı	var	26,9	4,0	20,0	2,4	<0,05
	yok	49,9	7,8			<0,05

Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

TP-03 Referans Numarası: 188

DİFFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMA HASTALARINDA SANTRAL SİNİR SİSTEMİ TUTULUMU İÇİN RİSK MODELİ: TEMPORAL VALİDASYON ÇALIŞMASI

Rashad Ismayilov[1], **Ayşegül Üner**[2], **İbrahim Barışta**[3], **Yahya Büyükaşık**[4]

[1]*Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı*
[2]*Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı*
[3]*Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı*
[4]*Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı*

Giriş ve Amaç: Diffüz büyük B hücreli lenfoma (DBBHL) erişkin yaşta en sık rastlanan lenfoid malignite olup, yaklaşık %5 hastada izlemde santral sinir sistemi (SSS) tutulumu gelişmektedir. Bu hastalarda SSS nüksü için riskli grupların doğru tanımlanması tarama ve profilaksi yaklaşımları açısından kritik öneme sahiptir. Çalışmamızın amacı, DBBHL hastalarında SSS nüksünü öngördürücü, temporal valide edilmiş risk modeli geliştirmektir.

Yöntemler: Merkezimizde Ocak 2001 – Aralık 2014 tarihleri arasında izlenen 460 hasta "derivasyon" kohortu, Ocak 2015 – Ocak 2023 tarihleri arasında izlenen 204 hasta ise "validasyon" kohortu olarak tanımlandı. Uluslarası prognostik indeks parametreleri ve ekstranodal tutulum alanları retrospektif olarak incelendi. Modele dahil edilecek parametreler Cox regresyon analizleri ile belirlenerek Framingham Kalp Çalışması puanlama sistemi esasında risk skoru hesaplandı.

Bulgular: İzlemde SSS nüksü gelişme oranları her iki kohortta benzerdi (derivasyon: %6,7; validasyon: %6,4; p=0,861). SSS nüksü gelişen hastaların tamamı ele alındığında (n=44), tanıdan SSS nüksüne kadar geçen ortanca süre 9,3 (2,4-85,7) ay bulundu. Derivasyon kohortunda çokdeğişkenli analiz ECOG-PS (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status) ≥2 olması (HR [hazard oranı]: 5,7; p=0,001), ≥2 ekstranodal alan (HR: 3,5; p=0,025), kas/yumuşak doku (HR: 11,4; p<0,001), böbrek (HR: 6,9; p=0,001), adrenal bez (HR: 5,4; p=0,001) ve meme (HR: 23,4; p<0,001) tutulumlarının SSS nüksü için bağımsız öngördürücüler olduğunu ortaya koydu. Klinik pratikte kolay uygulanabilir model geliştirmek amacıyla çokdeğişkenli analizde bağımsız etkileri gösterilen ekstranodal tutulum yerleri (kas/yumuşak doku, böbrek, adrenal bez ve meme) "riskli ekstranodal alanlar" olarak tanımlandı. Modele dahil edilecek parametreler çokdeğişkenli analizde geriye doğru adımsal olabilirlik oranı ("backward stepwise likelihood ratio") yöntemi ile belirlendi. Sonuç olarak, ≥2 ektranodal alan tutulumu, ECOG-PS ≥2 olması ve en az 1 riskli ekstranodal alan tutulumundan oluşan risk modeli geliştirildi (Omnibus testi: -2 log-olasılık=256,1; χ^2=91,2; p<0,001). Geliştirilen risk modelinin istatistiksel performansını test etmek amacıyla Framingham Kalp Çalışması puan sistemine esaslanarak risk skoru hesaplandı. Derivasyon kohortunda risk skoru; 325 (%70,7) hastada 0 puan, 49 (%10,7) hastada 1 puan, 32 (%7) hastada 2 puan, 45 (%9,8) hastada 3 puan, 3 (%0,7) hastada 4 puan, 6 (%1,3) hastada 5 puan olarak hesaplandı. Risk skorunun SSS nüksünü anlamlı düzeyde öngördürücü özelliğe sahip olduğu gösterildi (EAA [eğri

altı alan]: 0,852; p<0,001). Klinik uygulamada kolaylık sağlanması için 0 puan "düşük risk", 1 ve 2 puan "orta risk", 3,4 ve 5 puan ise "yüksek risk" olarak tanımlandı. İzlemde SSS nüksü gelişme oranları düşük risk grubunda %1,5, orta risk grubunda %6,2, yüksek risk grubunda ise %38,9 saptandı. Yüksek risk kategorisinin SSS nüksünü tanımada duyarlılığı %67,7; özgüllüğü ise %92,3 saptandı. Geliştirilen yeni risk skorunun validasyon kohortunda SSS nüksü için anlamlı prediktif özelliğe sahip olduğu gösterildi (EAA: 0,918; p<0,001). Yüksek risk kategorisinin (≥3 puan) SSS nüksünü tanımada duyarlılığı %84,6; özgüllüğü ise %89 saptandı.

Sonuç: DBBHL hastalarında tanıda kötü performans skoru, birden fazla ekstranodal tutulum ve böbrek, adrenal bez, kas, yumuşak doku, ve meme gibi riskli alan tutulumlar izlemde SSS nüksü riskini artırmaktadır. Bu alanda, özgün patogenetik mekanizmalara odaklanan, prospektif moleküler genetik çalışmalara gereksinim vardır.

Anahtar kelimeler: DBBHL, santral sinir sistemi, nüks, profilaksi

Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

TP-04 Referans Numarası: 81

META-ANALİZ SÜREÇLERİNDE YAPAY ZEKA DESTEKLİ YAKLAŞIMIN ETKİNLİĞİ: LENFOMA TEDAVİSİNDE BİSPESİFİK ANTİKORLARIN ENFEKSİYON ORANLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Muhammed Yusuf Aktekin[1], Büşra Saraç Aktekin[2], Muhit Özcan[3]

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

GPT-4 benzeri yapay zekâ temelli büyük dil modellerinin kullanımı yaygınlaştıkça bilimsel bilginin üretilmesi ve yayılması süreçlerindeki geleneksel yöntemler de değişmektedir. Bugüne kadar yapay zekâ destekli yöntemlerin literatür taramada ve veri analizinde etkin bir şekilde kullanılabileceğini gösteren çalışmalar yayımlanmıştır. Wang ve arkadaşları, veritabanlarında literatür tarayabilmek için GPT-4 ile Boolean sorguları oluşturabilecek komutları tanımlamışlardır (1). Huan ve arkadaşları ise, GPT-4'ün veri analizi kabiliyetlerinin SAS, SPSS ve R gibi sık kullanılan veri analizi yazılımlarına denk olduğunu, ancak çok daha kısıtlı teknik bilgi ve uzmanlık gerektirdiğini göstermiştir (2).

Biz bu çalışmamızda, Reynolds ve arkadaşları tarafından Blood Advances'in Temmuz 2024 sayısında yayımlanan, bispesifik antikor tedavisi alan lenfoma hastalarındaki enfeksiyon oranlarını inceleyen güncel bir meta-analizi yapay zekâ destekli bir yaklaşımla tekrarladık (3). Literatür tarama, dahil edilecek makale özetlerinin ve tam metinlerinin taranması, yanlılık analizlerinin yapılması, seçilen çalışmalardan istenilen verilerin ayıklanması ve verilerin analiz edilmesi olmak üzere bir meta-analiz sürecinin bütün basamaklarını GPT-4 ile gerçekleştirdik. Yapay zekâ tabanlı yaklaşımla gerçekleştirdiğimiz meta-analizi ve orijinal versiyonun başarı oranlarını kıyasladık. Literatür tarama aşamasında orijinal çalışmada olmayan fakat dahil edilme kriterlerine uygun olan 4 yeni çalışma olduğunu tespit ettik. Orijinal makale, meta-analize dahil edilebilecek 31 çalışma ve 2744 hastadan 27 çalışma ve 2253 hastaya ulaşırken, yapay zekâ destekli yaklaşım 24 çalışma ve 2144 hastaya ulaşmıştır. Ulaşılan çalışma sayısı bakımından orijinal meta-analizin başarısı %87,10, yapay zekâ destekli yaklaşımın başarı oranı ise %77,42'dir. Ulaşılan hasta sayısı bakımından ise orijinal meta-analizin başarısı %82,11 iken yapay zekâ destekli yaklaşımın başarısı %78,13'tür.

Çalışmalardan meta-analizin incelediği toplam enfeksiyon geçiren hasta sayısı, derece 3 ve üzeri enfeksiyon geçiren hasta sayısı, ölümcül enfeksiyon geçiren hasta sayısı, nötropenik hasta sayısı, immün efektör hücreye bağlı nörotoksisite sendromu vakası sayısı gibi parametrelere ilişkin veriler alınırken birçok hatanın yapıldığını gösterdik. Çalışmaların orijinal verisiyle uyuşmayan sayıların olması, çalışmalarda bildirilmeyen verilerin meta-analize dahil edilmesi gibi birçok hata tespit ettik. Bu hataları doğrulamak için bütün çalışmaların verilerini meta-analizin ek verisinde sunulan bilgilerle kıyasladık. Orijinal meta-analizin en önemli iki parametresi olan toplam enfeksiyon oranları ve derece 3 ve üzeri enfeksiyon oranlarını belirlemede orijinal çalışma ve yapay zekâ destekli yaklaşımı kıyasladık. Toplam enfeksiyon oranlarını belirlemede orijinal çalışmanın başarısı %81,27 iken yapay zekâ destekli yaklaşımın başarısı %93,77'dir. Derece 3 ve üzeri enfeksiyon oranlarını belirlemede ise orijinal makalenin başarı oranı %55,91 iken yapay zekâ destekli yaklaşımın başarı oranı %81,34'tür.

Literatür taramada orijinal makalenin gerisinde kalan yapay zekâ destekli yaklaşım, seçilen çalışmalardan veri çıkarma aşamasında orijinal çalışmaya kıyasla çok daha güvenilir veriler sunmuştur ve dolayısıyla meta-analizin birincil amacı olan enfeksiyon oranlarını daha doğru şekilde göstermiştir. Meta-analizlerin en yüksek kanıt düzeyinde bilgi oluşturduğu göz önünde bulundurulduğunda, bu çalışma yapay zekâ destekli yaklaşımın hematolojik araştırma sahasında da etkin kullanımı olabileceğini göstermektedir. Meta-analiz süreçlerini gerçekleştirirken kullandığımız GPT-4 komutlarını da bu çalışmada tanımladık. Bilimsel bilginin çok daha hızlı bir şekilde üretilmesi, kontrol edilmesi ve yaygınlaşması için kullanılabilecek yapay zeka teknolojisinin meta-analiz süreçlerine optimize edilmesi için daha çok çalışma yapılması gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: Lenfoma, enfeksiyon, meta analiz, yapay zeka,

Kaynaklar

1. Huang, Y., Wu, R., He, J., & Xiang, Y. (2024). ChatGPT-4.0'ın epidemiyolojik çalışmalardaki veri analitik yeterliliğinin değerlendirilmesi: SAS, SPSS ve R ile karşılaştırmalı bir analiz. Journal of Global Health, 14, 04070.
2. Reynolds, G. K., Maclean, M., Cliff, E. R. S., Teh, B. W., Thursky, K. A., Slavin, M. A., Anderson, M. A., & Hawkes, E. A. (2024). Bispecifik antikorlarla tedavi edilen lenfoma hastalarında enfeksiyonlar: Sistematik bir inceleme ve meta-analiz. Blood Advances, 8(13), 3555-3559.
3. Wang, S., Scells, H., Koopman, B., & Zuccon, G. (2023, Temmuz). ChatGPT sistematik inceleme literatür taraması için iyi bir boolean sorgusu yazabilir mi?. In Proceedings of the 46th International ACM SIGIR Conference on Research and Development in Information Retrieval (pp. 1426-1436).

Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar

TP-05 Referans Numarası: 260

KRONİK LENFOSİTİK LÖSEMİDE DOĞAL ÖLDÜRÜCÜ (NK) HÜCRELERİN ROLÜ VE CXCR5 EKSPRESYONLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Melis İrem Kuyaş[1,2], Fatih Akboğa[1,2], Fehmi Hindilerden[3], İpek Yönal Hindilerden[4], Emine Gültürk[3], Elif Aksoy[3], Günnur Deniz[1,2], Metin Yusuf Gelmez[1,2]

[1]İstanbul Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, Türkiye
[2]İstanbul Üniversitesi, Aziz Sancar Deneysel Tıp Ve Araştırma Enstitüsü, İmmünoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
[3]İstanbul Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Dr. Sadi Konuk Suam Hematoloji Bölümü, İstanbul, Türkiye
[4]İstanbul Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Giriş: Güncel çalışmalar, doğal öldürücü (NK) hücreler içinde CXCR5 ifade eden ayrı bir hücre grubunun olduğunu ve bu hücrelerin germinal merkezlere ve B hücre foliküllerine göç ederek tümör/enfekte hücreleri lizis ettiğini göstermektedir. Kronik lenfositik lösemi (KLL), malign B hücrelerin lenf nodu, dalak ve kemik iliğinde birikimi ile karakterize bir hastalıktır. Bu çalışmada KLL hastalarında $CXCR5^+$ NK hücrelerinin aktivatör reseptör, immün kontrol noktası ve sitokin/sitotoksik profillerinin incelenmesi hedeflenmiştir.

Yöntem: Periferik kan mononükleer hücreler, 20 KLL hastası ve 14 sağlıklı bireyden alınan periferik kan örneklerinden izole edilip 4 saat boyunca PMA/Ionomycin ve Brefeldin A ile uyarıldı. Anti-CD3, -CD56, -CD16, -CXCR5, -PD-1, -TIGIT, -TIM-3, -LAG-3, NKG2D, -NKp30, -NKp44 ve -NKp46 monoklonal antikorları ile yüzey boyaması yapıldı. Hücreler fiksasyon/permeabilizasyon işleminin ardından anti-IFN-γ, -perforin ve -granzim B monoklonal antikorları ile boyanıp akan hücre ölçerde değerlendirildi.

Sonuç: Sağlıklı kontrollerde CXCR5 ifade eden ve etmeyen NK hücreleri incelendiğinde $CXCR5^+$ NK hücrelerinde NKp44, PD-1 ve LAG-3 ifadesinin arttığı, NKp30, NKp46, NKG2D, IFN-γ, perforin, granzim B, TIGIT ve TIM-3 ifadesinin azaldığı saptanmıştır. Hasta ve sağlıklı bireylerin total NK hücreleri karşılaştırıldığında NKp30, NKp44, NKp46, PD-1 ve LAG-3 ifadesi açısından anlamlı bir farklılık gözlenmezken hastalarda NKG2D ve TIM-3 ifadesinin yüksek, IFN- γ, perforin, granzim B ve TIGIT ifadesinin düşük olduğu değerlendirildi. Sağlıklı kontrollere göre, KLL hastalarında $CXCR5^+$ NK hücre seviyelerinin arttığı ve bu hücrelerde NKp46, NKG2D, perforin ve PD-1 seviyelerinin yüksek, NKp44, granzim B ve TIGIT ifadesinin düşük olduğu tespit edildi.

Tartışma: Hastaların total NK hücrelerinde perforin düzeyi azalırken, CXCR5⁺ NK hücrelerinde perforin içeriğinin daha yüksek olması hastalarda bu hücrelerin sitotoksik kapasitesinin daha yüksek olduğunu düşündürmektedir. Aktive edici reseptörlerden NKp44, NKG2D ve PD-1 ifadesinin hem sağlıklı bireylerin hem de hastaların CXCR5⁺ NK hücrelerinde daha yüksek olması, bu hücrelerin daha hızlı bir şekilde aktive olarak yanıt oluşturabileceğine işaret etmektedir.

Bu proje İ.Ü. BAP birimi (Proje No: TYL-2024-40733) tarafından desteklenmiştir.

Anahtar kelimeler: Kronik lenfositik lösemi, KLL, doğal öldürücü hücreler, NK hücreleri, CXCR5+ NK hücreleri, perforin

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

TP-06 Referans Numarası: 124

DİFFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMA TANILI HASTALARIN HÜCRE KÖKENİNE GÖRE (HANS ALGORİTMASINA GÖRE) RADİOMİCS YÖNTEMİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ VE PROGNOSTİK ÖNEMİNİN ARAŞTIRILMASI

Merve Özçelik[1], Hazal Avcı[1], Haşim Atakan Erol[2], Özgür Çakır[3], Burak İnner[4], Sevde Şahin Yazıcı[2], Esra Terzi Demirsoy[2], Ayfer Gedük[2], Pınar Tarkun[2], Abdullah Hacıhanefioğlu[2], Özgür Mehtap[2]

[1]Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı
[2]Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı
[3]Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı
[4]Kocaeli Üniversitesi Mühendislik Fakültesi Bilgisayar Mühendisliği Bölümü

Giriş ve Amaç: Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma (DBBHL), köken hücresine göre (Hans algoritmasına göre) germinal merkez (GM) B hücre benzeri ve germinal merkez dışı (GMD) B hücre benzeri olmak üzere iki alt tipe ayrılır(1). Bu ayrım DBBHL'de prognoz tayininde kullanılmaktadır ve GM alt tipi olan hastalar GMD alt tipi olan hastalardan daha iyi prognoza sahiptir.Bu çalışmada GM/GMD ayrımını öngörmede tanı anında çekilmiş kontrastlı BT görüntülerinden yapılan radyomiks ve makine öğrenmenin katkısını araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem:Çalışmamızda, DBBHL tanılı, tanı anında çekilmiş kontrastlı BT görüntüleri hastanemiz PACS arşivinde mevcut olan ve hastanemiz patoloji arşivinden patoloji preparatlarına ulaşılabilen hastalar restrospektif olarak incelendi.Hastaların parafin blok halindeki lenf nodu biyopsi kesitlerine CD 10, BCL 6, MUM 1 antikorları ile immünohistokimyasal boyama yapıldı.Patoloji kesitlerine bakılarak Hans algoritmasına göre GM/GMD ayrımı yapıldı. Patoloji kesitlerine göre sınıflandırması yapılabilmiş, tanı anında çekilen kontrastlı BT görüntüleri segmentasyona elverişli olan 101 hasta çalışmaya dahil edildi. BT görüntülerden radyoloji uzmanı tarafından manuel segmentasyon yapıldı. Segmente edilen görüntülerden PyRadiomics yazılımı (sürüm, 3.1.0.) ile 108 tane radyomiks veri elde edildi. Radyomiks öznitelikleri ile patoloji sonucuna göre GM/GMD ayrımının yer aldığı bir veri seti hazırlandı. Sonra veri setine yaş, cinsiyet, Ann-Arbor evre eklendi. Lasso regresyon ile feature selection yapılarak 11 radyomiks öznitelik seçildi. Bu öznitelikler küresellik (Sphericity), yüzey hacim oranı (SurfaceVolumeRatio), median, çarpıklık (Skewness), kümelenme (ClusterProminence), koşu uzunluğu vurgusu (LongRunEmphasis), uzun koşu düşük gri seviye vurgusu (LongRunLowGrayLevelEmphasis), koşu yüzdesi (RunPercentage), yoğunluk (busyness), kabalık (coarseness), kontrast özniteklikleriydi. Daha sonra çeşitli makine öğrenmesi modelleri uygulandı(2). Bu yöntemler Kuadratik Ayırıcı Analiz(QDA), Perceptron, Ridge, Logistic Regression, Çok Katmanlı Algılayıcı (MLP), Stokastik Gradient Descent(SGD), Gaussian Naive Bayes, PassiveAggressive, GM ve GMD ayrımını yapmadaki etkinlikleri kıyaslandı(3).

Bulgular: En iyi performans, Lasso regresyonu özellik seçimi ve Çok Katmanlı Algılayıcı (MLP) ile oluşturulan modelden elde edilmiş olup AUC değeri, yani modelin sınıfları ayırt etme yeteneği 0,74' tür.Kesinlik 0,66, doğruluk 0,66, duyarlılık 0,63, F1 Skoru 0,64 ve MCC değeri 0,26 bulunmuştur.

Sonuç:DBBHL histopatolojik alt tiplerinin tahmininde non-invaziv değerlendirme imkanı sunan ve kontrastlı BT görüntülerinden elde edilebilen radyomiks veriler daha çok çalışma ile desteklenerek standardize edilir ise rutin klinik uygulamalarda kullanılabilir. Bizim çalışmamızda ise Lasso regresyonu-MLP modeli GM ve GMD alt tiplerini ayırt etmede iyi ancak duyarlılık ve kesinliği düşük olduğu için aynı doku içerisinde moleküler düzeyde alt tip tayini yapılmasının zor olduğu kanaatindeyiz.

Anahtar kelimeler: Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma, Germinal merkez B hücre benzeri(GM), Germinal merkez dışı (GMD) B hücre benzeri, Radyomiks

Kaynaklar

1. Hans CP, Weisenburger DD, Greiner TC, Gascoyne RD, et, al. Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray. Blood. 2004 Jan 1;103(1):275-82.
2.van Timmeren JE, Cester D, Tanadini-Lang S, Alkadhi H, Baessler B. Radiomics in medical imaging-"how-to" guide and critical reflection. Insights Imaging. 2020 Aug 12;11(1):91.
3. Gillies RJ, Kinahan PE, Hricak H. Radiomics: Images Are More than Pictures, They Are Data. Radiology. 2016 Feb;278(2):563-77.

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

TP-07 Referans Numarası: 378

MANTLE HÜCRELİ LENFOMA HASTALARINDA HEMOGLOBİN, ALBÜMİN, LENFOSİT, TROMBOSİT (HALP) SKORU İLE PROGNOZ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Damla Çağla Patır[1], Özlem Limoncu[2], Ajda Güneş[1], Derya Demir[3], Nazan Özsan[3], Nur Soyer[1], Filiz Vural[1], Fahri Şahin[1], Mine Hekimgil[3], Güray Saydam[1], Mahmut Töbü[1]

[1]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı
[2]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıklar Ad
[3]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Ad

Amaç: Mantle Hücreli Lenfoma (MHL), B hücreli lenfomaların agresif bir alt tipi olarak sınıflandırılan ve genellikle kötü prognozlu bir hastalık olarak bilinen hematopoetik kanser formudur. [1]. MHL, tüm non-Hodgkin lenfomalarının yaklaşık %5-10'unu oluşturarak nadir görülen bir hastalık olarak kabul edilir. Yıllık insidansı 0.5-1/100.000 arasındadır ve genellikle 60-70 yaşları arasında ortaya çıkar; erkeklerde kadınlara göre daha sık görülmektedir [2]. MHL, hastaların çoğunun tanı anında ileri evre hastalıkla başvurduğu gözlemlenmektedir [3]. Hastalığın patogenezi, genellikle t(11;14)(q13;q32) kromozom translokasyonu ile ilişkilidir. Bu translokasyon, cyclin D1 onkogeninin anormal ifade edilmesine yol açarak lenfosit proliferasyonunu tetikler [4]. Tedavi seçenekleri arasında rituksimab, yüksek doz kemoterapi ve otolog kök hücre nakli bulunmaktadır. [5].HALP, malignite hastalarında prognozu tahmin etmek için kullanılan bir immünonutrisyonel bir biyomarkerdır. HALP Skoru ; [hemoglobin (g/L) × albumin (g/L) × lenfositler (/L)] / trombositler (/L) şeklinde hesaplanmaktadır. Bu skor, Chen ve arkadaşları tarafından mide kanserinde prognozu tahmin etmek amacıyla geliştirilmiştir [7]. HALP skorunun, çeşitli malign tümör türlerinde prognostik bir belirteç olduğu son yıllarda yapılan çalışmalarda görülmüştür. Fakat MHL'da HALP skorunun prognostik değeri bilinmemektedir. Çalışmamızda Ege Üniversitesi hematoloji bölümünde izlenen MHL hastaların tanı anındaki HALP skoru hesaplanacaktır. Hastaların hastalık evresi, tedaviye yanıt durumları, sağ kalım ve nüks oranları karşılaştırılacaktır. Bu çalışmanın amacı, hemoglobin, albümin, lenfosit ve trombosit (HALP) skorunun, Mantle Hücreli Lenfoma (MCL) hastalarının prognozunu öngörmedeki etkinliğini değerlendirmektir.

Yöntem: Ege üniversitesi hematoloji kliniğinde 1 Ocak 2016- 31 Aralık 2022 yılları arasında Mantle hücreli Lenfoma tanısı ile takip edilmekte olan 139 hasta retrospektif olarak değerlendirildi.. Hastaların sosyodemografik ve klinik özellikleri, aldıkları tedaviler, takip süresi, remisyon durumu, tanı anındaki HALP skoru kaydedildi. HALP skorunun; tedaviye yanıtın, genel sağkalımın (OS) ve olaysız sağkalımın (EFS) bir göstergesi olup olmadığı değerlendirildi. İstatistiksel analizler "IBM SPSS Statistics for Windows. Version 25.0 (Statistical Package for the Social Sciences, IBM Corp., Armonk, NY, ABD)" kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler, kategorik değişkenler için n ve %, sürekli değişkenler için Median (min-max) olarak sunulmuştur. HALP skorlarının mortaliteyi öngördürmesinde ROC Curve Analizi kullanılmıştır. Çeşitli klinik parametre grupları arasında sağ kalım karşılaştırılmasında Kaplan Meier yöntemi kullanılmıştır. $p<0.05$ istatistikçe anlamlı kabul edilmiştir

Bulgular:Çalışmaya 139 hasta dahil edilmiştir. Hastalara ait sosyodemografik ve klinik özelliklere ait veriler tablo-1 de görülmektedir. HALP ortalaması ± SD ise 426.11 ± 2809.55'tir. Ortanca değeri (min-max) 62,1 (0,0-28831,2)'dır. Ortalama takip süresi 62,30±107,66 ay'dır Mortalite varlığının ayrımını yapmada hastalar WBC≤11.-HALP(lökosit sayımı 11×109 /L eşit ve

küçük olan grup) (p=0.961), WBC>11-HALP(lökosit sayımı 11×109 /L den fazla olan grup) (p=0.843) ve Total-HALP (p=0.392) parametrelerinin tahmini istatistikçe anlamlı bulunmamıştır. Genel median overall survival 59,7 ay (%95 CI: 36,09-83,37) olarak belirlenmiştir. Evre (p=0.010), IPS (p<0.001), Okit (p=0.001) ve WBC>11-HALP (p=0.048) gruplarına göre median overall survival istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Lökosit sayımı 11×109 /L den fazla olan grupta halp skorunun ≥196,65 olduğu hastalarda ortalama sağ kalım istatistiksel anlamda azalmıştır. Otolog kök hücre nakli ortalama sağ kalıma istatistiksel açıdan katkı sağlamıştır. ileri evre ve kötü IPS istatistiksel açıdan ortalama sağ kalımı azalttığı gösterilmiştir.

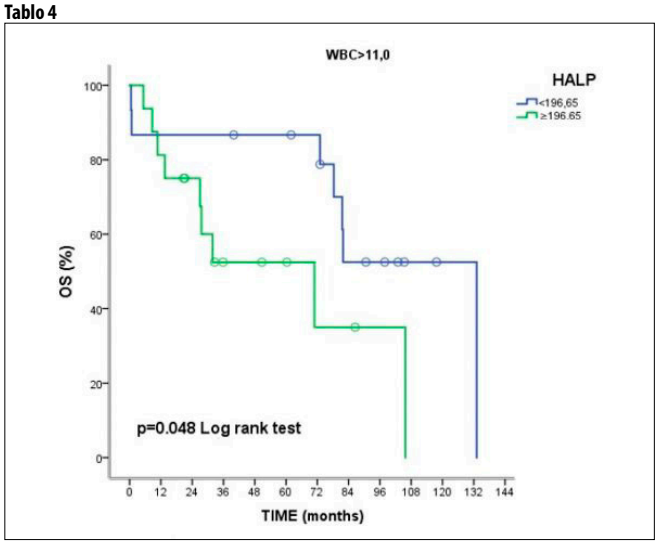
Sonuç: 139 hasta üzerinde gerçekleştirilen retrospektif analiz, yaş, evre, tedavi türü ve HALP skoru gibi klinik parametrelerin, genel sağkalım ve olaysız sağkalım üzerindeki etkilerini ortaya koymuştur. HALP skorunun lökosit sayımı 11×109 /L üzerindeki MHL hastalarının tedaviye yanıtı ve genel sağkalım (OS) üzerindeki etkisinin istatistiksel olarak anlamlı olduğunu göstermiştir. Özellikle, ileri evre hastalar için daha kötü prognoz ve yüksek relaps oranı gözlemlenmiştir. MHL, genellikle agresif seyirli bir hastalık olup, tedaviye direnç ve rekürrensin sık gözlemlenmesi, MHL için yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesini gerektirmektedir. Bu bağlamda, HALP skoru gibi immünonutrisyonel belirteçlerin kullanımı, klinik pratiğe entegre edilerek hasta yönetiminde önemli bir rol oynayabilir. Çalışmamız, HALP skorunun MHL hastalarındaki prognostik değeri üzerine ilk araştırmalardan biri olarak, gelecekteki çalışmalara temel teşkil etmekte ve bu biomarkerin daha geniş kapsamlı ve çok merkezli çalışmalarda doğrulanması gerekliliğini ortaya koymaktadır.

Anahtar kelimeler: Mantle hücreli lenfoma, HALP skoru, prognostik parametreler

Kaynaklar

1. Klammer, T., & Hossfeld, D. K. (1990). Mantle cell lymphoma: a new entity in the classification of non-Hodgkin lymphomas. The Journal of Pathology, 160(1), 23-26.
2. Dreyling, M., & Ferrero, S. (2016). Mantle cell lymphoma: a comprehensive update. Nature Reviews Clinical Oncology, 13(8), 499-514.
3. Martínez-Climent, J. A., & López-Guillermo, A. (2007). Characteristics and clinical management of mantle cell lymphoma. Leukemia, 21(1), 1-9.
4. Tsukasaki, K., & Kudo, M. (2003). Clinical and biological features of mantle cell lymphoma. Blood, 101(10), 3692-3700.
5. Wang, M., & Yoon, D. H. (2019). Novel therapeutic strategies in mantle cell lymphoma. Blood, 133(15), 1528-1541.
6. Chen XL, Xue L, Wang W, Chen HN, Zhang WH, Liu K, Chen XZ, Yang K, Zhang B, Chen ZX, Chen JP, Zhou ZG, Hu JK. Prognostic significance of the combination of preoperative hemoglobin, albumin, lymphocyte and platelet in patients with gastric carcinoma: a retrospective cohort study. Oncotarget. 2015; 6:41370?82. 10.18632/oncotarget.5629.

Tablo 4



Tablo 1: Sosyodemografik ve Klinik Özelliklere Ait Veriler **(n=139)**

Değişkenler	N	%
Yaş		
Mean±SD	65,27±11,62	
Median (min-max)	66,4 (34-93)	
≤50	15	10,8
>50	124	89,2
Cinsiyet		
Kadın	25	18,0
Erkek	114	82,0
Alt tip		
Blastoid+Pleomorfik	39	28,1
Klasik	100	71,9
Evre		
Erken evre	15	10,8
İleri evre	124	89,2
IPS		
Low	33	23,7
Intermediate	54	38,8
High	52	37,4
Tedaviye yanıt		
Refrakter	49	35,3
Relaps	50	36,0
Tam yanıt	30	21,6
Okit		
yok	95	68,3
var	44	31,7
Komorbitide		
Yok	51	37,0
Var	88	63,0
Extranodal tutulum		
Yok	101	72,7
Var	38	27,3
1.basamak tedavi		
Gözlem	14	11,6
r-chop	73	60,3
r-chop+r-dhap	24	19,8
r-benda	10	8,3
Relaps		
Yok	39	28,1
Var	100	71,9
Mortalite		
Sağ	60	43,2
Ex	79	56,8
Ki67		
Mean±SD	31,87±25,65	
Median (min-max)	25,0 (2,0-98,0)	
LDH		
Mean±SD	250,92±130,56	
Median (min-max)	213,0 (122,0-1036,0)	
Total-HALP		
Mean±SD	426,11±2809,55	
Median (min-max)	62,1 (0,0-28831,2)	

Tablo 2: HALP Değerlerinin Mortaliteyi Ayırt Etmede Öngörücü Değerlerinin Analizi

Değişkenler	AUC	%95 CI	Cut-off	Sensitivity (%)	Specificity (%)	p
WBC≤11-HALP	0.497	0.362-0.631	≥56,73	51,4	51,4	0.961
WBC>11-HALP	0.521	0.311-0.730	≥175,9	56,3	53,3	0.843
Total-HALP	0.518	0.391-0.644	≥58,28	53,7	51,2	0.392

AUC, Eğrinin altında kalan alan ; %95CI, Güven aralığı

Tablo 3: Hastalara ait OS karşılaştırmaları

OS (months)	2 yıllık %	5 yıllık %	Median (%95 CI)	p
Genel	69,7	49,2	59,7 (36,09-83,37)	
Cinsiyet				
Kadın	68,0	43,5	41,5 (0,00-85,35)	0.947
Erkek	70,0	50,0	64,7 (41,17-88,36)	
Yaş				
≤50	80,0	61,0	- (-)	0.170
>50	68,5	47,9	54,8 (30,67-78,98)	
Alt tip				
Blastoid+pleomorfik	59,0	35,6	28,23 (11,11-45,35)	0.166
Klasik	73,9	54,5	70,86 (45,58-96,15)	
Evre				
Erken	86,7	80,0	- (-)	**0.010**
İleri	67,7	45,3	52,00 (27,80-76,20)	
IPS				
Low	90,9	67,7	- (-)	
Intermediate	66,5	53,1	70,00 (33,90-106,09)	**<0.001**
High	59,6	34,0	27,00 (24,09-29,90)	
Okit				
yok	65,2	41,8	44,56 (20,08-69,04)	**0.001**
var	79,5	65,5	182,26 (-)	
Extranodal tutulum				
Yok	69,2	51,3	64,76 (37,67-91,86)	0.329
Var	65,6	44,0	53,03 (11,20-94,85)	
1.basamak tedavi				
Gözlem			27,86 (0,00-68,11)	
r-chop	69,9	49,0	53,03 (22,68-83,38)	0.812
r-chop+r-dhap	70,8	59,9	88,06 (0,00-194,37)	
r-benda			59,73 (40,70-78,76)	
WBC≤11-HALP				
<56,73	67,5	53,0	70,00 (48,87-91,12)	0.710
≥56,73	78,4	50,7	81,13 (37,21-125,05)	
WBC>11-HALP				
<196,65	86,7	86,7	133,10 (-)	**0.048**
≥196,65	75,0	52,5	70,86 (13,84-127,89)	

Kaplan Meier curve, Long rank test, p<0.05 istatistikçe anlamlı

■ Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

TP-09 Referans Numarası: 101

REFRAKTER ERDHEIM-CHASTER HASTASINDA TRAMETİNİB, ANAKİNRA, PEGİLE-İNTERFERON ALFA-2A VE METOTREKSAT DENEYİMİ

Ömer Şeker[1], Osman Can Öztürk[1], Merve Kakcı[1], İnci Alacacıoğlu[1], Bülent Ündar[1], Nazan Özsan[2], Güner Hayri Özsan[1]

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

Giriş: Erdheim-Chester hastalığı (ECD) nadir görülen bir Langerhans dışı histiyositik multisistem hastalığıdır. Langerhans dışı histiyositozların monosit-makrofaj seriden türediği düşünülmektedir. ECD en yaygın olarak uzun kemiklerin multifokal sklerotik lezyonları olarak ortaya çıkar ve kemik dışı dokularda histiyositik infiltrasyon olsun ya da olmasın köpüklü histiyosit tabakaları gösterir. Erdheim ve Chester tarafından ilk kez tanımlandığı 1930 yılından bu yana, tıbbi literatürde 1000'den az vaka bildirilmiştir[1].

ECD en sık yetişkin erkeklerde görülür ve tanı konulduğunda ortalama yaş 50 ila 60'tır. [1]

BRAF veya MAPK sinyal yolunun diğer bileşenlerinin somatik mutasyonları ECD'li hastaların çoğunda mevcuttur. Mutant BRAF, RAS/RAF/MEK/MAPK sinyal yolunu aktive ederek hücre proliferasyonunu ve sağkalımını artırır[2]. NRAS, KRAS, ARAF, PIK3CA, MAP2K1 ve ALK mutasyonları da ECD'de bildirilmiştir[2].

Hastalıkla ilgili fikir birliği olmuş standart tedavinin olmayışı ve somatik mutasyon hedefine yönelik yeni ajanların gelişmesiyle beraber tedavide klinik deneyimler de göz ardı edilmemektedir.

OLGU SUNUMU

75 yaşında erkek hasta 3 ay önce tekrarlayan kalçada ağrı şikayeti başvurduğu dış merkezde yapılan ileri tetkikler sonucunda PET-BT de multiple tutulumlar olması üzerine L4 vertebradan yapılan biyopsi ile Erdheim-Chaster hastalığı tanısı aldı. Mutasyon analizinde BRAF mutasyonunun olmadığı görüldü.

Bu vakamızda 75 yaşında erkek hastada sırasıyla trametinib (MEK-i,), anakinra (IL-1 antagonist), pegile-interferon ve yüksek doz metotreksat kullanıldı (BRAF mutasyonu olmaması nedeniyle BRAF inhibitörü tercih edilmedi). Hastanın takiplerinde sırasıyla ilk 3 sıra tedavi (Trametinib 2 ay, Anakinra 2 ay ve Pegile-interferon 4 hafta verildi) altında progrese olduğu görüldü. Hastada yeni gelişen nörolojik bulgular (somnolans ve dizartri) nedeniyle yapılan görüntülemesinde yeni gelişen santral sinir sistemi tutulumu (kitle ve parankimal ödem) tespit edildi. Bu nedenle hastaya yüksek doz metotreksat verildi ve 72 saat içinde hastanın nörolojik bulgularında kısmı iyileşme görüldü bir hafta sonra çekilen kontrol görüntülemesinde kitlede ve parankimal ödemde progresyon izlenmediği tespit edildi.

Sonuç: Yeni nesil ajanlara rağmen hastalığın progrese olması, tek doz metotreksat altında kısmi klinik yanıt alınması ve radyolojik olarak progresyon görülmemesi; gelişen yeni tedavilerin yanında geleneksek kemoterapik ajanların (bu olgudaki metotreksat gibi) hasta bazında tedavide göz önünde bulundurma gereğini görmüş olduk.

Anahtar kelimeler: Erdheim Chaster Hastalığı, Trametinib, Anakinra, Pegile-İnterferon, Metotreksat

Kaynaklar

1- https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23396641/

2- https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6455103/

Tanıda uzun kemiklerde bilateral tutulum

■ Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

TP-10 Referans Numarası: 415

NADİR BİR HASTALIK, PANSİTOPENİ İLE BAŞVURAN ERDHEİM CHASTER HASTALIĞI

Gülcan Erbaş[1], Şifa Şahin[2], Deniz Tuğcu[1], Hikmet Gülşah Tanyıldız[1], Serap Karaman[1], Zuhal Bayramoğlu[3], Serpil Salman[4], Ayşegül Ünüvar[1], Zeynep Karakaş[1]

[1]İ.ü. İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji-onkoloji Bilim Dalı
[2]Batman Eğitim Araştırma Hastanesi
[3]İ.ü. İstanbul Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı
[4]İ.ü. İstanbul Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı

Giriş: Erdheim-Chester hastalığı (ECH) sebebi bilinmeyen köpüksü histiyositlerin organ tutulumu ile karakterize, Langerhans hücresi dışı histiyositozun nadir görülen bir formudur. Nadir görülmesi ve spesifik olmayan klinik prezentasyonu, tanısının sıklıkla gecikmesine neden olur. ECH tanısı doku biyopsilerinde tipik olarak CD68 ve CD163 için pozitif, CD1a ve S100 için negatif histiyositleri içerir. Bu yazımızda pansitopeni, organomegali ve ateş ile başvuran ilginç bir ECH olgusunu sunmaktayız.

Olgu: Bir yaş, yedi aylık erkek hasta, iki aydır batında şişlik, hepatosplenomegali, pansitopeni ve bir haftadır olan ateş şikâyeti ile tarafımıza başvurdu. Laboratuar değerlendirmesinde; anemi, nötropeni ve trombositopenisi (Hb: 7.5mg/dl, HCT: % 22.1, MCV: 76,2 fl, RBC:2.9 x10^6, RDW: 18.9, Beyaz küre: 5.5 x10^6 , nötrofil: 930/mm3, lenfosit:4400/mm3, trombosit: 81.000/mm3) mevcuttu. Düzeltilmiş Retikülosit: % 0,7 saptandı. Biyokimyasal parametrelerinde, CRP, sedim yüksekliği ve hipoalbuminemisi (CRP: 74 mg/L, Sedim:68, albümin: 2.68 g/dl) mevcuttu. B12:293 pg/ml, Ferritin: 189 ng/ml, folat:13.6 ng/ml normal saptandı. Pansitopeni ayırıcı tanısına yönelik yapılan tetkiklerinde; viral seroloji tetkikleri negatif saptandı. Direk Coombs testi: negatif, DEB testi: negatif, PNH: negatif saptandı. Periferik yaymasında: anizositoz, ikili-üçlü trombosit kümeleri mevcuttu, atipi saptanmadı. Kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi; retikülin lif artışı, bir kısmı mikrovekizükler köpüksü sitoplazmalı, bir kısmının sitoplazmasında pas (+) granüller bulunan histiyosit toplulukları içeren hipersellüler kemik iliği olarak değerlendirildi. Depo hücresi saptanmadı. Batın USG hepatomegali ve splenomegali mevcuttu. Paag normal. HLH açısından izlemde ferritin, trigliserid, transaminaz yüksekliği ve fibrinojen düşüklüğü saptanmadı. Kan ve idrar kültüründe üreme saptanmadı. Brucella Wright testi, leishmenia serolojik değerlendirmesi negatif saptandı. TANDEM MS: normal

saptandı, tetkiklerde depo hastalığı düşünülmedi. ANA, Anti ds-Dna, ENA profili: negatif saptandı. Lupus Paneli: negatif Genetik Otoinflamatuar Panel: negatif olarak değerlendirildi. IG alt grupları, T lenfosit alt grupları, Double Negatif T: normal olarak değerlendirildi. Malabsorbsiyon tetkiklerinde patoloji saptanmadı. EKO: normal. Toraks BT'sinde kostalarda litik lezyon mevcuttu. Langerhans hücreli histiositoz (LCH) açısından hastadan Tüm vücut STIR MR ve hipofiz MR çekildi. Kalvaryumda, mandibulada, bilateral iliak kemik ve femur proksimal metadiafizer bölgede, proksimal humerus metafiz düzeyinde ve tibialarda, radius diafizinde litik lezyonlar ve hepatosplenomegalisi mevcuttu. Hipofiz MR normal olarak değerlendirildi. Diyabetus insipitus kliniği mevcut değildi. LCH tanısına yönelik hastadan femur biyopsisi yapıldı, immunohistokimyasal değerlendirmesinde; CD68, CD163 +, Faktör VIIa +, CD14, S100-, CD1a-, Langerin- saptandı. PET/CT değerlendirmesinde; tüm vücut stır MR destekler nitelikte iskelet sisteminde en belirgini kalvaryumda olmak üzere, sternum, kostalar, pelvik kemikte ve apendikuler iskelette her iki humerus, femur, tibia, her iki ayak kalkaneus, talus kemiklerinde litik lezyonlar ile karaciğer, dalak ve pankreasta FDG tutulumu dikkat çekmekteydi. Görüntülemelerde bilateral alt ekstremitelerin metafiz ve diyafizindeki simetrik tutulum ve femur biyopsisinde CD1a-, CD68+ saptanması ayırıcı tanıda Erdheim Chaster düşündürdü. Mandibulada mevcut lezyondan biyopsi tekrarlandı, Mandibula biyopsisinin immunohistokimyasal değerlendirmesinde BRAF (V600E) mutasyonu pozitif saptandı ve Erdheim Chaster tanısı ile izleme alındı. Anakinra altıncı günde kesildi. Cladribine 0,14 mg/kg/gün sc başlandı. BRAF inhibitörü Vemurafenib, MEK inhibitörü: Trametinib eklendi. Hastanın 2 kür cladribin sonu es transfüzyon ihtiyacı azaldı. Nötropenisi düzelme eğilime girdi. Hipoalbuminemisi düzeldi. Karaciğer ve dalak boyutlarında belirgin regresyon izlendi. Kalvaryumda, mandibula, femur, iliak kemikler, humerus ve tibiada litik lezyonlar benzer şekilde değerlendirildi.

Tartışma: Moleküler ve genetik son gelişmeler, ECH hastalarının periferik kan ve biyopsi materyallerinde MEK ve ERK sinyal iletimindeki yaygın neoplazmlar olduğu hipotezini desteklemektedir. LCH'nin aksine ECH, çocuklarda nadir görülüp çoğunlukla yaşlı erkekleri etkilemektedir (1,2). ECH % 8'inde kemik iliğini tutabilir; ECH ayrıca vakaların% 10'unda eşlik eden miyeloid neoplazmlarla ilişkili olabilir (3)**.** Daha çok erişkinlerde görülmekle birlikte bizim olgumuz pansitopeni ile prezente olması nedeni ile dikkat çekmektedir.Literatürde pankreas tutulumu ile prezente olan ECH vakası bildirilmektedir. Bizim olgumuzda da PET/CT değerlendirmesinde pankreas tutulumu dikkat çekmektedir (4).

Sonuç: Erdheim-Chester hastalığı, çocukluk çağında oldukça nadir görülen, sunumu heterojen ve multisistemik bir durumdur. Doğru tanı için klinik, histopatolojik ve radyolojik bulgular dikkate alınmalıdır

Anahtar kelimeler: Erdheim Chaster, pansitopeni, BRAF mutasyonu

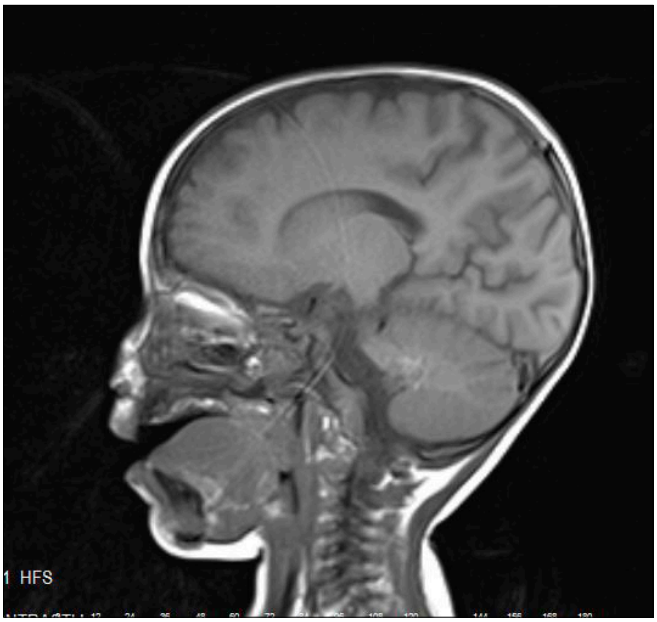
Kaynaklar

1) Goyal G, Heaney ML, Collin M, et al. Erdheim-Chester disease: consensus recommendations for evaluation, diagnosis, and treatment in the molecular era. Blood. 2020;135(22):1929-1945. doi:10.1182/blood.2019003507

2) Milne P, Bigley V, Bacon CM, Néel A, McGovern N, Bomken S, et al. Hematopoietic origin of Langerhans cell histiocytosis and Erdheim-Chester disease in adults. Blood 2017;130:167-75

3) oyal G, Ravindran A, Liu Y, et al. Bone marrow findings in Erdheim-Chester disease: increased prevalence of chronic myeloid neoplasms. Haematologica. 2020;105(2):e84-e86. Published 2020 Jan 31. doi:10.3324/haematol.2019.234187

4) Rafiee MJ, Taylor J, Hickeson M, Friedrich MG, Chetrit M. Pancreatic involvement in Erdheim-Chester disease: Rare presentation of a rare disease. Radiol Case Rep. 2023;18(5):1809-1820. Published 2023 Mar 4. doi:10.1016/j.radcr.2023.02.012

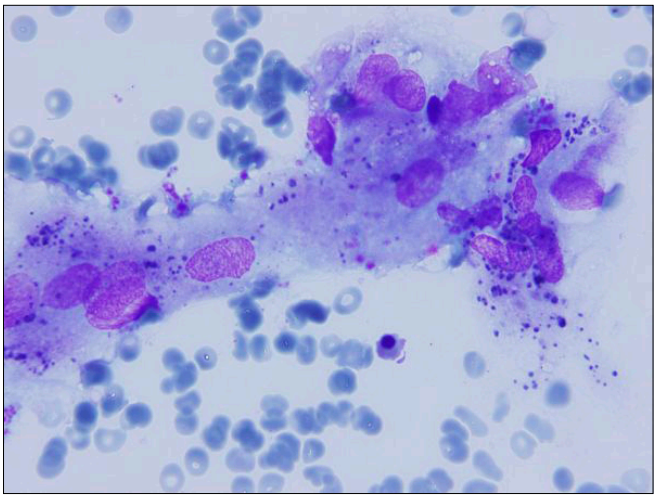


Şekil 2

Şekil 3

Şekil 2

Şekil 1



Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

TP-11 Referans Numarası: 252

HODGKİN DIŞI LENFOMA HASTALARINDA HEMOGLOBİN, ALBUMİN, LENFOSİT VE TROMBOSİT (HALP) SKORUNUN PROGNOSTİK ÖNEMİ

Fadimana Acar Güler[1], Osman Can Öztürk[1], Merve Kakçı[1], Ömer Şeker[1], Şerife Solmaz[2], Fatih Demirkan[1], Güner Hayri Özhan[1], Mehmet Ali Özcan[1], Bülent Ündar[1], İnci Alacacıoğlu[1]

[1]Dokuz Eylül Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı, İzmir
[2]Atatürk Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı,izmir

Hodgkin dışı lenfomalar (HDL) hematolojik maligniteler arasında en sık görülen kanser türüdür. Uluslararası Prognostik İndeks (IPI) ve varyantları, HDL'lerde prognoz değerlendiren skorlama sistemleridir.Yeni ve kolay uygulanan prognostik belirteçler bulmak, kişiye özgü risk belirlemede faydalı olacaktır.Çalışmamızda çeşitli kanser türlerinde çalışması yapılmış ve daha önce HDL tanısı olan hastalarda çalışması olmayan yeni bir immun beslenme belirteci olan HALP skorunun genel sağkalım (OS) ve olaysız sağkalımı (EFS) ve tedavi yanıtı üzerindeki etkisini araştırılmıştır.

Çalışmamızda 01/01/2015 – 01/12/2022 tarihleri arasında D.E.Ü.T.F. Hematoloji Bilim Dalı'nda takip edilen 356 HDL hastasının geriye dönük demografik, biyokimyasal, patolojik, radyolojik verileri incelendi. HALP skoru hemoglobin (g/L) × albumin (g/L) ×lenfosit (/L) / trombosit (/L) kullanılarak hesaplandı. Cut off değeri 15,5 olarak hesaplandı. HALP skoru 15,5'ten büyük olan hastalar düşük risk grubu olarak, 15,5'ten küçük olan hastalar yüksek risk grubu olarak belirlendi.

HALP skorunun EFS üzerine etkisi değerlendirildiğinde düşük risk grubundaki hastaların EFS'si yüksek risk grubundaki hastaların EFS' sinden istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha uzun bulundu (sırasıyla EFS=111,5±3,8 ay %95 GA 104,0-119,1 vs EFS=63,1±7,8 %95 GA 47,9-78,4 ve p<0,001) (Grafik 1).

HALP skorunun OS üzerine etkisi değerlendirildiğinde düşük risk grubundaki hastaların OS'si, yüksek risk grubundaki hastaların OS' isinden istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha uzun bulundu (sırasıyla OS=118,7±3,5 ay %95 GA 111,9-125,5 vs OS=76,8±7,4 %95 GA 62,3-91,3 ve p<0,001) (Grafik 2).

HALP skoruna göre yüksek riskli grupta yer alan hastaların progresyon/nüks oranı %51,6 iken, düşük risk gruptaki hastaların oranı %25,9 olarak saptandı (p<0,001).

HALP skoruna göre yüksek riskli grupta yer alan hastaların mortalite oranı %43,5 iken, düşük risk gruptaki hastaların mortalite oranı %22,1 olarak saptandı (p<0,001).

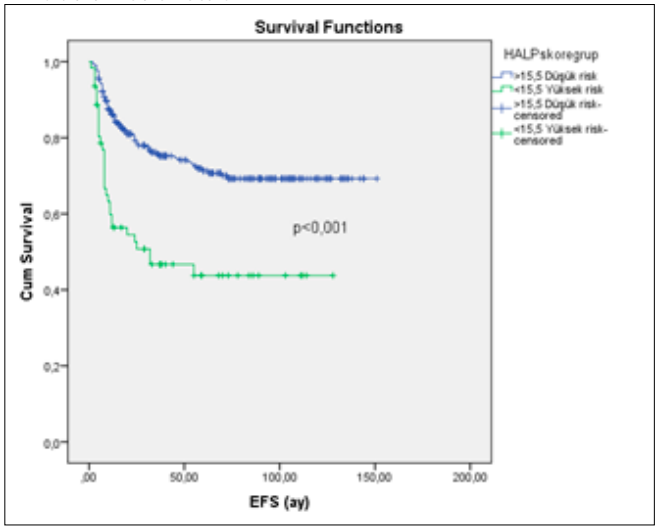
HDL'ın histolojik olarak alt tiplerine göre HALP skoru tekrar çalışıldı. Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma (DBBHL) alt grubunda cut off değeri 19,5 olarak hesaplandı. HALP skoru 19,5'ten büyük olan hastalar düşük risk grubu olarak, 19,5'ten küçük olan hastalar yüksek risk grubu olarak belirlendi. Yüksek riskli hastaların düşük riskli hastalara göre OS süreleri istatistiksel

olarak anlamlı bir şekilde kısa bulundu (OS=92,6±6,8 ay vs OS=125,5±4,8 ay ve p=0,015). Yüksek riskli hastaların düşük riskli hastalara göre EFS süreleri istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde kısa bulundu (EFS=81,8±7,4 ay vs EFS=122,5±5,1 ay ve p=0,002) Foliküler lenfoma grubunda HALP skorunun hem mortalite (p=0,345) hem de progresyon için (p=0,760) prediktif değeri gösterilememiştir. Bu durum foliküler lenfoma tanısı olan hasta sayımızın az olmasından veya bu grubun OS ve EFS'sinin zaten uzun olmasından kaynaklanıyor olabilir.

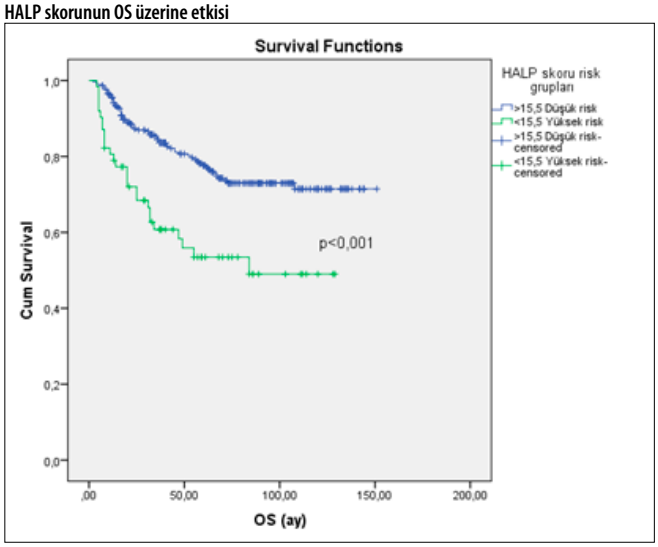
Sonuç olarak DBBHL alt grubu değerlendirildiğinde düşük HALP skoruna sahip hastalarda progresyon/nüks ve mortalite oranının daha yüksek olduğu, EFS ve OS süresinin ise daha kısa olduğu saptanmıştır.HALP skoru kolay uygulanabilen,tekrarlanabilen ve ucuz bir prognostik belirteç olup optimal eşik değeri belirleyebilmek ve günlük pratiğimizde de uygulayabilmek için çok merkezli, daha fazla hasta sayısı ile yapılmış çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Anahtar kelimeler: Hodgkin dışı lenfoma, HALP skoru, Diffüz büyük B hücreli lenfoma, prognoz

HALP skorunun EFS üzerine etkisi



HALP skorunun OS üzerine etkisi



Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

TP-12 Referans Numarası: 448

ERKEN EVRE KLASİK HODGKİN LENFOMA TANILI HASTALARIN GERİYE DÖNÜK İNCELENMESİ

Narmin Huseyinzada[1], Deniz Özmen[2], Tuğrul Elverdi[2], Ahmet Emre Eşkazan[2], Muhlis Cem Ar[2], Zafer Başlar[2], Ayşe Salihoğlu[2]

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

Amaç: Çalışmanın amacı erken evre klasik Hodgkin lenfoma (KHL) hastalarında geriye dönük yaş, cinsiyet, prognostik faktörler, laboratuvar ve klinik özellikler, histopatolojik farklılıklar, tedaviye yanıt, tedavi ile ilişkili komplikasyonların değerlendirilmesi; RT'nin sağkalıma etkisi, farklı kılavuzlara göre gruplara ayrılmış *favorable* ve *unfavorable* erken evre hastalarda kombine tedavi ile sadece kemoterapi alan hastalar arasında progresyonsuz ve genel sağkalım arasındaki farklılıkların değerlendirilmesidir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya 2005-2022 yılları arasında başvuran 199'u KHL, 14'ü nodüler lenfosit predominant (NLPHL) toplamda 213 erken evre KHL tanılı hasta dahil edilmiş ve bu hastalar geriye dönük olarak değerlendirilmiştir (Şekil 1). Çalışmanın tamamında KHL ile NLPHL ayrı olarak ele alınmıştır. Veriler hasta dosyalarından, elektronik hasta sisteminden ve hastaların telefon ile aranması ile elde edilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen KHL hastalarının %50,8'i (n=101) erkek hastalar olup ortanca takip süresi 97 ay idi. Alman Hodgkin Çalışma Grubu (GHSG) sınıflamasına göre *favorable* grupta ortanca yaş 39, *unfavorable* grupta ise 29 idi. En sık nodüler sklerozan tip (100 hasta (%50,3)) görülmüş olup, yaş arttıkça mikst sellüler tip daha yaygın görülmüştür (p<0,001). Otuz bir olgu evre IA, 1 olgu evre IB, 104 olgu evre IIA, 63 olgu evre IIB olarak değerlendirilmiştir. Alman Hodgkin Çalışma Grubu (GHSG) sınıflamasına göre 74 hasta *favorable*, 123 hasta *unfavorable* grupta idi. *Favorable* grupta 50 hasta, *unfavorable* grupta ise 44 hasta RT aldı. *Favorable* grupta 24 hasta, *unfavorable* grupta ise 75 hasta RT almadı (Tablo 1). RT uygulanan hastalarda görülen yan etkiler Tablo 2'de özetlenmiştir.

Sonuç: EORTC'ye göre *favorable* ve *unfavorable* olgular arasında *favorable* olgularda OS anlamlı yüksek , NCCN'ye göre *favorable* ve *unfavorable* grup arasında PFS anlamlıyken, diğer gruplarda fark saptanmamıştır (sırasıyla p=0,046, p=0,044). EBV negatif ve yaş <50 olgularda OS daha uzun saptanmıştır (Şekil 2,3,4 ve 5). RT'nin sağkalıma etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmamış ancak *unfavorable* grupta RT alan hastaların daha iyi bir OS'ye sahip oldukları görülmüştür (Şekil 6). Yeni tedavi ajanlarının ileri evre ve nüks hastalıkta başarı oranı yüksek olmasına rağmen ABVD+RT erken evre KHL'de hala etkinliğini korumaktadır.

Anahtar kelimeler: Erken evre klasik Hodgin lenfoma, radyoterapi, sağkalım

Kaynaklar

1. Shah BA, Oh C, Wu SP, Karp JM, Grossbard M, Gerber NK. Radiation Dose Reduction in Early-Stage Hodgkin Lymphoma. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2020;20(12):820-9.
2. Ansell SM. Hodgkin lymphoma: 2023 update on diagnosis, risk-stratification, and management. Am J Hematol. 2022;97(11):1478-88.
3. Blank O, von Tresckow B, Monsef I, Specht L, Engert A, Skoetz N. Chemotherapy alone versus chemotherapy plus radiotherapy for adults with early stage Hodgkin lymphoma. Cochrane Database Syst Rev. 2017;4(4): Cd007110.
4. Fuchs M, Goergen H, Kobe C, Kuhnert G, Lohri A, Greil R, et al. Positron Emission Tomography-Guided Treatment in Early-Stage Favorable Hodgkin Lymphoma: Final Results of the International, Randomized Phase III HD16 Trial by the German Hodgkin Study Group. J Clin Oncol. 2019;37(31):2835-45.
5. Al-Juhaishi T, Ahmed S. Management of limited-stage Hodgkin lymphoma. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2023;2023(1):500-9.

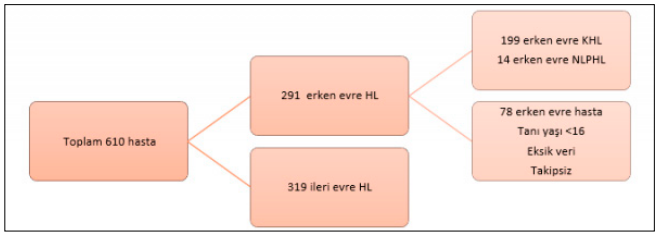
Tablo 1. Erken evre KHL olgularına dair veriler

Yazar	Hasta sayısı	Ortanca tanı yaşı	E/K	Evre	Favorable/ Unfavorable	Tedavi	OS	PFS	Ortanca takip süresi
İÜC. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi verileri (2023)	199	32	%50,2/ %49,8	IA:31 IB:1 IIA:10 4 IIB:63	GHSG favorable/ unfavorable(n) :74/123 EORTC favorable/ unfavorable (n):70/127 NCCN favorable/ unfavorable (n):90/107 NCIC favorable/ Unfavorable (n):48/149	a) 2 kurs ABVD 2-4 kurs ABVD 4 kurs ABVD 4-6 kurs ABVD 8 kurs ABVD BV+AVD b) 2 kurs ABVD + RT 2-4 kurs ABVD + RT 4 kurs ABVD + RT 4-6 kurs ABVD + RT 8 kurs ABVD + RT BV+AVD + RT Tek başına RT	Tüm vakalar: %94,2 GHSG favorable/ unfavorable:%96/%93 P=0,505 EORTC favorable/ unfavorable: %99/%91 **P=0,044** NCCN favorable/ unfavorable: %98/%91 P=0,087 NCIC favorable/ Unfavorable:%100/%92 P=0,058 GHSG favorable tek başına KT: %100 GHSG favorable KMT: %94 P=0,412 GHSG unfavorable tek başına KT: %91 GHSG unfavorable KMT: %98 P=0,086	Tüm vakalar: %86,4 GHSG favorable/ unfavorable:%89/%85 P=0,369 GHSG favorable tek başına KT: %83 GHSG favorable KMT: %92 P=0,152 GHSG unfavorable tek başına KT: %88 GHSG unfavorable KMT: %84 P=0,662 EORTC favorable/ unfavorable: %91/%84 P=0,154 NCCN favorable/ unfavorable: %92/%81 P=0,046 NCIC favorable/ Unfavorable: %91,7//%85,4 P=0,058	97 ay

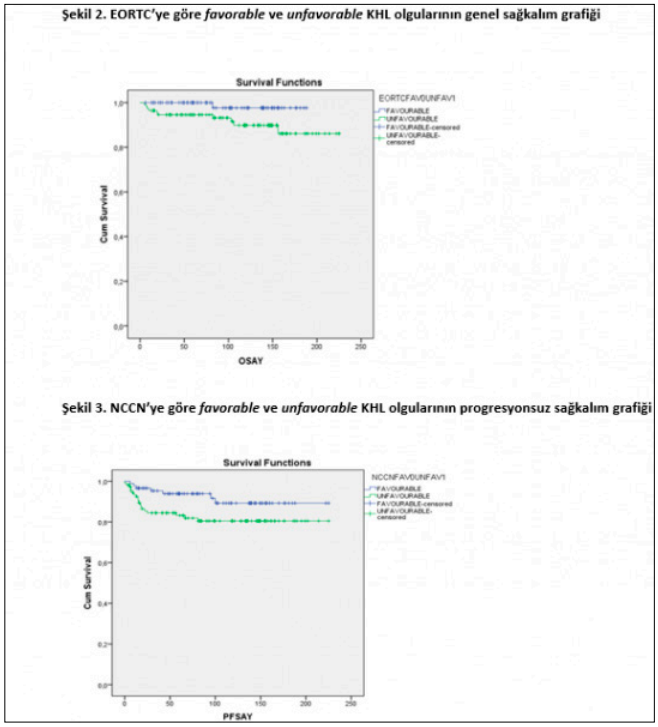
PFS: Progression free survival, EFS: Event free survival, DFS: Disease free survival, OS: Overall survival, EFRT: Extended field radiotherapy, IFRT: Involved field radiotherapy,RT:Radyoterapi, KMT:Kombine modalite tedavi,EBVP: Epirubisin,bleomisin,vinblastin,prednizolon

Tablo 2. RT ile ilişkili komplikasyonlar

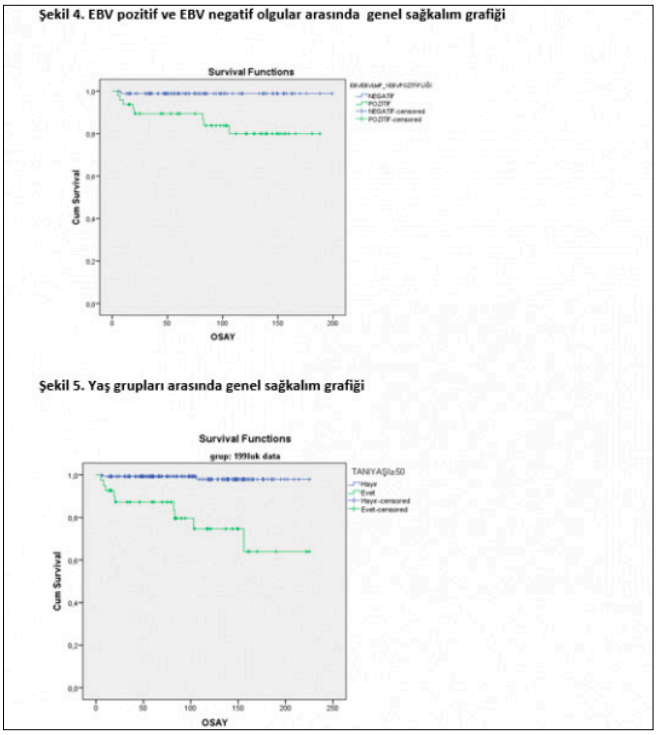
RT ile ilişkili komplikasyonlar		Hasta sayısı, n	RT dozu	RT bölgesi
İkinci primer malignite gelişimi n=3	AML M3	1	Bilinmeyen doz	Servikal
	Medüller tiroid kanseri	1	Bilinmeyen doz	Servikal
	Meme kanseri	1	30,6 Gy	Mediasten
Tedavi sonrası hipotiroidi		8	31-35 Gy 36 GY	Servikal Mediasten
Tedavi sonrası hipertansiyon		7	31-35 Gy	Servikal Mediasten
Tedavi sonrası koroner arter hastalığı		3	36 Gy	Servikal, İnfradiyagrafmatik alan



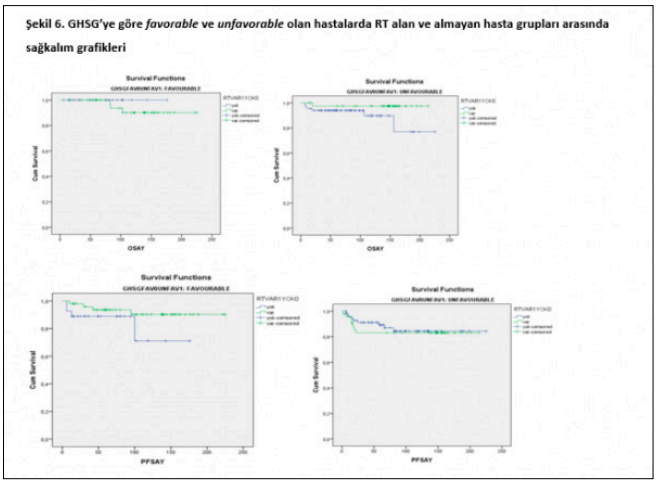
Şekil 1. Çalışmaya dahil edilen hastalar



Şekil 2. EORTC'ye göre favorable ve unfavorable KHL olgularının genel sağkalım grafiği ve **Şekil 3.** NCCN'ye göre favorable ve unfavorable KHL olgularının progresyonsuz sağkalım grafiği



Şekil 4. EBV pozitif ve EBV negatif olgular arasında genel sağkalım grafiği ve **Şekil 5.** Yaş grupları arasında genel sağkalım grafiği



Şekil 6. GHSG'ye göre favorable ve unfavorable olan hastalarda RT alan ve almayan hasta grupları arasında sağkalım grafikleri

Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

TP-13 Referans Numarası: 408

RELAPS REFRAKTER HODGKİN LENFOMADA GDP KURTARMA TEDAVİSİNE BRENTUKSİMAB VEDOTİN EKLENMESİNİN SONUÇLAR ÜZERİNE ETKİSİ

Selin Merih Urlu[1], Uğur Şahin[1], Ayla Gökmen[2], Ekin Kırcalı[1], Mevlüde Kurdal Okçu[1], Ülkü Ozan[2], Işınsu Kuzu[3], Önder Arslan[3], Muhit Özcan[3]

[1]*Medicana International Ankara Hastanesi*
[2]*Medicana Bursa Hastanesi*
[3]*Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi*

Giriş: Relaps/Refrakter HL fit hastalarda güncel yaklaşım kurtarma tedavisi ardından otolog kök hücre naklidir. Ancak optimal kurtarma tedavisine ilişkilin bilgiler prospektif, randomize kontrollü çalışmaların eksikliği nedeniyle tartışmalıdır. İdeal kurtarma tedavisi kabul edilebilir hematolojik ve non hematolojik toksisite ile yeterli hastalık kontrolü sağlamalı ve kök hücre mobilizasyonunu negatif etkilememelidir. Bu retrospektif çalışmanın amacı, R/R Hodgkin lenfomada otolog kök hücre nakli

öncesinde kurtarma tedavisi olarak GDP'ye brentuksimab vedotin (Bv) eklenmesinin etkinliğini, güvenliğini ve kök hücre mobilizasyon başarısını değerlendirmektir.

Hastalar ve Metod: Medicana International Ankara ve Bursa Hastanelerinde Ocak 2019 ile Ağustos 2024 tarihleri arasında otolog kök hücre nakli öncesi kurtarma ve mobilizasyon tedavisi olarak Brentuksimab vedotin + GDP (Br-GDP) ile tedavi edilen, histolojik olarak doğrulanmış CD30+ R/R HL'lı >18 yaş ve üzeri 20 hastanın verilerini retrospektif olarak inceledik. Çalışmanın primer sonlanım noktası 2 döngü Br-GDP sonrası yanıt oranları (CR ve ORR), sekonder sonlanım noktaları kök hücre mobilizasyon yeterliliği, toksisitesi, progresyonsuz sağkalım ve toplam sağkalım idi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 20 hastanın ortalama yaşı 34 idi (20-68). Hastaların %70'i tanı anında ileri evre, %40'i primer refrakter ve %35'i erken nüks (<12 ay) ile çoğunluğunu yüksek riskli hastalar oluşturmaktaydı. 20 hastaya hastane yatış gerektirmeden günübirlik tedavi ünitesinde ortalama 2 döngü (1-3) ile en az 1 döngü Br-GDP kombinasyon kemoterapisi verildi. Pet-CT ile yapılan yanıt değerlendirmesinde %90'ında (%70 komplet metabolik yanıt, %20 Parsiyel yanıt) olmak üzere genel yanıt elde edildi; 2 hastada yanıt elde edilemedi. Tedavi ile 4 hastada grade 3-4 nötropeni ve trombositopeni, 2 hastada febril nötropeni, 2 hastada geri dönüşümlü renal toksisite ile tedavi tolere edilebilir izlendi. Periferik nöropati izlenmedi. Tüm hastalarda ortanca 9,95 (3,49-19,40) x10^6 CD34/kg periferik kök hücre mobilize edildi, %95'inde tek aferezde toplandı. Tüm hastalara ortalama 2 döngü sonrası otolog kök hücre nakli yapıldı. 61.9 aylık takip süresinde 60.ay Toplam sağkalım (OS) %90 (%95CI 1.72-76.3), 36.ay Progresyonsuz Sağkalım (PFS) %54 (%95 CI 18.72-89.23) olarak saptandı. 17 hasta halen komplet metabolik yanıt ile takip edilmektedir.

Sonuçlar: Geçtiğimiz on yılda, R/R klasik HL yönetimi, yanıt oranları ve genel sağkalım üzerinde belirgin etkileri ile üç yeni ilacın (brentuksimab vedotin, nivolumab ve pembrolizumab) onaylanmasının ardından önemli ölçüde gelişti. Standart kurtarma tedavileri ICE, DHAP, ESHAP gibi kombinasyon kemoterapileri olup PET öncesi dönemde %67-88 arasında değişen genel yanıt oranlarına sahiptir. Merkezimizde Mart 2013-Şubat 2021 tarihleri arasında relaps/refrakter HL'lı otolog kök hücre nakli öncesi GDP kurtarma tedavisi verilen toplam 44 hastada %82 ORR elde edilmiş olup bu tedaviye Brentuksimab eklenmesinin sonuçlarını değerlendirdik. Son yıllarda birçok çalışmada ilk sıra kurtarma tedavisi olarak BV ile kemoterapi kombinasyonu sonuçları araştırılmaktadır (Bv+gemsitabin, Bv+bendamustin, BV+DHAP..). Ancak kurtarma tedavilerin prospektif, randomize kontrollü çalışmalarına ihtiyaç duyulsa da Br-GDP tedavisinin yüksek yanıt oranları ile etkinliği, COVID pandemisinde hasta kaybı olmadan, tolere edilebilir toksisite ve transfüzyon ihtiyacı gerekmesizin ayaktan kolay uygulanabilirliği ve yeterli kök hücre mobilizasyonu ile etkili görünmektedir.

Anahtar kelimeler: Relaps/Refrakter Hodgkin Lenfoma, Kurtarma Tedavisi, Brentuksimab

Kaynaklar

1. Randall, M. P., & Spinner, M. A. (2023). Optimizing treatment for relapsed/refractory classic hodgkin lymphoma in the era of immunotherapy. Cancers, 15(18), 4509.
2. Takiar, R., & Karimi, Y. (2022). Novel Salvage Therapy Options for Initial Treatment of Relapsed/Refractory Classical Hodgkin's Lymphoma: So Many Options, How to Choose?. Cancers, 14(14), 3526.
3. Myers, R. M., Hill, B. T., Shaw, B. E., Kim, S., Millard, H. R., Battiwalla, M., ... & Satwani, P. (2018). Long-term outcomes among 2-year survivors of autologous hematopoietic cell transplantation for Hodgkin and diffuse large b-cell lymphoma. Cancer, 124(4), 816-825.
4. Garcia-Sanz R, Sureda A, de la Cruz F, et al. Brentuximab vedotin and ESHAP is highly effective as second-line therapy for Hodgkin lymphoma patients (long-term results of a trial by the Spanish GELTAMO Group). Ann Oncol. 2019;30(4):612-620.
5. LaCasce AS, Bociek RG, Sawas A, et al. Brentuximab vedotin plus bendamustine: a highly active first salvage regimen for relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. Blood. 2018;132(1):40-48.
6. Moskowitz AJ, Schoder H, Yahalom J et al. PET-adapted sequential salvage therapy with brentuximab vedotin followed by augmented ifosamide, carboplatin, and etoposide for patients with relapsed and refractory Hodgkin's lymphoma: a non-randomised, open-label, singlecentre, phase 2 study. Lancet Oncol 2015; 16(3): 284–292.
7. Gokmen, A., Sahin, U., Soydan, E., Gokgoz, Z., Okcu, M. K., Ozan, U., ... & Ozcan, M. (2022). Gemcitabine, Cisplatin, and Dexamethasone as a Salvage and Mobilization Chemotherapy Before Autologous Stem Cell Transplantation is Effective and Safe Outpatient Regimen in Relapsed and Refractory Hodgkin Lymphoma Patients. Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia, 22(10), e885-e892.

Tablo 1. Hasta Özellikleri

Yaş, ortanca (aralık), y	34 (20-68)		
Cinsiyet	Erkek,n(%)	16	80,0
	Kadın,n(%)	4	20,0
Tanı anındaki hastalık evresi, n (%)	Erken (I-II)	6	30,0
	İleri (III-IV)	14	70,0
İlk sıra tedaviye yanıt,n(%)	Relaps	12	60,0
	Primer Reftakter	8	40,0
Bulky hastalık,n(%)		2	10,0
Ekstranodal tutulum,n(%)		5	25,0
Otolog kök hücre nakli öncesi hastalık durumu ,n(%)	Parsiyel metabolik yanıt	4	20,0
	Komplet metabolik yanıt 1	4	20,0
	Komplet metabolik yanıt 2	10	50,0
	Stabil hastalık/Progresif	2	10,0
Toksisite,n(%)	Grade 3-4 nötropeni	4	20
	Grade 3-4 Trombositopeni	4	20
	Renal toksisite	2	10
	Periferal nöropati	0	0
	Febril nötropeni	2	10
	Transfüzyon ihtiyacı	2	10
Aferez günü CD34 sayısı,medyan(min-max)			126 (30-300)
Aferez sayısı	1	19	95,0
	2	1	5,0
Toplanan hücre miktarı, medyan(min-max)			9,95 (3,49-19,40)
Döngü sayısı,n(%)	1	2	10
	2	17	85
	3	1	5
Hazırlama Rejimi	LEAM	16	80
	LEAC	4	20
Nötrofil engraftman günü,medyan(min-max)			10(8-12)
Trombosit engraftman günü,medyan(min-max)			11(8-18)
Brentuksimab konsolidasyonu		6	30
Checkpoint inhibitör, Klinik çalışmalar etc.		7	35
Allojeneik kök hücre transplantı		1	5

Hematolojik Malignitelerde Sitogenetik ve Moleküler Biyoloji / İmmunofenotipleme

TP-14 **Referans Numarası: 261**

HODGKİN LENFOMA OLGULARINDA KEMİK İLİĞİ AKIŞ SİTOMETRİ ANALİZİ TANIDA VE TAKİPTE NE KADAR YARARLI OLABİLİR?

Buğse Güleç Zengin[1], Ceren Uç[2], Deniz Özmen İbiş[1], Fazıl Burak Dilek[1], Günel Musayeva[1], Melis Dila Özer Çerme[1], Fatma Eda Nuhoğlu Kantarcı[1], Damla Ortaboz[1], Tuba Özkan Tekin[1], Tuğrul Elverdi[1], Ayşe Salihoğlu[1], Ahmet Emre Eşkazan[1], Muhlis Cem Ar[1], Zafer Başlar[1]

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

Giriş ve Amaç: Akış sitometri analizi, özellikle akut lösemiler ve kronik lenfoproliferatif hastalıklar başta olmak üzere hematolojik kanserlerin tanısında yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir. Hodgkin dışı lenfomalarda, kemik iliği tutulumunun gösterilmesinde yararlı olmaktadır. Hodgkin lenfoma (HL) ise malign Reed-Stenberg hücrelerinin etrafında mikroçevrenin/inflamatuar komponentin daha baskın olduğu kendine özgü patolojik özelliklere sahip bir lenfoma türüdür, kemik iliğinde hastalık tutulumunun saptanmasında akış sitometri analizi diğer lenfoma türleri kadar yardımcı

olamamaktadır. Bu nedenle HL tanısında Hodgkin dışı lenfomanın aksine akış sitometri incelemesi rutin olarak kullanılan bir tetkik değildir.

Kemik iliğindeki B-lenfosit prekürsörleri olan hematogonların, kendilerine ait immunofenotipik özelliklere sahip olmaları nedeniyle, en küçük miktarda iken bile saptanmaları mümkündür. Hücreselliğin azalması ile beraber yaşla birlikte ilikteki oranları azalır ancak neoplastik olan veya olmayan birçok nedenden dolayı arttıkları bilinmektedir.

Çalışmamızın amacı; kemik iliği tutulumu olan veya olmayan HL olgularında, tanı sırasında yapılan kemik iliği akış sitometri analizinde hematogon varlığı/yokluğu, hücreler içindeki oranı ve kemik iliğindeki CD3, CD4, CD8 ve CD16 ekspresyonlarının hastalık parametreleri ve gidişatı ile ilişkisinin araştırılmasıdır.

Gereç ve Yöntem: Polikliniğimizde HL tanısı ile takip edilen ve tanıda ve/veya relapsta kemik iliği aspirasyonundan akış sitometrik inceleme yapılan hastalar retrospektif olarak incelendi. Verilerin toplanmasında Hematoloji Bilim Dalı hasta dosya arşivi, üniversitenin elektronik sistemi olan İshop ve hemostaz laboratuvarı sisteminde kayıtlı akış sitometri raporları kullanıldı.

Bulgular: Çalışmaya 49 hasta dahil edildi. Hastaların 34'ü (%69,3) erkek, ortanca yaş 35 idi. 13 (%26,5) hasta ileri evrede (evre 3-4) tanı almıştı ve histolojik olarak en sık nodüler sklerozan (%55,1) alt tipi gözlendi. Başlangıç tanı sırasında 33 (%67,3) hastanın B semptomu, 10 (%20,4) hastanın dalak tutulumu, 8 (%16,3) hastanın Bulky hastalığı, 7 (%14,2) hastanın ekstranodal tutulumu, 3 (%6,1) hastanın kemik iliği tutulumu mevcuttu.

2002-2022 yılları arasında tanı alan hastaların takip süresi minimum 5, maksimum 264 ay olup ortalama 94,6 ay idi. 16 (%32,6) hastanın ilk basamak tedavi ile remisyona girdiği ve relaps gelişmediği gözlendi. 1 hastanın ilk basamak tedavi sonrası ölüm sebebiyle hastalık yanıtı ve takip bilgilerine ulaşılamadı. 1 hastanın ara değerlendirme sonrası refrakter olup 2. basamak tedavinin ölüm sebebiyle tamamlanamadığı, 1 hastanın ise 2. basamak tedavi sonrası refrakter olup 3.basamak tedavi ile stabil hastalık olarak takip edildiği görüldü. 30 (%61,2) hasta relaps/refrakter olup bu hastalara otolog kök hücre nakli; 4 (%8,1) hastaya otolog kök hücre nakli sonrası allojeneik kök hücre nakli uygulandığı görüldü. Relaps/refrakter olan 32 (%65,3) hastadan 1'inin tanı anında, 2'sinin hem tanı anında hem ilk relapsta kemik iliği tutulumu mevcuttu. Sağkalım verilerine ulaşılabilen 44 hastadan 5'inin (%11,3) takibi ölümle sonuçlandı.

Tartışma ve Sonuç: HL'de tanı sırasında yapılan kemik iliği akış sitometri analizinin verileri hastalık gidişatını belirlemeye yardımcı olabilir. Bu alanda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Hodgkin lenfoma, akış sitometri, hematogon

Kaynaklar

1. McKenna RW, Washington LT, Aquino DB, Picker LJ, Kroft SH. Immunophenotypic analysis of hematogones (B-lymphocyte precursors) in 662 consecutive bone marrow specimens by 4-color flow cytometry. Blood. 2001 Oct 15;98(8):2498-507. doi: 10.1182/blood.v98.8.2498. PMID: 11588048.
2. Santiago V, Lazaryan A, McClune B, McKenna RW, Courville EL. Quantification of marrow hematogones following autologous stem cell transplant in adult patients with plasma cell myeloma or diffuse large B-cell lymphoma and correlation with outcome. Leuk Lymphoma. 2018 Apr;59(4):958-966. Epub 2017 Jul 21. PMID: 28728454; PMCID: PMC5776059.
3. Grewal RK, Chetty M, Abayomi EA, Tomuleasa C, Fromm JR. Use of flow cytometry in the phenotypic diagnosis of hodgkin's lymphoma. Cytometry B Clin Cytom. 2019 Mar;96(2):116-127. doi: 10.1002/cyto.b.21724. Epub 2018 Oct 22. PMID: 30350336.

Deneysel Hematoloji / Gen Tedavisi / Rejeneratif Tıp / Hücresel Tedaviler

TP-15 Referans Numarası: 303

HODGKİN LENFOMAYA KALITSAL YATKINLIK OLUŞTURAN YENİ BİR GEN: PREGNAN X RESEPTÖRÜ (PXR)

Tuğçe Sudutan[1, 2], Khusan Khodzhaev[1, 2], Yücel Erbilgin[2], Merve Sarıtaş[3], Gülçin Yeğen[4], Ceyhun Bozkurt[5], Müge Sayitoğlu[2], Rejin Kebudi[6]

[1]İstanbul Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, Türkiye
[2]İstanbul Üniversitesi, Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, Genetik Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
[3]Abdullah Gül Üniversitesi, Yaşam Ve Doğa Bilimleri Fakültesi, Moleküler Biyoloji Ve Genetik Bölümü, Kayseri, Türkiye
[4]İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
[5]İstinye Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji-onkoloji Bölümü
[6]İstanbul Üniversitesi, Onkoloji Enstitüsü, Pediatrik Hematoloji-onkoloji Bölümü, İstanbul, Türkiye

Genel Bilgi ve Amaç: Hodgkin lenfoma (HL), gençlerde ve genç erişkinlerde en sık görülen nadir bir kanser olup, spordik ve kalıtsal formlarından sorumlu patojenik mekanizmalar halen net olarak anlaşılmamıştır. HL'ya kalıtsal yatkınlık varyantlarının tanımlanması sadece hastalığın etiyolojisini, prognozunu ve tedavi yanıtını anlamak için değil, aileden kalıtılan risklerin öngörülmesi, riskli bireylerin tanımlanması ve erken takibi bakımından önemlidir. Bu çalışmada, akraba evliliği olan ve HL'li iki kardeşin bulunduğu bir ailede, tüm genom ekzom (TED) ile HL'ya kalıtsal yatkınlıktan sorumlu olduğu düşünülen yeni bir aday gen tanımlanmıştır.

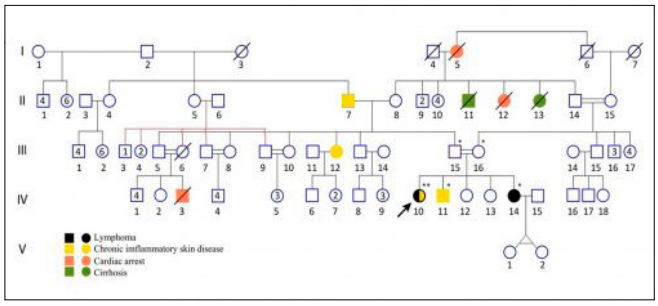
Yöntem: Aile bireylerinin (n=5) periferik kanlarından DNA ve RNA izole edilmiştir. Tanı yaşı 10 olan indeks olguda TED analizi gerçekleştirilmiştir. MAF>0.01 varyantlar in siliko tahmin araçları, evrimsel korunmuşluk vb filtreler ile önceliklendirilmiştir. Sanger dizileme ile aday varyantın doğrulaması ve segregasyon analizinin ardından, qRT-PZR ile gen anlatımı ve immünofloresan işaretleme ile hücre lokalizasyonu ile değerlendirilmiştir.

Bulgular: HL indeks olgumuzun birinci derece yakınlarında 45 yaş altı lenfoma öyküsü bulunmaktadır (Şekil 1A). TED analizinde homozigot *NR1I2 (PXR)* NM_003889.3: c.811G>A, p.D271N değişimi tespit edilmiştir (Şekil 1B) ve varyasyonun indeks olgu ve lenfoma öyküsü olan kız kardeşte homozigot, anne, baba ve lenfoma öyküsü olmayan kardeşte ise heterozigot kalıtıldığı bulunmuştur. Gen anlatım çalışmalarında ailedeki sağlıklı, heterozigot ve homozigot mutant örneklerin yanısıra, *PXR* mutasyonu taşımayan HL olguları da kullanılmıştır. $PXR^{D271N/D271N}$ HL (homozigot mutant) örneklerde diğer gruplarla karşılaştırıldığında gen anlatımlarının anlamlı olarak arttığı görülmüştür (($p < 0.0001$). Hastanın tanı zamanı parafin blok kesitlerinin immünofloresan işaretlemesinde, özellikle Reed-Sternberg hücrelerinde (HRS) protein düzeyinde artmış PXR anlatımı görülmektedir. Homozigot mutasyon taşıyan ($PXR^{D271N/D271N}$) HRS hücrelerinde PXR anlatımının hücre çekirdeğinde arttığı tespit edilmiştir (Şekil 2). Saptadığımız gen varyasyonunun NFKB yolağı, TNFAlfa ve apoptoz üzerine etkilerini görmek için primer hasta örneklerinde (*NFKB, IKK, TNFA, TP53, FAS, BCL2*) gen anlatımları incelenmiştir ve homozigot *PXR* varyantına sahip olgularda NFkB ile ilişkili genlerin anlatımlarının arttığı ve apoptoz ile ilişkili genlerin ise azaldığı göstermiştir (Şekil 3).

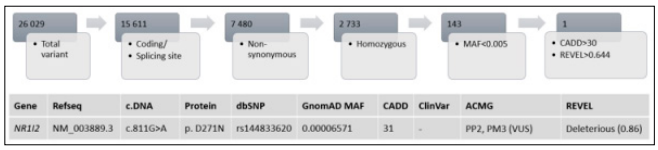
Sonuç: HL olgularının bulunduğu ailede, kalıtsal yatkınlık ile ilişkili olduğunu düşündüğümüz ve daha önce SXR/PXR hayvan modelinde lenfomaya yatkınlıktan sorumlu olduğu gösterilen homozigot gen varyantı tanımlandı. Bulgularımız bozulmuş *PXR* anlatımının HRS hücrelerinde apoptoz, hücre proliferasyonu ve inflamasyon ile ilişkili yolaklarda değişikliğe yola açarak HL'ya yatkınlık yaratabileceğini düşündürmektedir. PXR'nin HL patogenezindeki etkilerinin kesin mekanizmalarını açıklamak için daha fazla fonksiyonel çalışmaya ihtiyaç vardır.

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi (Proje No: TDK-2022-38816,TDK-2020-37127, TSA-2023-39470) ve Sanayi ve Teknoloji Bakanlığı,İstanbul Kalkınma ajansı (ISTKA) (Proje No: TR10/22/TNH/0001) tarafından desteklenmiştir.

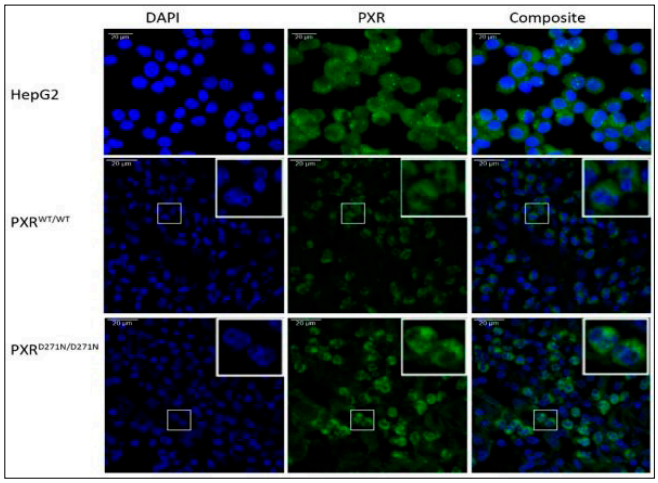
Anahtar kelimeler: Lenfoma, PXR, germ hattı yatkınlık, HRS hücresi, NFKB



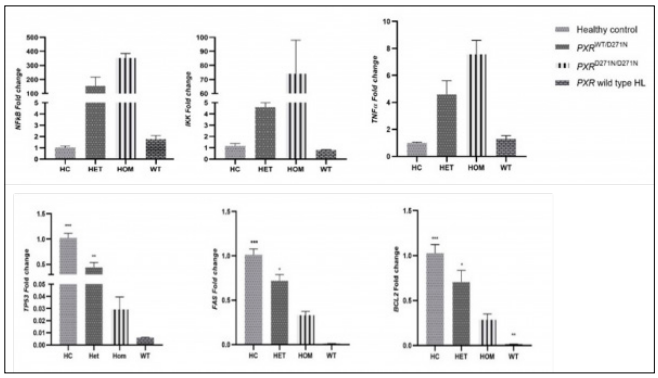
Şekil 1A: Aile ağacı



Şekil 1B: Tüm ekzom analiz algoritması



Şekil 2. Homozigot mutant, vahşi tip ve kontrol HepG2 hücrelerinde PXR geni immünfluoresan işaretleme ile protein anlatımı ve lokalizasyonu. Çekirdek için PXR (yeşil) ve DAPI (mavi) temsil etmektedir. Konfokal görüntülemede, beyaz kareler, Hodgkin and Reed-Sternberg (HRS) hücrelerindeki PXR ifadesinin temsili görüntülerine yakınlaştırılmıştır. Tüm görüntüler 40x büyütmede elde edilmiştir. HepG2 hücre hattı, PXR anlatımı için pozitif kontrol olarak kullanılmıştır.



Şekil 3: NFKB yolağı, TNFAlfa ve apoptoz ilişkili genlerin anlatımları. PXRD271N/D271N homozigot mutant olgular, PXR vahşi tip HL hastaları, PXRWT/D271N heterozgot taşıyıcıları ve sağlıklı kontrollerde PXR gen anlatım seviyeleri. Normalizasyon için ACTB geni kullanıldı. Ortalama ± s.e.m. yinelenen ölçümlerin sayısı gösterilmektedir. p değeri anlamlılığı: **** - ≤0,0001 ve *** - ≤0,001

■ Hematolojik Malignitelerde Sitogenetik ve Moleküler Biyoloji / İmmunofenotipleme

TP-16 Referans Numarası: 276

DİFFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMA HASTALARINDA FOLİKÜLER SİTOTOKSİK T HÜCRE FONKSİYONLARI

Fatih Akboğa[1,2], Melis İrem Kuyaş[1,2], Fehmi Hindilerden[3], İpek Yönal Hindilerden[4], Emine Gültürk[3], Yücel Erbilgin[5], Müge Sayitoğlu[5], Meliha Nalçacı[4], Günnur Deniz[2], Metin Yusuf Gelmez[2]

[1]İstanbul Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, Türkiye
[2]İstanbul Üniversitesi, Aziz Sancar Deneysel Tıp Ve Araştırma Enstitüsü, İmmünoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
[3]Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Dr. Sadi Konuk Suam Hematoloji Bölümü, İstanbul, Türkiye
[4]İstanbul Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
[5]İstanbul Üniversitesi, Aziz Sancar Deneysel Tıp Ve Araştırma Enstitüsü, Genetik Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Giriş: Diffüz büyük B hücreli lenfoma (DBBHL), non-Hodgkin lenfoma türlerinden biridir ve erişkinlerde en yaygın görülen B hücreli lenfoma formudur. DBBHL gerek morfolojik gerekse klinik davranış biçimi açısından heterojen bir hastalıktır. Güncel çalışmalarda, $CD8^+$ T hücrelerinin CXCR5 eksprese eden, foliküler sitotoksik $CD8^+$ T (T_{FC}) hücreler olarak adlandırılan yeni bir alt grubu saptanmıştır. T_{FC}hücreleri $CD8^+$ T hücrelerine benzer şekilde enfekte veya tümör hücrelerini lize ederler. Bu çalışmada DBBHL hastalarında T_{FC}hücrelerinin sıklığı, fonksiyonları ve tedavinin T_{FC} hücreleri üzerindeki etkileri incelenmiştir.

Method: On DBBHL hastası ve 16 sağlıklı kontrolün periferik kanlarından ficoll yöntemiyle periferik kan mononükleer hücreleri (PKMH) izole edildi. Hücreler, PMA/İonomycin ile 5 saat uyarıldı, kültüre son 3 saatinde Brefeldin A eklendi. Uyarım sonrası hücreler anti-CD3, -CD8, -CXCR5, -PD-1, -TIM-3, -LAG-3, -TIGIT monoklonal antikorları ile işaretlendi ve takiben fiksasyon-permeabilizasyon işlemlerinden sonra anti-IL-4, -IL-17, -IL-21, -IFN-g, -perforin ve -granzim-B monoklonal antikorları ile hücre içi boyama işlemleri gerçekleştirildi. Örnekler akan hücre ölçer sisteminde analiz edildi.

Sonuçlar: Sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında DBBHL hastalarında T_{FC} hücre oranlarının daha yüksek olduğu saptandı. Hastalarda sağlıklı kontrollere göre T_{FC} hücrelerinde perforin ve IL-17 düzeylerinin arttığı, IL-21, IFN-g, LAG-3, TIM-3 ve TIGIT ekspresyonların ise azaldığı gözlendi. Granzim B ve PD-1 seviyelerinde ise anlamlı fark saptanmadı. Hastaların her bir kür (R-CHOP) tedavi sonrası tekrarlayan ölçümleri istatistiksel olarak karşılaştırıldığında, ilk ve son kür arasında T_{FC} hücre oranlarında anlamlı düşüş gözlendi.

Tartışma: T_{FC} hücrelerinin sitotoksik etkisi göz önüne alındığında DBBHL hastalarında T_{FC} hücre oranlarının arttığı gözlenmektedir. Hastalarda gözlenen düşük sitokin ve yüksek perforin içeriklerinin bu hücrelerin sitotoksik etkide olabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte hastalarda İnhibitör etkili immüncheckpoint eskpresyonlarının düşük olması T_{FC} hücrelerinin tümör hücreleri ile etkileşimde daha aktif olabileceklerini düşündürmektedir.

Bu proje İ.Ü. BAP birimi (proje no: TSA-2022-39113) tarafından desteklenmiştir.

Anahtar kelimeler: Lenfoma, Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma (DBBHL), Foliküler Sitotoksik T Hücre (TFC), Sitotoksite

■ Hematolojik Malignitelerde Sitogenetik ve Moleküler Biyoloji / İmmunofenotipleme

TP-17 Referans Numarası: 196

KAPSAMLI GENOMİK PROFİLLEME SONRASI ELDE EDİLEN VERİLERİNDE KLONAL HEMATOPOEZ SIKLIĞI

Ayşegül Öztürk Kaymak[1], Sarah Elif Edwars[1], Nazan Emşuri İmrek[1], Zehra Yaren Dönmez[1], Ekin Koni[1], Cengiz Yakıcıer[1]

[1]Özel Npg Genetik Hastalıklar Değerlendirme Merkezi

Miyeloid neoplazmlarla (MN) ilişkili genlerdeki %2 ve daha yüksek bir varyant alel fraksiyonunda (VAF) somatik mutasyonlar sitopeninin yokluğunda Belirsiz Potansiyele Sahip klonal Hematopoez (CHIP)'i, sitopenin varlığında ise Belirsiz Öneme Sahip Klonal Sitopeni (CCUS)'yi tanımlar. CHIP/CCUS yetişkinlerde oldukça yaygındır ve MN riskinin öngörebilmek için klinik kullanımda yerini almaktadır (1).

Erken kanser tespitinin kritik bir hedefi, ilerleme açısından en yüksek risk altında olan premalign durumları olan bireyleri en doğru şekilde tanımlamaktır. Tek bir hematopoetik kök hücreden türetilmiş bir kan hücresi popülasyonunun kanserleşme öncesi genişlemesi olan klonal hematopoez (KH), sıklıkla lösemiye neden olan genlerdeki somatik mutasyonlardan kaynaklanır. KH temel olarak iki balık atında toplanabilir. Belirsiz potansiyele sahip CH (CHIP), teşhis edilmiş bir kan bozukluğu veya sitopeni yokluğunda %2 veya daha yüksek bir varyant alel fraksiyonunda (VAF) saptanabilen somatik mutasyonlara sahip CH ile kategorize edilir. Belirsiz öneme sahip klonal sitopeni (CCUS), açıklanamayan, kalıcı sitopenilerin varlığında CHIP'i tanımlar. 60 yaşın üzerindeki bireylerin %10'undan fazlasında CHIP veya CCUS (CHIP/CCUS) vardır . CHIP/CCUS tanı oranları solid doku kanserleri tanı ve takibinde kullanılan likid biyopsi testlerini değerlendirmek için yeni nesil dizilemenin (NGS) kullanılmasına bağlı olarak artmaktadır. KH için MN'ye genel dönüşüm oranı yılda yaklaşık %0,5 ila %1'dir. Ancak belirli popülasyonlarda %90'a varan ilerleme riskleri rapor edilmiştir (2).

Bu çalışmada 2023-2024 yılları arasında kapsamlı likid profilleme yapılan hastalarda klonal hematopoez sıklığı araştırılmış ve bu hastalarda Tümör Mutasyon Yükü yüksekliği (TMB-H) varlığındaki KH sıklığı ayrıca araştırılmıştır.

Likit profilleme yapılan 263 hastanın 155 tanesinde KH saptanmıştır. Bu veri hastaların %53,8'inde KH olduğunu göstermiştir. 263 hastanın 135 tanesinde TMB-H fenotipi saptanmıştır. Diğer 128 hasta Tümör Mutasyon Yükü düşük (TMB-L,M) grubunda yer almaktadır. TMB-H olan grubta 76 hastada KH saptanmıştır. TMB-L,M olan grubta ise 128 hastanın 79 tanesinde KH saptanmıştır. Veriler grafik 1 ve 2'de paylaşılmıştır.

TMB-L grubta en yüksek oranda KH saptanmıştır. Bu durum KH TMB ile korelasyonu olmadığını göstermektedir.

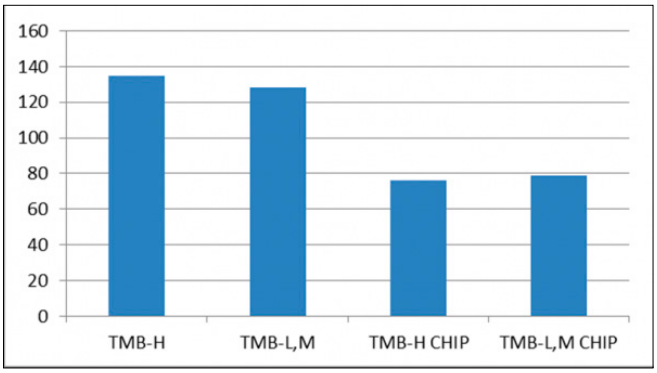
Literatürle uyumlu olarak en sık klonal hematopoez ilişkili mutasyonlar DNMT3A, TET2, ASXL1 ve PPM1D genlerinde saptanmıştır. Saptanan TP53 mutasyonları araştırma dışı bırakılmıştır. Solid doku tümörlerinde çok sık değişime uğrayan TP53 geninde saptana değişimlerin tümör kaynaklı bir mutasyon mu yoksa KH kaynaklı bir mutasyon olup olmadığının araştırılabilmesi için kemik iliği biyopsinde yapılacak mutasyon incelemesi ile karşılaştırılmalı bir analiz yapmak gerekmektedir.

CHIP/CCUS, kansere neden olan genlerdeki somatik mutasyonların tanımlanmasını merkeze alan erken kanser tespit programlarının geliştirilmesi için bir hedef popülasyon sağlar. Bu hedef popülasyondaki yapılacak olan doğru risk belirleme stratejileri ile yüksek riskli CHIP/CCUS'lu tüm bireyler kapsamlı hematolojik ve kardiyolojik değerlendirmeye yönlendirilmelidir. Risk sınıflandırması, yüksek riskli hastaları saptayıp erken müdahalenin uygun olabileceği kişileri belirleyerek; düşük riskli hastalarda aşırı teşhis, gereksiz izleme ve tedaviyle ilişkili toksisitelerden en aza indirerek klinisyenlere yardımcı olmaya çalışmaktadır.

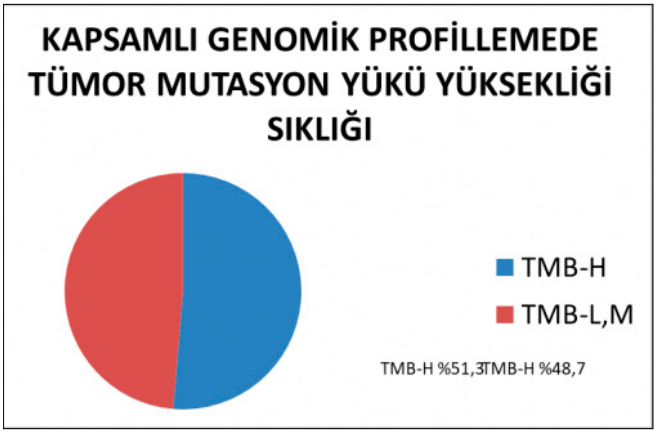
Anahtar kelimeler: Klonal hematopez, Kapsamlı Genomik Profilleme, Likit Biyopsi, Belirsiz Potansiyele Sahip klonal Hematopoez, Belirsiz Öneme Sahip Klonal Sitopeni

Kaynaklar

1. NCCN Guidelines Version 3.2024 Myelodysplastic Syndromes
2. Gallì A, Todisco G, Catamo E, et al. Relationship between clone metrics and clinical outcome in clonal cytopenia [published correction appears in Blood 2022;140:2858]. Blood 2021;138:965-976.



Grafik 1



Grafik 2.

■ Transfüzyon Tıbbı / Aferez / Hücre İşlenmesi

TP-18 Referans Numarası: 422

AFEREZ TEKNOLOJİLERİNİN KAN BİLEŞENİ TOPLAMADAKİ USTALIĞI: HANGİ CİHAZ DAHA VERİMLİ?

Taner Tan[1], Ahmet Umur Topçu[1], Nurten Sütçü Çiçek[1], Tuba Akan[1], Emre Osmanbaşoğlu[1], Sinem Civriz Bozdağ[1], Ümit Barbaros Üre[1], Olga Meltem Akay[1]

[1]Koç Üniversitesi Hastanesi

Otolog hematopoetik kök hücre nakli (HSCT), başlıca hematolojik malignitelerde ve bir takım solid kanserlerin tedavi planında yer alan önemli bir tedavi şeklidir. Hematopoietik kök hücre mobilizasyonu açısından önemli olan kemik iliği tutulumu, hastalık statusu, alınan tedaviler gibi parametrelerin yanında aferez cihazı ve tekniği konusu da tartışmalıdır.Biz de bu çalışmada iki farklı aferez cihazı ile toplama işleminin efektivitesini değerlendirmeyi amaçladık.

Çalışmamızın amacı, toplanan hücre sayısı (10^6/kg), CD34+ hücre canlılığı (%), CD34+ mutlak hücre sayısı (/uL), lenfomononukleer hücre oranı (%), periferal kandan CD34+ sayısı (/uL), işlenen kan hacmi, kan ürünü hacmi, ve aferez süresini dikkate alarak yapmış olduğumuz PBSC toplama işleminde iki farklı cihazın etkinliğini karşılaştırmaktır.

2023-2024 yılları arasında Koç Üniversitesi Hastanesinde otolog hematopoietik kök hücre nakli yapılmasına karar verilen 90 hasta (yaş 18-83; ort. 52.9) dahil edildi. Multipl myelom (%43.3), NHL (%43.3), HL (10.0%), nöroblastom (%2.2) ve testis kanseri (%1.1) tanıları ile toplamda yapılmış olan 175 PBSC seansı değerlendirildi. Bu seansların 93'ü AMICUS (53.1%), 82'si Optia (56.9%) cihazıyla gerçekleştirildi. Her iki cihazda da aferez işlemi yapılan 11 hasta dışlandıktan sonra geriye kalan 79 hastanın 45'inde AMICUS (%57.0), 34'ünde Optia (%43.0) kullanılmış olduğu kaydedildi. .AMICUS cihazının toplanan ürün CD34+ Cell Count (/uL); canlılık, Lymphomononuclear Cell Fraction (%) ve işlenen kan hacmi ve ürün kan hacmi değerleri yönünden Optia cihazına kıyasla anlamlı derecede üstün olduğu görülmüştür. (veriler tablo1. de paylaşılmıştır)

Sonuç olarak PBSC işleminde , cihaz farklılığın toplanan ürünün kalitesi olarak ifade edilebilen bir çok parametre için anlamlı farklılık ile

neticelendiğini vurgulamış olduk. Çalışmamızda, kapsamlı değişkenleri tek ve aynı analizde değerlendirebilmesi ve daha önceki yapılmış olan çalışmalara kıyasla daha yüksek volümde bir hasta popülasyonunda gerçekleştirmiş olması nedeniyle önemli olduğunu düşünmekteyiz..

Anahtar kelimeler: aferez, amicus, spectra,optia, kök hücre

Tablo 1.Amicus ve Spectra Optia cihazlarıyla yapılan PBSC seanslarındaki değişkenlerin analizi

	Amicus		Spectra Optia		Total		Mann-Whitney U Test
	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	p-value
Total Cell Count (10^6/Kg)	5.56 (8.74)	79	4.55 (5.25)	78	5.06 (7.22)	157	0.926
Product CD34+ Cell Count (/µL)	2487.92 (4116.70)	93	1239.80 (2009.72)	82	1903.08	175	<.001
Product CD 34+ Viability (%)	94.78 (5.09)	93	95.79 (3.78)	82	95.25 (4.54)	175	0.337
Lymphomononuclear Cell Fraction (%)	59.23 (17.25)	93	52.35 (21.16)	82	56.01 (19.43)	175	0.011
Peripheral CD34+ Cell Count (/µL)	78.07 (88.05)	74	46.60 (40.94)	68	63.00 (71.13)	142	0.034
WBC	30.67 (18.19)	92	28.78 (18.76)	82	29.77 (18.43)	174	0.364
HCT	30.08 (5.03)	92	30.00 (4.67)	82	30.04 (4.85)	174	0.916
PLT	120.16 (78.13)	92	93.41 (59.36)	82	107.56 (70.99)	174	0.022
Albumin	38.927 (5.56)	52	38.71 (6.18)	42	38.83 (5.82)	94	0.608
Duration (minutes)	235.88 (49.35)	89	199.68 (43.48)	79	218.86 (49.94)	168	<.001
Processed Blood Volume (mL)	12842.65 (3120.01)	78	9373.54 (2868.95)	67	11239.68 (3462.64)	145	<.001
Product Blood Volume (mL)	187.98 (45.16)	81	357.36 (95.85)	74	268.85 (112.34)	155	<.001

■ Transfüzyon Tıbbı / Aferez / Hücre İşlenmesi

TP-19 Referans Numarası: 315

ERİTROSİT SÜSPANSİYONU TRANSFÜZYONLARININ HASTA KAN YÖNETİMİ BAKIŞ AÇISI İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

Ayşe Turhan[1], Neslihan Andıç[2], Filiz Yavaşoğlu[2], Hava Üsküdar Teke[2], Eren Gündüz[2]

[1]Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

[2]Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı

Giriş: Hasta Kan Yönetimi (HKY) multidisipliner, kanıta dayalı, hasta için en uygun tedaviyi sağlamayı amaçlayan, hastanın kendi kanının optimizasyonu sağlanarak kabul edilebilir düzeyde anemi riski ile birlikte, kan ve kan bileşenlerinin transfüzyonunu azaltmayı amaçlayan bir tedavi modelidir (1). Dünyada pek çok ülkede uygulamaya geçmiş ve hasta mortalitesi ve morbiditesini azalttığı, tedavi maaliyetlerini düşürdüğü ve kaynak israfını önlediği görülmüştür (2). Çalışmamızdaki amaç, bir üniversite hastanesinde yapılan eritrosit süspansiyonu (ES) transfüzyonlarının HKY ilkeleri bakış açısı ile değerlendirilmesidir.

Metod:1 Mart 2023 ile 1 Mayıs 2023 tarihleri arasında 18 yaş üzeri hastalara transfüze edilen tüm ES çalışmaya alındı. Veriler hasta dosyalarından ve hastane dijital kayıt sisteminden elde edildi.

Bulgular: Çalışmamıza toplam 1000 hastaya uygulanmış 1217 ünite ES transfüzyonu dahil edildi. Transfüzyon en sık %18,5 oranla (185 hasta) Hematoloji Bilim Dalında (BD), ikinci sırada %15,1 oranla (151 hasta) Medikal Onkoloji BD'da uygulanmıştı. 1217 transfüzyonun 621'inin (%51) medikal bölümlerde, 234'ünün (%20) cerrahi bölümlerde ve 362'sinin (%29) ise yoğun bakım ünitelerinde yapıldığı gözlendi. Hastaların transfüzyon endikasyonları ve buna göre transfüzyon öncesi ortalama hemoglobin (TÖH) değerleri tablo1'de görülebilir. Postoperatif hemoglobin (hgb) düşüklüğü nedeniyle transfüzyon yapılan hastalarda TÖH değerinin diğer endikasyonlardan istatiksel olarak anlamlı yüksek olduğu görüldü ($p<0.001$). TÖH değeri ≥ 10 g/dL olup transfüze edilenlerde en sık endikasyon %54,2 oranla postoperatif hemoglobin düşüklüğü idi. Çalışmadaki 29 hastanın TÖH değeri görülmemişti bu hastaların büyük çoğunluğu da (%69) postoperatif hgb düşüklüğü endikasyonu ile transfüze edilmişlerdi. İstatiksel olarak bir seferde transfüze edilen ünite sayısı ile TÖH değeri arasında anlamlı ilişki saptandı ($p<0,001$). Sadece bir ve iki ünite transfüzyon yapılan hastalar karşılaştırıldığında da hgb değeri çok yakın olmasına rağmen fark anlamlı idi ($p<0.001$). Kanama endikasyonu dışlandığında tek seferde transfüze edilen ünite sayısı ile TÖH değerinin karşılaştırılması tablo 2'de ve tek seferde bir üniteden fazla transfüzyon yapılan hastaların bölümlere göre dağılımı ve TÖH değerleri tablo 3'de görülebilir. En sık bir üniteden fazla transfüzyon yapan bölümünün Hematoloji olduğu görülmektedir. İki ve daha fazla ünite transfüzyon yapan bölümler içinde TÖH bakıldığında Kadın Hastalıkları ve Doğum 8,711 g/L ile ilk sırada yer almaktadır.

Tartışma: Transfüzyon kararını etkileyebilecek komorbiditelerin bulunmadığı, hemodinamik açıdan stabil, kritik hastalarda kısıtlayıcı transfüzyon stratejisi (hemoglobin eşiği <7 g/dL, hedef aralık 7-9 g/dL) önerilmektedir (3-5). Bu tip hastalarda tek ünite transfüzyon politikası uygulanmasının yani her bir ünite transfüzyon sonrası hastanın yeniden transfüzyon endikasyonunun gözden geçirilmesi ve gerekli ise ikinci ünitenin transfüze edilmesinin standart uygulama haline gelmesi önerilmektedir (6,7). Hemoglobin >10 g/dL ise kanama gibi istisnai durumlar dışında genellikle transfüzyon endike değildir. Kanaması devam eden hastalarda transfüzyon kararı hgb değerine göre değil hastanın vital bulgularına göre alınmalıdır. Çalışmamızda saptanan bulgulara göre stabil hastalarda bile transfüzyon için eşik hgb değerinin hastanemiz genelinde 7.5 g/dL olarak alındığı görüldü. Hgb > 10 g/dL iken transfüzyon en sık olarak cerrahi sırasında kanama görülen hastalarda post op kaybedilen kanın yerine konması amacıyla yapılmıştı. Bu da cerrahi HKY uygulamalarının eksik yapıldığını göstermekteydi. Tek ünite transfüzyon politikası genel olarak uygulanmaktaydı ancak çalışma öncesi beklentilerimizin aksine en sık olarak uygulanmadığı bölüm Hematoloji idi. Üniversitemiz Hastanesinin Türkiye genelindeki uygulamaları yansıtabileceğini düşünüyoruz. Çalışma sonucunda edinilen bilgiler ışığında hastanemizde HKY uygulamalarının yaygınlaştırılabilmesi için HKY ekibi kurulmuştur.

Anahtar kelimeler: Eritrosit Süspansiyonu, transfüzyon, hasta kan yönetimi

Kaynaklar

1- Franchini M, Marano G, Veropalumbo E, Masiello F, Pati I, Candura F, vd. Patient Blood Management: a revolutionary approach to transfusion medicine. Blood Transfus Trasfus Sangue. Mayıs 2019;17(3):191-5.

2- Bolcato M, Russo M, Trentino K, Isbister J, Rodriguez D, Aprile A. Patient blood management: The best approach to transfusion medicine risk management. Transfus Apher Sci Off J World Apher Assoc Off J Eur Soc Haemapheresis. Ağustos 2020;59(4):102779.

3- Napolitano LM, Kurek S, Luchette FA, Corwin HL, Barie PS, Tisherman SA, vd. Clinical practice guideline: red blood cell transfusion in adult trauma and critical care. Crit Care Med. Aralık 2009;37(12):3124-57.

4- Retter A, Wyncoll D, Pearse R, Carson D, McKechnie S, Stanworth S, vd. Guidelines on the management of anaemia and red cell transfusion in adult critically ill patients. Br J Haematol. Şubat 2013;160(4):445-64.

5- Carson JL, Guyatt G, Heddle NM, Grossman BJ, Cohn CS, Fung MK, vd. Clinical Practice Guidelines From the AABB: Red Blood Cell Transfusion Thresholds and Storage. JAMA. 15 Kasım 2016;316(19):2025-35.

6- Effect of single-unit transfusion in patients treated for haematological disease including acute leukemia: A multicenter randomized controlled clinical trial.

Chantepie SP, Mear JB, Briant AR, et al. Leuk Res. 2023 Jun;129:107058. doi: 10.1016/j.leukres.2023.107058. Epub 2023 Mar 18.

7- Systematic reviews of guidelines and studies for single versus multiple unit transfusion strategies. Shih AW, Liu A, Elsharawi R, Crowther MA, Cook RJ, Heddle NM. Transfusion. 2018 Dec;58(12):2841-2860. doi: 10.1111/trf.14952. Epub 2018 Oct 21.

Tablo 1. Eritrosit süspansiyonu transfüzyon endikasyonları ve transfüzyon öncesi hemoglobin değerleri

Transfüzyon endikasyonu	*Hasta Sayısı (TÖH* bakılan hasta sayısı)*	*Ortalama TÖH* değeri (g/dL) ± Standart sapma*
Hemoglobin düşüklüğü	646 (643)	7,647 ± 1,1067
Postoperatif hemoglobin düşüklüğü	186 (166)	8,302 ± 1,1969
Kanama	124 (120)	7,515 ± 1,5831
Preoperatif hemoglobin düşüklüğü	36 (34)	8,162 ± 1,0877
Semptomatik hemoglobin düşüklüğü	8 (8)	7,463 ± 1,1351
Toplam sayı ve ortalama hemoglobin	1000 (971)	7,759 ±1,2181

*TÖH: transfüzyon öncesi hemoglobin

Tablo 2. Tek seferde transfüze edilen ünite sayısı ile transfüzyon öncesi ortalama hemoglobin değerinin karşılaştırılması (aktif kanamalı hastalar dışlandığında)

Ünite sayısı	*Hasta sayısı*	*Ortalama TÖH* (g/dL) ± Standart sapma*	*Minimum TÖH* değeri (g/dL)*	*Maksimum TÖH* değeri (g/dL)*
1	717	7,870 ± 1,1422	4,3	12,1
2	129	7,391 ± 1,1161	4,2	10,0
3	3	7,233 ± 0,4041	6,8	7,6
4	2	7,300 ± 3,5355	4,8	9,8
Toplam	851	7,794 ± 1,1545	4,2	12,1

*TÖH: transfüzyon öncesi hemoglobin

Tablo 3. Kanama endikasyonu hariç tek seferde birden fazla transfüzyon yapılan hastaların bölümlere göre dağılımı ve transfüzyon öncesi ortalama hemoglobin değerleri

Bölüm	*Hasta sayısı*	*Yüzde %*	*TÖH* değeri (g/dL)*
Hematoloji	31	22,0	7,35
Medikal Onkoloji	13	9,2	7,36
Genel Cerrahi	12	8,5	7,51
Kalp Damar Cerrahisi YBÜ	11	7,8	8,63
Acil	10	7,1	6,50
Kadın Hastalıkları ve Doğum	9	6,4	8,71
İç Hastalıkları YBÜ	9	6,4	7,44
Gastroenteroloji	8	5,7	7,70
Ortopedi ve Travmatoloji	6	4,3	6,85
Üroloji	5	3,5	7,26
Nefroloji	4	2,8	6,65
Nöroloji YBÜ	4	2,8	6,42
Kalp Damar Cerrahisi	3	2,1	7,06
Kardiyoloji	3	2,1	6,40
Genel Cerrahi YBÜ	3	2,1	7,90
Nöroloji	2	1,4	6,55
Göğüs Hastalıkları	2	1,4	7,15
Anestezi YBÜ	2	1,4	7,15
Göğüs Hastalıkları YBÜ	1	0,7	8,10
Romatoloji	1	0,7	6,80
Genel Dahiliye	1	0,7	6,40
Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahisi	1	0,7	6,50
Total	141	100,0	7,38
*TÖH: transfüzyon öncesi hemoglobin			

Transfüzyon Tıbbı / Aferez / Hücre İşlenmesi

TP-20 Referans Numarası: 316

TAZE DONMUŞ PLAZMA REPLASMANLARININ HASTA KAN YÖNETİMİNE UYGUNLUĞUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ

Büşra Ateş Yazıcı[1], Neslihan Andıç[2], Filiz Yavaşoğlu[2], Hava Üsküdar Teke[2], Eren Gündüz[2]

[1]*Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilm Dalı*

[2]*Eskişehir Osmangazi Üniversite Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı*

Giriş: Hasta kan yönetimi (HKY) temel prensipleri gereğince taze donmuş plazma (TDP) replasmanı protrombin kompleks konsantresi (PCC), traneksamik asit gibi ürünlerin kullanıma girmesiyle oldukça azalmıştır. Bu çalışmanın amacı bir üniversite hastanesinde TDP kullanımının HKY bakış açısıyla değerlendirilmesidir.

Metod:Çalışmamızda 18 hafta boyunca Tıp Fakültesi Hastanesinde en az bir kez TDP infüzyonu alan tüm hastaların verileri incelendi. Çalışmaya 18 yaşından küçükler dahil edilmedi. Plazmaferez yapılan 166 hasta dışlandı.

Bulgular:Çalışmaya TDP alan 500 hasta dahil edildi. Toplam 757 ünite (ortalama 1.5 ünite/hasta) TDP transfüze edilmişti. Dahili bölümlerde 179 hasta (%35.8), cerrahi bölümlerde 321 hasta (%64.2) TDP almıştı (p<0.001). YBÜ ve servisler karşılaştırıldığında TDP alan hastalar arasında fark saptanmadı. En çok TDP transfüzyonu yapan bölümler ; Dahiliye YBÜ (%12.8), Medikal Onkoloji (%12.4) ve Ortopedi (%12.2) idi. Dahiliye YBÜ ve Medikal Onkoloji'de hastaların %75 ve %63'ü bir seferde 2 ünite TDP alırken Ortopedi'de %90 hasta 1 ünite TDP almıştı. Tablo 1 'de TDP kullanım endikasyonları yer almaktadır. Hastaların transfüzyon öncesi APTT ve INR ortalama ± standart sapma değerleri sırasıyla: 65 ±89.3 (19.4-757.3 sn), 1.92 ± 1.47 (0.8-10.33) idi. Tüm gruplarda transfüzyon öncesinde ve sonrasında INR değerinin görüldüğü 302 (% 60.4) hastada transfüzyon sonrası INR değeri istatistiksel olarak anlamlı olarak düşük bulundu (p<0.001). TDP replasmanı yapılan hastaların 340'ünde (%68) kanama mevcut iken 160'ında (%35.4) kanama yoktu. Kanaması olan hastalar içerisinde TDP replasmanının en sık nedenleri; operasyona bağlı kanamalar (131 hasta %38.5), kanama (76 hasta %22.4) ve eritrosit süspansiyonu (ES) ile beraber verilenler (51 hasta %15) idi. Kanaması olmayanlar içinde ise 96'sı (%60) INR yüksekliği, 37'si (%23.1) preoperatif INR yüksekliği ve 13'ü (%8.1) volüm replasmanı nedeniyle transfüze edilmişti. Preoperatif INR yüksekliği için transfüze edilen hastaların ortalama INR si 1.8 ±0.7 idi. INR <2 ölçülen 295 hastada en sık nedenler; operasyona bağlı kanama 90 (%30.5) hasta, kanama 57 (%19.3) hasta ve INR yüksekliği 43 (%14.6) hasta olarak bulundu (tablo 2**).** INR değeri görülmeden TDP replasmanı yapılmış olan 97 (% 19.4) hasta incelendiğinde, transfüzyonların en sık Ortopedi Serviste (34 hasta) ve Kalp Damar Cerrahi (KVC) YBÜ ve Serviste (31 hasta) yapıldığı saptandı. Ortopedi servisteki 34 hastadan 30'una ES ile beraber, KVC YBÜ ve servisten toplam 31 hastadan 27'sine kanama nedeniyle verilmişti.

Tartışma: TDP kullanım endikasyonları plazmaferez haricinde faktör konsantresi bulunmayan faktör eksiklikleri, kanamalı Dissemine intravasküler koagülopati, masif transfüzyon olarak sınırlandırılabilir. Kanaması olmayan hastalarda koagülasyon testlerindeki anormal sonuçları düzeltmek için özellikle INR <2 ise proflaksi amacıyla TDP transfüzyonu yapılmamalıdır. Çalışmamızda özellikle cerrahi hastalarında her bir veya iki ünite eritrosit süspansüyonu yanında TDP verildiği, hacim genişletici olarak kullanıldığı ve koagülasyon testleri bozuk olmayan hastalarda da kanama durdurucu olarak transfüze edildiği görülmektedir. Kanaması olmayan hastalarda INR yüksekliği temel TDP transfüzyon sebebi olarak kaşımıza çıkmaktadır. TDP koagülasyon düzeltmek için transfüze edilecekse dozu 10-20 ml/kg aralığında değişmektedir. Erişkin bir popülasyonda yapılan çalışmamızda ise genelde verilen TDP dozunun terapötik dozun çok altında kaldığı görülmektedir. Klinikler arasında da benzer hasta popülasyonlarına sahip olsalar daTDP transfüzyonu bakımından çok farklılıklar olduğu dikkati çekmektedir. Türkiye'de bir Üniversite Hastanesini temsil edecek bir örneklemde yaptığımız çalışmamızda TDP kullanımında kılavuzlara uyum konusunda önemli eksiklikler olduğu sonucuna varılmıştır.

Anahtar kelimeler: taze donmuş plazma, transfüzyon, hasta kan yönetimi

Kaynaklar

Storch, E.K., et al., Review of current transfusion therapy and blood banking practices. Blood Rev, 2019. 38: p. 100593.

Ulusal Hemovijilans Rehberi. T.C. Sağlık Bakanlığı,Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü,Kan ve Kan Ürünleri Dairesi Başkanlığı. 2020 [cited 07.08.2024; Available from: https://ekutuphane.saglik.gov.tr/Ekutuphane/kitaplar/EK-HEMOV%C4%B0J%C4%B0LANS%20REHBER%C4%B0-18.03.2020.pdf.

KritikKanamaMasifTransfüzyonRehberi. sağlık hizmetleri genel müdürlüğü. 2023 [cited 19.07.2024; Available from: https://dosyamerkez.saglik.gov.tr/Eklenti/44846/0/1-hasta-kan-yonetimi-rehberi-modul-1---kritik-kanama-masif-transfuzyonpdf.pdf.

Tablo 1. Hastaların taze donmuş plazma kullanım endikasyonlarına göre dağılımı

ENDİKASYONLAR	*SAYI*	*% YÜZDE*
Operasyona bağlı kanama	131	26,2
INR yüksekliği	130	26
Kanama	76	15,2
Eritrosit süspansiyonu ile beraber	54	10,8
Preoperatif INR yüksekliği	43	8,6
Masif transfüzyon	30	6
Volüm replasmanı	14	2,8
Dissemine intravasküler koagülopati	11	2,2
Varfarin fazla dozu	4	0,8
Hipoalbüminemi	3	0,6
Karaciğer yetmezliği	3	0,6
Konjenital TTP	1	0,2

Tablo 2. INR 2'nin altında olan hastalarda taze donmuş plazma verilme nedenleri

Endikasyonlar	*Sayı*	*% Yüzde*
Operasyona bağlı kanama	90	30.5
Kanama	57	19.3
INR yüksekliği	43	14.6
Preoperatif INR yüksekliği	33	11.2
Masif transfüzyon	29	9.8
Eritrosit süspansiyonu ile beraber	22	7.5
Volüm Replasmanı	9	3.1
Dissemine intravasküler koagülopati	6	2
Karaciğer yetmezliği	2	0.7
Hipoalbüminemi	2	0.7
Konjenital trombotik trombositopenik purpura	1	0.3

■ Transfüzyon Tıbbı / Aferez / Hücre İşlenmesi

TP-21 Referans Numarası: 249

TIPTA UZMANLIK ÖĞRENCİLERİNDE TRANSFÜZYON TIBBI FARKINDALIĞI

Merih Reis Aras[1], Hacer Berna Afacan Öztürk[1], İzzet Özgürlük[2], Esra İçin[3], Murat Albayrak[1], Fatma Yılmaz[1], Ufuk Gördük[1], Ahmet Kürşad Güneş[1]

[1]*Ankara Etlik Şehir Hastanesi Hematoloji Kliniği*
[2]*Ankara Etlik Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları Ve Doğum Kliniği*
[3]*Ankara Etlik Şehir Hastanesi Hemovijilans Birimi*

Giriş ve Amaç: Kan ürünleri transfüzyonu, dahili ve cerrahi branşlarda sıklıkla kullanılan uygulamalardan birisidir. Temel kurallar bu ürünlerin güvenli bir şekilde temin edilmesi, taşınması, saklanması ve transfüze edilmesidir (1). Kan ürünleri hayat kurtarıcı bir medikal uygulama olmakla birlikte uygunsuz kullanım mortalite ve morbiditeye yol açabilmektedir (2).

Çalışmamızın amacı, farklı alanlarda eğitim almakta olan tıpta uzmanlık öğrencilerinin kan ürünleri hakkında temel bilgilerini ve klinik kullanıma yönelik bilgi düzeylerini değerlendirmektir.

Materyal ve metod: Hastanemizde uzmanlık eğitimi almakta olan toplam 85 tıp doktoruna transfüzyon tıbbi ile ilgili açık uçlu ve çoktan seçmeli toplam 10 sorudan oluşan anket uygulandı. Eğitim gördükleri alana göre erişkin dahili bilim, erişkin cerrahi bilim ve akut durumda müdahaleye yönelik (hem dahili hem de cerrahi bilim) olarak gruplandırıldı. Katılımcıların kan ürünlerinin hazırlanması, saklanması, uygulanması ve gelişebilecek olası reaksiyonlara yönelik sorulara yanıtları gruplar arasında karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmamıza yaş ortalaması 27,87 ± 3,47 olan 29'u (%34,1) erkek ve 56'sı (%65,9) kadın toplam 85 kişi dahil edildi. Katılımcıların %41,2'si erişkin dahili bilim, %31,8'i erişkin cerrahi bilim, %27,1'i ise akut durumda müdaheleye yönelik eğitim almaktaydı. Uzmanlık eğitimine başlangıcından itibaren geçen süre 1 ile 5 yıl arasında olup, ortalama 1,49 ± 0,85 idi. Katılımcıların %88,2'sinin uzmanlık eğitimi öncesinde mesleki deneyimi vardı. Uzmanlık öncesi mesleki deneyimi olanların %41,2'sinin görev yaptığı kurumda kan ürünü transfüzyonu yapılmakta idi. Kan grubu bilinmeyen hastada acil durumda ilk tercih edilecek eritrosit süspansiyonu ve taze donmuş plazma seçimlerine doğru cevap tüm katılımcılarda sırasıyla %92.9 ve %27 idi. Tüm katılımcılara yönelik analizde; kan ürünlerine yapılan ek işlemler sorularına doğru oranları cevap sırasıyla %43,5 ve %85.9, mikrobiyolojik tarama testlerine yönelik doğru cevap %51,8, transfüzyon reaksiyonlarına yönelik sorulara doğru cevap oranları sırasıyla %40, %50,6 ve %58,8 idi. Kan ürünlerinin saklanma koşullarına yönelik doğru cevap oranı ise %25,9 idi.

Tartışma ve Sonuç: Kan ürünlerinin hazırlanması, saklanması, talep edilmesi ve endikasyonlarına ilişkin yeterli bilgi güvenli transfüzyon için gerekli bir ön koşuldur. Klinisyenlerin kan ürünü transfüzyonu hakkındaki bilgi düzeylerinin, hasta yönetimi konusunda önemli bir etkisi olduğu gösterilmiştir (3).

Çalışmamızın sonuçlarında daha sık kullanılan kan ürünü çeşitlerine ve sık uygulanan ek işlemlere yönelik bilgi düzeyinin daha iyi olduğu görüldü. Tranfüzyon tıbbi eğitimi, temel tıp eğitimi ve uzmanlık eğitimi sürecinde gereklidir. Meslek içi düzenli eğitimlerin planlanması kan ürünlerinin güvenli kullanımını destekleyecektir.

Anahtar kelimeler: Transfüzyon tıbbı, Kan ürünleri, Uzmanlık eğitimi

Kaynaklar

1. Gökçebay, Dilek Gürlek, et al. "Hastane Çalışanlarının Kan Ürünü Transfüzyonu Konusundaki Farkındalıklarının Değerlendirilmesi." Akademik Araştırma Tıp Dergisi 1.3 (2017): 100-105.
2. Kupesiz, Funda Tayfun, et al. "Evaluation of the knowledge of intern doctors on transfusion medicine in Turkey." (2020).
3. Fettah, Ali, et al. "Assessment of physicians' knowledge in transfusion medicine in eastern part of Turkey." Medicine 6.2 (2017): 208-12.

■ Transfüzyon Tıbbı / Aferez / Hücre İşlenmesi

TP-22 Referans Numarası: 361

TRAKYA ÜNİVERSİTESİ KAN MERKEZİ 5 YILLIK HEMOVİJİLANS VERİLERİ

Tuğcan Alp Kırkızlar[1]

[1]*Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı*

Giriş: Hemovijilans, transfüzyon pratiğinde farkındalığının artırılması gereken bir antite olup biz de yıllık genel transfüzyon güvenliği eğitimi verilen merkezimizde bu yöndeki son 5 yıllık durumunu görmeyi amaçladık.

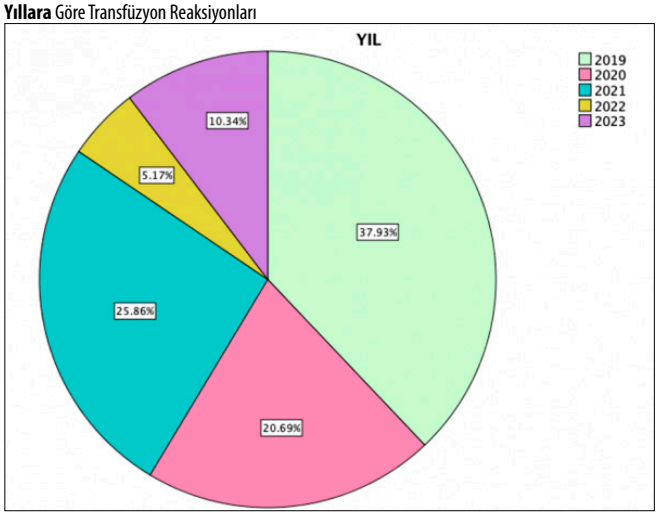
Metod: Ocak 2019- Aralık 2023 tarihleri arasında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde yapılan kan ürünü transfüzyonları ve ilgili olarak hemovijilans birimine bildirilmiş olan akut/erken transfüzyon reaksiyonları incelendi.

Sonuçlar: Ocak 2019- Aralık 2023 arasında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde 163.114 kan ürünü transfüzyonu yapılmıştır. Uygulanan ürünlerin; 89.978'i eritrosit süspansiyonu (ES), 44.562'si taze donmuş plazma (TDP), 9.410'u aferez trombosit süspansiyonu (ATS), 10.191'i havuz trombosit süspansiyonu (HTS), 330'u random trombosit süspansiyonu (RTS), 8.569'u kriyopresipitat diğerleri immün aferez ürünü, aferez granülosit süspansiyonuydu. 163.114 transfüzyon işleminde 116 akut transfüzyon reaksiyonu bildirimi mevcuttu (71.1/100.000). Yıllık dağılımlara bakıldığında 2019 yılında 44/37.527, 2020 yılında 24/27.367, 2021 yılında 30/32.116, 2022 yılında 6/33.443, 2023 yılında 12/32.661 şeklindeydi. Transfüzyon reaksiyonu bildirilen olguların ortanca yaşı 58 (2-87), %53.4'ü erkek cinsiyetteydi. Bildirilen reaksiyonların %54.3'ü ES, %22.4'ü TDP, %15.5'i ATS, %7.8'i HTS ile gerçekleşmiş olup ürünlerin %41.4'ü ışınlı- filtreli olarak uygulanmıştır. Reaksiyonların %46.6 allerjik reaksiyon, %42.2'si febril non-hemollitik transfüzyon reaksiyonu (FNHTR), %3.4'ü hatalı transfüzyona bağlı hemolitik transfüzyon reaksiyonu (HTR), %5.2'si hipotansiyon, %2.6'sı transfüzyona bağlı dolaşım yüklenmesi (TACO) olarak tanımlanmıştı. Reaksiyonların klinik dağılımları; %18.5 ile en sık hematoloji kliniği olup toplam 20.245 transfüzyonda 21 reaksiyon bildirimi yapılmıştır. Reaksiyonların yaklaşık %40'ı A Rh (+) grup ve %96.6'sı negatif indirekt coombs ile gerçekleşmiş olup %83.6'sı grade 1 düzeyinde, ilişki düzeyi de %77.6'sında 1-2 idi. Transfüzyon reaksiyonlarının %5.2'si grade 3 ciddi düzeyde olup reaksiyonların hiçbirinde hasta kaybı yaşanmamıştır.

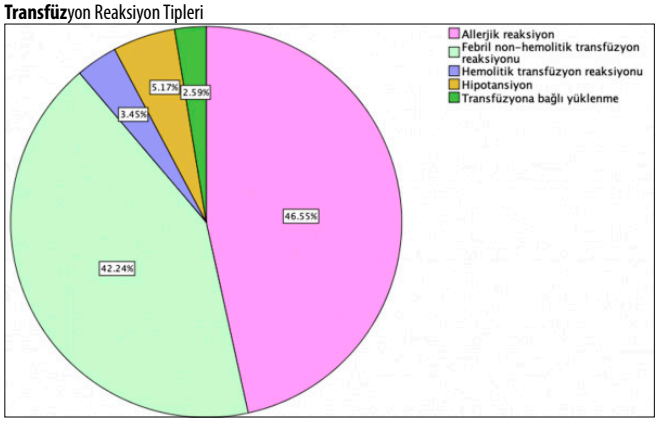
Tartışma: Kan ürünü transfüzyonlarının izlem ve gereken bildirimlerinin yapılması transfüzyon güvenliği ve alınacak önlemler açısından kaçınılmazdır. Çalışmamızda tespit edilen tüm transfüzyon reaksiyonları içindeki ciddi transfüzyon reaksiyonları hatalı transfüzyon yani önlenebilir nedenler ile gerçekleşmiştir. Hemovijilans birimi olarak yıllık genel ve kliniklerde birebir eğitimler düzenlenmekte olup hem reaksiyon bildirim farkındalığı hem de özellikle önlenebilir nedenlerin ortadan kaldırılmasına çalışılmaktadır.

Anahtar kelimeler: Transfüzyon, Advers reaksiyon, Hemovijilans

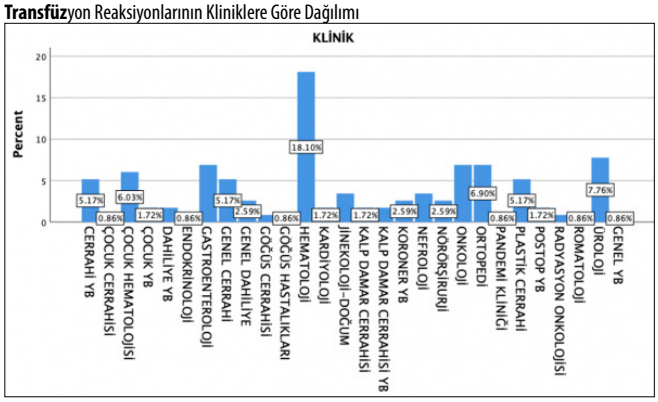
Yıllara Göre Transfüzyon Reaksiyonları



Transfüzyon Reaksiyon Tipleri



Transfüzyon Reaksiyonlarının Kliniklere Göre Dağılımı



■ Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

TP-23 Referans Numarası: 23

KRONİK MİYELOİD LÖSEMİ HASTALARINDA KONTRASEPSİYON YÖNTEMLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ: TÜRKİYE'DEN ÇOK MERKEZLİ BİR ÇALIŞMA

Rafiye Çiftçiler[1], Cem Selim[2], Melda Cömert[3], Haydar Zengin[3], Yıldız İpek[4], Vildan Gürsoy[5], Esra Yıldızhan[6], Abdülkerim Yıldız[7], Samet Yaman[7], Tayfun Elibol[8], Serkan Güven[9], Eren Arslan Davulcu[10], Deniz Özmen[11], Atakan Tekinalp[12], Zehra Narlı Özdemir[13], Mehmet Baysal[14], Sinan Mersin[15], Zeynep Güven[16], İbrahim Ethem Pınar[17], Serhat Çelik[18], Ahmet Emre Eşkazan[11]

[1]Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı
[2]Mehmet Akif İnan Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Kliniği
[3]Gülhane Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Kliniği
[4]Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi Hematoloji Kliniği
[5]Bursa Şehir Hastanesi Hematoloji Kliniği
[6]Kayseri Şehir Hastanesi Hematoloji Kliniği
[7]Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı
[8]Prof Dr Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Hematoloji Kliniği
[9]Mehmet Akif Ersoy Devlet Hastanesi Hematoloji Kliniği
[10]Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bakırköy Dr Sadi Konuk Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Kliniği
[11]Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı
[12]Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı
[13]İzmir Şehir Hastanesi Hematoloji Kliniği
[14]Ali Osman Sönmez Onkoloji Hastanesi Hematoloji Kliniği
[15]Muğla Sıtkı Koçman Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Kliniği
[16]Adana Şehir Hastanesi Hematoloji Kliniği
[17]Isparta Şehir Hastanesi Hematoloji Kliniği
[18]Yeni Mahalle Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Kliniği

Giriş ve Amaç: Tirozin kinaz inhibitörlerinin (TKİ'ler) keşfedilmesinden bu yana, kronik miyeloid löseminin (KML) seyri değişti, buda uzun vadeli sonuçlarda önemli bir iyileşmeye ve normale yakın bir yaşam beklentisine yol açtı (1, 2). Aynı zamanda KML'nin görülme insidansı son zamanlarda genç bireylerde arttı (3). TKİ'ler hayvan deneylerinde ve çeşitli embriyo-fetal toksisiteler açısından yapılan çalışmalar ve daha az canlı embriyolara ilişkin raporlar da dahil olmak üzere halihazırda mevcut olan insan klinik verilerinde embriyotoksik olduğu gösterilmiştir (4-6). Zamanla, hastalığın doğası, mevcut tedavilerin yanı sıra ve daha genç hastalarda da görülmesi nedeniyle doğurganlığa ilişkin endişeler ortaya çıktı. Net bilinmeyenlerle birlikte, doğurganlık çağındaki erkek ve kadın hastaların tanı anında kontrasepsiyon kullanıp kullanmadıkları, kullanıyorlarsa hangi yöntemleri kullandıkları konusunda hem hekimler hem de KML hastaları arasında farkındalık yaratmak amacıyla bu çalışmayı tasarladık. Çalışmamızda KML hastalarında kontrasepsiyon yöntemlerinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya Türkiye'den 18 merkez katılmıştır. 2000-2024 yılları arasında KML tanısı alan erkek hastalar ve doğurganlık çağında tanı alan kadın hastalar dahil edildi. Çalışmamızda istatistiksel parametrik analizler yapmak için SPSS 25.0 programı kullanıldı.

Bulgular: Çalışmaya kronik faz KML'li 232 hasta dahil edildi. Bu hastaların 125'i (%53,9) kadın, 107'si (%46,1) erkekti. Tanı anında kadın hastaların tamamı doğurganlık çağındaydı ve erkek hastalar cinsel açıdan aktifti. Hastaların tanı anında ortanca yaşı 38'di (18-77). Kadın hastaların 86'sı (%68,8) herhangi bir doğum kontrol yöntemi kullanırken, erkek hastalarda bu oran %53,2 (n=57) idi. Çalışmaya alınan kadın hastaların ortanca yaşı 37 (18 – 53) yıldı. Bu hastaların sadece 1'i (%1,2) oral kontraseptif kullanıyordu. Yirmi dört hasta (%27,9) rahim içi araçla kontrasepsiyon sağlıyordu. Otuz kadın hasta (%34,9) ya da eşi bariyer yöntemini kullanıyordu. İki hastaya (%2,3) tüp ligasyonu uygulanmıştı. Beş hasta (%5,8) takvim yöntemini kullanıyordu. Hastaların 24'ünün (%27,9) eşleri geri çekilme yöntemiyle doğum kontrolü sağlıyordu. Ortanca yaşı 40 (18 – 77 arası) olan 107 erkek hasta çalışmaya dahil edildi. Üç erkek hastanın eşi (%5,3) oral kontraseptif kullanıyordu. Yedi erkek hastanın partnerinde (%12,3) rahim içi araç mevcuttu. Bir erkek hastanın eşi (%1,8) cilt altı implant kullanıyordu. Dört hastaya (%7) cerrahi sterilizasyon (iki hastanın eşine tüp ligasyonu, iki hastaya vazektomi) uygulanmıştı. Bir hasta (%1,8) ve eşi takvim yöntemini kullanıyordu. Otuz iki hasta (%56,1) bariyer yöntemiyle kontrasepsiyon sağlıyordu. Dokuz hasta (%15,8) geri çekme yöntemini kullanıyordu (Figür 1). Erkek ve kadın hastalar arasında kontrasepsiyon yöntemlerinin karşılaştırılması Tablo 1'de gösterilmektedir. Erkek hastaların ortanca yaşı kadınlara göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (40 yıl (18 – 77 yıl) ve 37 yıl (18 – 53 yaş), p = 0,035). Tanı anında KML fazlarının dağılımı, ELTS

skorları ve ECOG PS, erkek ve kadın hastalar arasında benzerdi (sırasıyla p = 0,80, p = 0,48 ve p = 0,05). Kadınlarda kontraseptif kullananların oranı erkeklere göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu (%68,8'e karşı %53,2, p=0,01). Her iki cinsiyette de en sık kullanılan üç yöntem aynı olmasına rağmen, Şekil 1'de görüldüğü gibi doğum kontrol yöntemi oranlarında anlamlı farklılık vardı (p=0,012).

Sonuç: Sonuç olarak, KML hastalarına daha erken yaşta tanı konulduğu ve bu hastaların çocuk sahibi olma istekleri göz önüne alındığında, özellikle kadın hastalarda tanı anından itibaren doğurganlık ve kontrasepsiyon konularında yeterli bilgi ve değerlendirmenin sağlanması gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: Kronik miyeloid lösemi; KML; kontrasepsiyon yöntemi ; gebelik

Kaynaklar

1.Hasford J, Pfirrmann M, Hochhaus A. How long will chronic myeloid leukemia patients treated with imatinib mesylate live? Leukemia. 2005;19(4):497-9

2.Sasaki K, Strom SS, O'Brien S, Jabbour E, Ravandi F, Konopleva M, et al. Relative survival in patients with chronic-phase chronic myeloid leukaemia in the tyrosine-kinase inhibitor era: analysis of patient data from six prospective clinical trials. The Lancet Haematology. 2015;2(5):e186-e93.

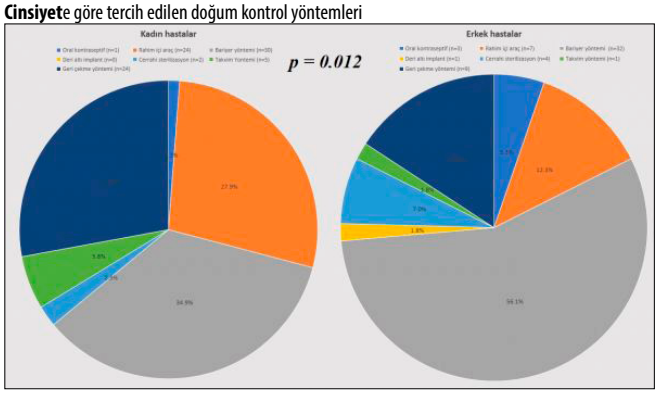
3.Hoffmann V, Baccarani M, Hasford J, Lindörfer D, Burgstaller S, Sertic D, et al. The EUTOS population-based registry: incidence and clinical characteristics of 2904 CML patients in 20 European Countries. Leukemia. 2015;29(6):1336-43.

4.Zhou L, You J-H, Wu W, Li J-M, Shen Z-X, Wang A-H. Pregnancies in patients with chronic myeloid leukemia treated with tyrosine kinase inhibitor. Leukemia research. 2013;37(10):1216-21.

5.Cortes JE, Abruzzese E, Chelysheva E, Guha M, Wallis N, Apperley JF. The impact of dasatinib on pregnancy outcomes. American journal of hematology. 2015;90(12):1111-5.

6.Russell M, Carpenter M, Akhtar M, Lagattuta T, Egorin M. Imatinib mesylate and metabolite concentrations in maternal blood, umbilical cord blood, placenta and breast milk. Journal of Perinatology. 2007;27(4):241-3.

Cinsiyete göre tercih edilen doğum kontrol yöntemleri



Tablo 1. Erkek ve kadın hastaların kontrasepsiyon açısından karşılaştırılması

Parametre	Kadın hastalar	Erkek hastalar	p değeri
Sayı, n (%)	125 (53.9)	107 (46.1)	-
Median yaş (aralık)	37 (18-53)	40 (18-77)	0.035
Kronik myeloid lösemi fazı, n (%)			0.80
Kronik faz	117 (93.6)	101 (94.4)	
Akselere faz	8 (6.4)	6 (5.6)	
ELTS skoru n (%)			0.48
Düşük risk	71 (64.0)	51 (57.3)	
Orta risk	35 (31.5)	31 (34.8)	
Yüksek risk	5 (4.5)	7 (7.9)	
ECOG PS, n (%)			0.05
0	110 (88)	81 (75.7)	
1	12 (9.6)	22 (20.6)	
2	2 (1.6)	4 (3.7)	
3	1 (0.8)	0	
4	0	0	
TKİ kullanımı, n (%)			0.79
İmatinib	83 (66.4)	65 (60.7)	
Dasatinib	17 (13.69	18 (16.8)	
Nilotinib	19 (15.2)	16 (15.0)	
Bosutinib	5 (4.0)	1 (0.9)	
Ponatinib	1 (0.8)	1 (0.9)	
Asciminib	0	1 (0.9)	
TFR	0	1 (0.9)	
Kontrasepsiyon kullanan hastalar, n (%)	86 (68.8)	57 (53.2)	0.01
KML tanısı almadan önce çocuğu olan hastalar, n (%)	104 (83.2)	80 (74.8)	0.11
KML tanısı aldıktan sonra çocuk sahibi olmayı düşünen hastalar, n (%)	19 (15.2)	14 (13.1)	0.64
Ko-morbiditesi olan hastalar, n (%)	80 (64.0)	61 (57)	0.27
Ko-medikasyonu olan hastalar, n (%)	32 (25.6)	31 (29)	0.56

Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

TP-24 **Referans Numarası: 61**

KML HASTALARINDA TEDAVİ UYUMUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ

Ayfer Gedük[1], Esra Terzi Demirsoy[1], Özgür Mehtap[1], Pınar Tarkun[1]

[1]Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı

Giriş: Kronik myeloid lösemi (KML) medyan tanı yaşı kategorisi 55-59 olup, bu hastaların %55.5'inde tanı esnasında en az bir adet komorbidite saptanmaktadır. KML'de tedavi uyumsuzluğunun moleküler yanıtlar üzerindeki olumsuz etkisi bilinmektedir. Çalışmamızda KML tanısı ile takip ettiğimiz hastalarımızın klinik parametreleri ile tedavi uyumu arasındaki ilişkiyi irdelemeyi amaçladık.

Materyal Method: Çalışmaya merkezimizde kronik faz KML nedeniyle takip/tedavi olan ve gönüllü olarak hasta uyum anketini doldurmayı kabul eden 54 hasta dahil edildi. Tedavi uyumunu değerlendirmek için onaylanmış bir tedaviye uyum aracı olan ASK-20 (Uyum Bilgiyle Başlar®) anketi kullanıldı. Hastaların eğitim düzeyi, meslek, medeni hal bilgileri gibi demografik verileri ankete eklendi. Hastaların medikal bilgileri retrospektif dosya taraması ile elde edildi. Tedavi yanıtları konvansiyonel sitogenetik ve bcr/abl IS değerlerine göre ELN (European LeukemiaNet) 2020 önerileri doğrultusunda belirlendi.

Sonuçlar: Ortalama yaş 55,35 (±13,72) yıl, ortanca takip süresi 80 (%25-75. persantil, 29-143) ay olarak hesaplandı. Hastaların 25'i (%46.3) kadın, 49'u (%90.7) evliydi. Hastalar ortanca 3 (1-5) çeşit ilaç kullanmaktaydı. Hastalar güncel TKİ'lerini ortanca 70 (23-127) aydır kullanıyordu. Tüm hastalar birinci basamak TKİ olarak imatinib kullanmıştı. İkinci basamak tedavide 7 (%31.8) hastada nilotinib, 12 (%54.5) hastada dasatinib ve 3 (%13.6) hastada bosutinib kullanılmıştı. Bosutinib başlanan hastaların 2'sinde (%67) ve dasatinib alan hastaların 8'inde (%67) 3. basamak tedaviye geçildi. Güncel olarak imatinib kullanan hastalarda ≥CCyR oranı %78.1 (n:25) iken, diğer

TKİ'leri kullanan hastalarda bu oran %86.4'tü (n:19) (p=0.501). Nilotinib alan hastaların 14'ü (%100), dasatinib alan hastaların 4'ü (%66.7) ve bosutinib alan hastaların 1'i (%50) ≥CCyR yanıta sahipti.

Son tedavi yanıtı ≥CCyR olanların 11'i (%26.2) bazen ilaçlarını almayı unuttuğunu belirtirken, <CCyR olanların 5'i (%50) bazen ilaçlarını almayı unutmaktaydı (p=0.251). CCyR ve üstü tedavi yanıtı olan hastaların 7'si (%16.3) ilaçlarının ona yardımcı olacağından şüphe duyarken, CCyR'dan daha az tedavi yanıtına sahip hastaların 6'sı (%60) ilaçlarına şüphe ile yaklaşmaktaydı (p=0.004). CCyR ve üstü yanıt alan hastaların 29'u (%70.7) sağlık hedeflerine ulaşıp ulaşmadığını bilirken, CCyR'dan daha düşük yanıta sahip 3 (%30) hastanın sağlık hedefine ulaşıp ulaşmadığı konusunda bilgi sahibi olduğu tespit edildi (p=0.017).

Kadın hastaların 14'ü (%58.3), erkek hastaların 6'sı (%20.7) prospektüs bilgisini okuyup anlayamıyordu (p=0.005). Birinci basamak TKİ kullanan hastaların 23'ü (%74.2) prospektüs bilgisini okuyup anlayabiliyorken, diğer hastalarda bu oran %45.5'ti (n:10) (p=0.033).

Birinci basamak TKİ kullanan hastaların 5'i (%16.7) ilaçlarını zamanında reçetelendiremezken, 2. ve 3. basamak TKİ kullananların 5'i (%25) ilaçlarını zamanında reçetelendiremiyordu (p=0.494). Ek hastalığı olan hastaların 8'i (%32) ilaçlarını zamanında reçetelendiremediği için ilaçlarının bittiğini belirtirken, bu sayı ek hastalığı olmayanlarda 2 (%8) idi (p=0.034). DM'si olan hastalarda 5 (%45.5), DM'si olmayanlarda da 5 (%12.8) kişi zamanında ilacını reçetelendiremediğini belirtti (p=0.03). Kardiyovasküler sistem rahatsızlıkları olan hastalarda zamanında reçetelendirme yapamayanlar 8 (%42.1), olmayanlarda 2 (%6.5) olarak tespit edildi (p=0.004).

Ek hastalığı olmayan hastaların 10'u (%35.7), ek hastalığı olan hastaların ise 16'sı (%61.5) günde birden fazla ilaç almanın rahatsız edici ve/ya sakıncalı olduğunu belirtti (p=0.058). Çok fazla ilaç alması gerektiğini düşünen hastaların ortanca yaşı 63 (57-68) olup, aksini düşünenler daha genç hastalardı (ortanca 49, 41-60) (p=0.002). Beklendiği üzere ek hastalığı olanlar (20, %76.9) olmayanlara göre (5, %17.9); DM'si olanlar (10, %90.9) olmayanlara göre (15, %34.9); kardiyak hastalığı olanlar (15, %78.9) olmayanlara (10, %28.6) göre ve günde 3 çeşitten fazla ilaç kullananlar (18, %75) kullanmayanlara (7, %23.3) göre çok fazla ilaç alması gerektiğini düşünüyordu (p<0.0001, p=0.001, p<0.0001, p<0.0001 sırasıyla). Kardiyovasküler sistem hastalığı olan kişiler (6, %31.6) olmayanlara (3, %8.6) kıyasla kendilerini kötü hissetmelerine sebep olan ilaçları almayı daha fazla atlıyor veya bırakıyordu (p=0.03).

Tartışma: Çalışmamızda başta DM ve kardiyak hastalıklar olmak üzere ek hastalıkların varlığının tedavi uyumunu bozduğunu saptadık. Tedavi hedefleri hakkında yeterli bilgisi olmayan ya da ilaçlarına şüphe ile yaklaşan hastaların yeterli tedavi yanıtına ulaşamadığını tespit ettik. İlaç prospektüsünü okuyup anlayabilen hastalarda birinci basamak tedaviye devam oranının daha yüksek olduğunu gördük. Sonuç olarak derin moleküler yanıtlar ve sonrasında tedavisiz takip ya da doz azaltımının hedeflendiği günümüzde hastaların tedavi uyumunu arttırmak için düzenli hasta eğitim programlarının oluşturulması gerektiği kanaatindeyiz.

Anahtar kelimeler: Leukemia, Chronic Myeloid

Kaynaklar

1. Sasaki, Koji et al. "Outcome of Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia in the United States since the introduction of imatinib therapy-The Surveillance, Epidemiology, and End Results database, 2000-2019." Cancer vol. 129,23 (2023): 3805-3814.
2. Hoffmann, V S et al. "The EUTOS population-based registry: incidence and clinical characteristics of 2904 CML patients in 20 European Countries." Leukemia vol. 29,6 (2015): 1336-43.
3. Hochhaus, A et al. "European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia." Leukemia vol. 34,4 (2020): 966-984.
4. Noens, Lucien et al. "Prevalence, determinants, and outcomes of nonadherence to imatinib therapy in patients with chronic myeloid leukemia: the ADAGIO study." Blood vol. 113,22 (2009): 5401-11.
5. İbrahim, Amr R et al. "Poor adherence is the main reason for loss of CCyR and imatinib failure for chronic myeloid leukemia patients on long-term therapy." Blood vol. 117,14 (2011): 3733-6.
6. Marin, David et al. "Adherence is the critical factor for achieving molecular responses in patients with chronic myeloid leukemia who achieve complete cytogenetic responses on imatinib." Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology vol. 28,14 (2010): 2381-8.
7. Hahn SR et al. Development of the ASK-20 adherence barrier survey. Curr Med Res Opin. 2008 Jul;24(7):2127-38.

Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri

Özellik	*N (%)*	*Özellik*	*N (%)*
Meslek		Güncel TKİ	
Ev hanımı	21 (38,9)	İmatinib	32 (59.3)
Mavi yakalı	15 (27.8)	Dasatinib	6 (11.1)
Beyaz yakalı	5 (9.3)	Bosutinib	2 (3.7)
Emekli	12 (22.2)	Nilotinib	14 (25.9)
Bilinmeyen	1 (1.9)	TKİ Basamak Sayısı	
Eğitim Düzeyi		1. basamak	32 (59.3)
İlköğretim	30 (55.5)	2. basamak	12 (22.2)
Lise	9 (16.7)	3. basamak	10 (18.5)
Üniversite	9 (16.7)	Son Yanıt	
Bilinmeyen	6 (11.1)	CHR	3 (5.6)
EK Hastalık		PCyR	7 (13)
Yok	28 (51.9)	CCyR	5 (9.3)
KBH	1 (1.9)	MMR	12 (22.2)
HT	6 (11.1)	MR4	3 (5.6)
HT+İKH+KBH	1 (1.9)	MR4.5	24 (44.4)
KOAH+DM	1 (1.9)	1. Basamak TKİ Değişim Sebebi	
DM+HT	7 (13)	Yetersiz yanıt	18 (81.8)
DM+HT+KOAH	2 (3,7)	Yan etki	3 (13.6)
KBH+HT	1 (1.9)	İsteğe bağlı	1 (4.5)
KBH+DM+HT	1 (1.9)	2. Basamak TKİ Değişim Sebebi	
KOAH+İKH	1 (1.9)	Yetersiz yanıt	4 (40)
Diğer	5 (9.3)	Yan etki	6 (60)

Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

TP-25 Referans Numarası: 336

MYELOPROLİFERATİF HASTALIKLARDA HLAB27 İNSİDANSI VE KLİNİĞE ETKİSİ: PİLOT ÇALIŞMA

İrem Aşık Bal[1], Ayşe Hilal Eroğlu Küçükdiler[2], Atakan Turgutkaya[2], Ali Zahit Bolaman[2], İrfan Yavaşoğlu[2]

[1]Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Hastanesi, İç Hastalıkları
[2]Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Hastanesi, Hematoloji

Giriş ve Amaç: Klinik pratikte sıklıkla Anklizon Spondilit(AS) etyolojisinde yer alan HLA-B27'nin sağlıklı toplumda da %5-7 oranında taşıyıcılığı görülebilmektedir(1). AS'de lösemi; romatoid artrit (RA) ve sistemik lupus eritematozusda (SLE) ise non-Hodgkin lenfoma ve lösemi görülebilmektedir (2). HLA-B27 taşıyıcılığının hematolojik maligniteleri de artırdığı yönünde çalışmalar vardır (3). HLA-B27 pozitifliğinin Kronik Myelositer Lösemi(KML) tanılı hastalarda daha iyi tedavi yanıtı ile ilişkili olduğu gösteren çalışma da vardır (4). Biz de Myeloproliferatif Neoplazi(MPN) ile takip edilen hastalarda HLA-B27 insidansını ve kliniğe etkisini incelemeyi amaçladık

Material – Metot: Çalışmaya Nisan – Ağustos 2024 tarihleri arasında Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Hastanesi Hematoloji Polikliniği'ne başvuran MPN tanısı ile takipli 38 hasta dahil edildi. MPN tanısı kemik iliği biyopsisi ve moleküler tetkikler ile doğrulanmış hastalarda akım sitometri yöntemi ile HLA-B27 varlığı araştırıldı. Araştırma verileri SPSS 25.0 istatistik programı kullanılarak değerlendirildi.. Tanımlayıcı bulgular kategorik değişkenler için sayı ve yüzde dağılımı şeklinde gösterildi. Araştırmada kategorik değişkenler arasında fark olup olmadığını göstermek için Ki Kare Testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık için $p < 0,05$ kabul edildi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 38 hastanın ortalama yaşı 61 olup kadın erkek oranı 1:3'tü. Hastalık alt tiplerine göre bakıldığında; 23 hastada Esansiyel Trombositoz(ET), 5 hastada Polisitemia Vera(PV), 3 hastada Primer Myelofibrozis(PMF), 3 hastada KML ve 4 hastada MPN,sınıflandırılamayan tanısı mevcuttu. Hastaların 16'sında JAK2V617F, 4'ünde CALR (TİP 2 MAJÖR) pozitifliği mevcuttu. 5 hastada genetik tetkiklere ulaşılamadı, 10 hastanın bakılan genetik tetkikleri negatif olarak sonuçlanmıştı fakat MPN tanısı kemik iliği biyopsisiyle konfirme edilmişti.

Çalışmamızda HLA-B27 pozitifliği %15,3 saptanmış olup MPN tanılı hastalarda HLA-B27 pozitifliği literatürdeki sağlıklı popülasyon verilerine göre

istatiksel olarak anlamlı yüksekti(p:0.02819). HLA-B27 pozitif 6 hastanın sadece 1'inde spondilit kliniği vardı.

HLA-B27 taşıyıcılığı bulunan hastalarla olmayanlar arasında tromboz sıklığı açısından istatiksel anlamlı bir fark saptanmadı(p:1,000)(Toplamda 9 hastada tromboz öyküsü vardı.)

Tartışma: 1998 yılında yapılan KML'li hastalarda yapılan gözlemsel bir çalışmada HLA-B27 pozitifliği, interferon-alfa(IFN-α) tedavisine daha iyi yanıt ve daha iyi sağkalım ile ilişkili saptanmıştır.

2001 yılında Au ve arkadaşları tarafından sağlıklı gönüllülerde yapılan bir çalışmada HLA-B27 taşıyıcılarında hematolojik malignite sıklığı araştırılmış ve akut lösemi riskinin arttığını bildirmiştir. HLA-B27'nin akut lösemi de dahil olmak üzere hematolojik malignitelerdeki tam rolü henüz anlaşılmamış olmakla birlikte; immünsuresyon, onkogenik hücrelerin sağlıklı hücreleri taklidi ve hücreler arası bağlantı dengesizliği gibi olasılıklar önerilmiştir(3). Bizim çalışmamızda da HLA-B27 insidansı sağlıklı bireylere göre daha yüksek saptanmış olup(%15,3) olası mekanizmalarla ilişkilendirilebilir.

Son zamanlarda, kronik inflamasyonun MPN'lerin patogenez ve progresyonuna katkıda bulunabileceği hipotezi öne sürülmüştür. İnflamasyon sürecinde TNF-α ve interlökin-6 üretimi; apoptozun inhibisyonunu ve artmış myeloproliferasyonu sağlayan onkogenik transkripsiyon faktörlerini, örneğin nükleer faktör kappa beta ve sinyal iletici transkripsiyon aktivatör 3'ü artırabilir. Bu nedenle, AS gibi kronik inflamatuar hastalıklar MPN'ler için bir risk faktörü olarak kabul edilebilir; ancak romatizmal hastalıklar ile MPN'ler arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için daha fazla araştırma gereklidir(5).

Bizim çalışmamızda da MPN ve HLA-B27 arasında klinik, tromboz açısından anlamlı farklılık saptanmamakla birlikte HLA-B27 insidansı artmış olarak bulunmuştur. Bu konuda daha fazla hasta sayısı ile yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Myeloproliferatif hastalık, HLA-B27, tromboz

Kaynaklar

1. van de Sande, Marleen GH, and Dirk Elewaut. "Pathophysiology and immunolgical basis of axial spondyloarthritis." Best Practice & Research Clinical Rheumatology (2023): 101897.
2. Mellemkjaer, L., Andersen, V., Linet, M.S., Gridley, G., Hoover, R. And Olsen, J.HNon-Hodgkin's lymphoma and other cancers among a cohort of patients with systemic lupus erythematosus. Arthritis and Rheumatism. . 1997; 40: 761± 768.
3. Au, W. Y., et al. "Risk of haematological malignancies in HLA-B27 carriers." British journal of haematology 115.2 (2001): 320-322.
4. Cortes, J., et al. "Association of HLA phenotype and response to interferon-alpha in patients with chronic myelogenous leukemia." Leukemia 12.4 (1998): 455-462.
5. Lee, Dae-Sung, et al. "A Case of Essential Thrombocythemia in a Patient with Ankylosing Spondylitis Concomitantly Treated with Adalimumab." Journal of Rheumatic Diseases 22.1 (2015): 51-55.

Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

TP-26 Referans Numarası: 400

HİDROKİSÜRE DİRENÇLİ/İNTOLERAN POLİSİTEMİA VERA HASTALARINDA RUKSOLİTİNİB KULLANIMI; TEK MERKEZ DENEYİMİ

Seçil Salim[1], Ayşe Tülin Tuğlular[1], Tayfur Toptaş[1], Asu Fergün Yılmaz[1], Meral Uluköylü Mengüç[1], Fatma Arıkan[1], Ahmet Mert Yanık[1], Özlem Candan[1], Arda Bayar[1], Fatma Temiz[1], Hatice Gizem Günhan[1], Işık Atagündüz[1]

[1]Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı

Giriş: Polisitemia Vera (PV), kırmızı kan hücrelerinin klonal proliferasyonu sonucunda eritrosit kütlesinde artış ile birlikte önemli semptom yükü, artan venöz ve arteriyel tromboz riski, myelofibrozis ve/veya lösemik dönüşüm ile ilişkisi olan kronik myeloproliferatif bir neoplazmdır. Hidroksiüre (HU) yüksek riskli veya tedavi gereksinimi olan hastalarda ilk tercih sitoredüktif tedavidir.[1] Yüzde 25 hastada HU direnci veya intoleransı olduğu ve başlangıç yanıtı olan hastaların yaklaşık üçte birinde yanıt kaybı gelişebildiği bilinmektedir.[2] PV hastalarında %95 -97 oranında exon 14, kalan hastaların da çoğunluğunda exon 12 üzerindeki JAK2 geninde mutasyon mevcuttur.[3] Ruksolitinib bu hastalarda regülasyonu bozulmuş olan JAK-STAT yolağını hedefleyen bir JAK1/2 inhibitörüdür. Çalışmamızda merkezimizde takip edilen HU dirençli/intoleran PV hastalarında ruksolitinib kullanımına ilişkin gerçek yaşam verilerini sunmayı amaçladık.

Yöntem: Retrospektif çalışmamıza merkezimizde takip edilen 18 yaş üzeri, HU dirençli ve/veya intoleran, en az 3 ay takip süresi olan 12 hasta dahil edildi. Hasta dosya kayıtları ve elektronik verileri kaydedilerek analiz edildi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 12 hastanın ortanca yaşı 72 (58-87) olup, %41.7 'si (n =5) kadın, %58,3' ü (n=7) erkek cinsiyetti. Tüm hastalarda JAK2 V617F mutasyonu mevcuttu. Tanı sırasında %58,3 (n=7) hastada tromboz öyküsü mevcut idi. Tanısal süreçte yapılan kemik iliği biyopsisi patoloji verilerine ulaşılabilen 10 hastanın %30'unda (n=3) retikülin fibrozis mevcut olmayıp sırasıyla %60 (n=6) ve %10 (n=1) hastada 1. derece ve 2. derece retikülin fibrozis bulguları mevcut idi. Tüm hastalarda en az 1 komorbidite olduğu görülmüş olup en sık rastlanan komorbiditeler sırasıyla esansiyel hipertansiyon (n=9), koroner arter hastalığı (n=5) ve iskemik serebrovasküler hastalık (n=4) idi. HU dirençli hasta oranı %17 (n=2), HU intoleran hasta oranı %75 (n=9), hem dirençli hem intoleran hasta oranı ise %8 (n=1) idi. Hastaların %75' i (n=9) ruksolitinibi 2. sıra, %25' i ise (n=3) ruksolitinibi 3. sıra tedavi olarak almıştı. Ruksolitinib öncesi yapılan serolojik taramalarda 3 hastada (%25) anti HBc Ig G pozitifliği saptanmış olup, 2 (%17) hastaya Hepatit B profilaksisi verilmişti. Ruksolitinib öncesi %33 (n=4) hastada hematokrit ≥ 45% olup bu hastaların %75' inde (n=3) ortanca bir ayda %45 altı olan hematokrit hedefine ulaşıldı, takibinde tedavi uyumsuzluğu bildirilen 1 hastada (%25) hematokrit hedefine ulaşılamadı. Ruksolitinib öncesi hematokrit <45 olan (n=8) tüm hastaların hematokrit yanıtı korundu. Ruksolitinib öncesi son 24 haftada toplam 5 hastaya 7 kez flebotomi yapılmışken, ruksolitinib sonrası 24 haftada yalnızca tedavi uyumsuz olan 1 hastaya 1 kez flebotomi yapıldı. Ortanca takip süresi 33.5 ay idi. Takip süresince %92 (n=11) hastada flebotomi ihtiyacı gelişmedi. Ruksolitinib öncesi ultrasonografi ile değerlendirilen dalak kraniokaudal uzunluğu ≥120 mm olan 6 hastanın 5'inde (%83) ultrasonografik dalak uzunluğunda ortanca %22 azalma saptandı. En iyi dalak yanıtının ulaşıldığı ortanca süre 12 aydı. Ruksolitinib altında ortanca 33.5 ay takip süresince %8 (n=1) hastada tromboz gelişimi (subsegmenter pulmoner emboli) görüldü. İki hastada (%17) tedavinin 33. ve 35. aylarında myelofibrozise progresyon saptandı. Hastalarda myelodisplastik sendrom veya akut lösemiye progresyon görülmedi. Herhangi bir derece hematolojik ve/veya nonhematolojik yan etki görülme sıklığı %75 (n=9) idi. Herhangi bir derece anemi görülme sıklığı %67 olup (n=8) anemi en sık görülen yan etki idi. Grade 3 ve üzeri hematolojik yan etki yalnızca 1 hastada (%8) görüldü. En sık nonhematolojik yan etki ise %25 (n=3) hastada görülen hafif kanama bulguları idi (epistaksis n=2, subkonjunktival hemoraji n=1, ciltte morluklar n=1). Herpes Zoster enfeksiyonu 1 hastada (%8) gelişti, antiviral tedavi ve tedaviye geçici ara verilerek kontrol altına alındı. Malignite gelişimi 1 hastada (%8) izlendi (Ciltte eş zamanlı bazal hücreli ve skuamöz hücreli karsinom). Görülen diğer nonhematolojik yan etkiler ise 1 hastada (%8) 1. derece transaminaz yüksekliği, 1 hastada (%8) 2. derece akut böbrek hasarı idi. Yüzde 25 (n=3) hastada doz ayarı gerektiren, %17 (n=2) hastada ise tedavi kesilmesini veya ara verilmesini gerektiren yan etkiler görüldü.

Sonuç: Ruksolitinib HU dirençli ve/veya intoleran, tedavi öncesi hematokrit değeri ≥ %45 olan hastalarda ortanca bir ayda %45' in altı olan hematokrit hedefinin sağlanmasında, hematokrit yanıtlı hastaların hematokrit değerlerinin hedef aralıkta tutulmasında, flebotomi ihtiyacının azaltılmasında etkin bir ajandır. Çalışmamızda doz ayarı ve tedavi kesilmesini gerektiren yan etki sıklığı sırasıyla %25 ve %17 saptanmış olup ruksolitinib komorbidite yükü fazla olan, ulaşılabilir tedavi seçeneklerinin oldukça kısıtlı olduğu bu popülasyonda dikkatli takip ile tedavide tercih edilebilecek etkin bir ajandır.

Anahtar kelimeler: Polisitemia vera, ruksolitinib, hidroksiüre direnci, hidroksiüre intoleransı

Kaynaklar

1. Tefferi A, Barbui T. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2015 update on diagnosis, risk-stratification and management. Am J Hematol 2015; 90:162–73.
2. Alvarez-Larrán A, Pereira A, Cervantes F, et al. Assessment and prognostic value of the European LeukemiaNet criteria for clinicohematologic response, resistance, and intolerance to hydroxyurea in polycythemia vera. Blood 2012; 119:1363–9.
3. Tefferi A, Lavu S, Lasho TL, et al. JAK2 exon 12 mutated polycythemia vera: the Mayo Clinic-University of Florence experience with 33 consecutive cases and comparison with JAK2 V617F mutated disease. Am J Hematol 2018; 93:E93–6.

■ Yaşam Kalitesi / Etik / Hukuk / Sosyal İçerikler

TP-27 Referans Numarası: 114

KRONİK MİYELOİD LÖSEMİ TANILI HASTALARDA HUZURSUZ BACAK SENDROMUNUN SIKLIĞI, KLİNİK ÖNEMİ VE YAŞAM KALİTESİ İLE HASTALIK SEYRİNE OLAN ETKİLERİ

Turgut Gürer[1], Ulgar Boran Günay[2], Berkay Kılıç[2], Deniz Özmen[2], Tuğrul Elverdi[2], Ayşe Salihoğlu[2], Muhlis Cem Ar[2], Zafer Başlar[2], Ahmet Emre Eşkazan[2]

[1]S.b.ü Haseki Eğitim Ve Araştırma Hastanesi
[2]İ.ü.c. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi

Amaç: Kronik miyeloid lösemi (KML), bir Philadelphia pozitif miyeloproliferatif neoplazidir (MPN). Huzursuz bacak sendromu (HBS), genellikle dinlenme sırasında veya gece ortaya çıkan bacakları hareket ettirme dürtüsü ile karakterize edilen bir sensörimotor bozukluktur. Philadelphia negatif MPN'lerde HBS prevalansını değerlendiren az sayıda çalışma bulunmakla birlikte, KML ile HBS arasındaki ilişkiyi araştıran herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızın amacı, KML'de HBS prevalansını değerlendirmek ve HBS'nin hastalık seyri ve yaşam kalitesi üzerindeki etkisini araştırmaktır.

Yöntem: Ocak ve Ağustos 2023 tarihleri arasında polikliniğimizi ardışık olarak ziyaret eden KML hastaları çalışmaya davet edildi. Demografik veriler, hastalık risk skorları, komorbiditeler, tirozin kinaz inhibitörü (TKİ) tedavileri, moleküler yanıtlar ve takip verileri retrospektif olarak belgelendi. HBS, Uluslararası Huzursuz Bacaklar Sendromu Çalışma Grubu Derecelendirme Ölçeği ile değerlendirildi. Anksiyete, depresyon, yorgunluk ve umutsuzluk değerlendirmeleri ilgili Beck testleri; yorgunluk, FACIT-yorgunluk ölçeği; yaşam kalitesi, EORTC Yaşam Kalitesi Anketleri (QLQ-C30 ve QLQ-CML24); uyku kalitesi, Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi ile ölçüldü. HBS tanısı alan hastaların elektromiyografik (EMG) ve nörolojik muayene ile değerlendirmeleri yapıldı.

Bulgular: 164 hasta çalışmaya dahil edildi. Tanıdaki ortanca yaş 41 (aralık, 7-76) olup, 86 hasta (%52,4) erkekti. Analiz sırasında tüm hastalar TKİ almaktaydı; 129 hasta (%78,7) imatinib, 34 hasta (%20,7) ikinci nesil TKİ ve bir hasta (%0,6) ponatinib almaktaydı. Ortanca takip süresi 11 yıl (aralık, 2-24 yıl) idi. HBS, 33 hastada (%20,1) tespit edildi. HBS olan hastalar arasında iki hastada demir eksikliği ve altısında EMG ile nöropati saptandı; hepsi tip 2 diyabet hastasıydı. HBS olan ve olmayan hastalar arasında cinsiyet, tanı yaşı, risk skorları, TKİ tedavi dağılımı ve süresi veya komorbidite açısından anlamlı fark bulunmadı. Umutsuzluk ölçeği, bakım memnuniyeti ve sosyal yaşam puanları ve EORTC QLQ-C30 özet puanları açısından da gruplar arasında anlamlı fark yoktu.

HBS olan hastalar, olmayanlara kıyasla anlamlı derecede daha kötü uyku kalitesi (p=0,016), daha yüksek anksiyete (p<0,001), depresyon (p=0,005) ve yorgunluk (p<0,001) düzeyleri sergiledi; ayrıca semptom yükü, kaygı/ruh hali ve günlük yaşam etkileri ve beden imajı ile ilgili sorunlar da daha fazlaydı (hepsi p<0,001). Hematolojik ve non-hematolojik toksisiteler nedeniyle TKİ doz azaltma ihtiyacı, HBS olan hastalarda %18,1 ve HBS olmayanlarda %17,6 olarak gözlendi (p=0,933). Moleküler yanıtlar, HBS olan ve olmayan hastalar arasında karşılaştırılabilir olup; HBS olanlarda %12,1 majör moleküler yanıt (MMY) ve %87,9 derin moleküler yanıt (DMY) ($MY^{4.0}$ veya daha derin) oranları ile HBS olmayanlarda %18,3 MMY ve %70,2 DMY oranları (p=0,196) gözlendi. Çok değişkenli analiz, yüksek CML24 semptom yükü puanına sahip hastaların HBS için artmış risk taşıdığını ortaya koydu (OR=1,077).

Sonuç: Uluslararası veriler, normal popülasyonda HBS prevalansının %7,2 ile %11,5 arasında, Türkiye'de ise %3,2 ile %5,5 arasında değiştiğini göstermektedir. KML hastalarında HBS prevalansı artmış olup, anksiyete, depresyon ve yorgunluğu şiddetlendirirken, uyku kalitesini ve genel yaşam kalitesi ölçütlerini kötüleştirmektedir. HBS, moleküler yanıtları etkilememektedir. HBS varlığı, büyük ölçüde hastalığın kendisi ile ilişkili olup, TKİ süresi veya türü ile ilişkilendirilememektedir. Çalışmada tedavisiz izlenen hasta yoktu; ancak HBS olan ve stabil DMY olan hastalarda, tedavisiz remisyon denenebilir ve bu, TKİ tedavisinin HBS gelişimi üzerindeki potansiyel etkisini değerlendirmeye yardımcı olabilir. Ayrıca, KML hastaları arasında HBS patogenezi ile ilgili diğer faktörleri incelemek kapsamlı bir anlayış için kritik öneme sahiptir. Çalışmamız, literatürde öncü bir çaba olarak, bu mekanizmalara ilk bakışları sağlamakta ve gelecekteki araştırmalar için temel oluşturmaktadır.

Anahtar kelimeler: kronik miyeloid lösemi, huzursuz bacak sendromu, yaşam kalitesi

Tablo 1. KML hastalarının temel özellikleri ve tedavi detayları (2KTKİ, ikinci kuşak tirozin kinaz inhibitörü).

Parametre	*Sonuç*
Cinsiyet, n (%) [n=164] Erkek ; Kadın	86 (52.4) ; 78 (47.6)
Tanı anındaki ortanca yaş, yıl (aralık)	41 (7-76)
Komorbidite, n (%) [n=162] Var ; Yok	122 (75.4) ; 40 (24.6)
ELTS risk skorları, n (%) [n=147] Düşük risk ; Orta risk ; Yüksek risk	105 (71.4) ; 28 (19.0) ; 14 (9.5)
Sokal risk skorları, n (%) [n=146] Düşük risk ; Orta risk ; Yüksek risk	75 (51.4) ; 49 (33.6) ; 22 (15.1)
Ortanca TKİ maruziyet süresi, ay (aralık)	149 (20-254)
Mevcut TKİ, n (%) [n=164] İmatinib ; 2KTKİ ; Nilotinib ; Dasatinib ; Bosutinib ; Ponatinib	129 (78.7) ; 34 (20.7) ; 18 (52.9) ; 13 (38.2) ; 3 (8.9) ; 1 (0.6)

Tablo 2. HBS olan ve olmayan hastalar arasında demografik veriler, risk skorları, TKI tedavileri, uyku kalitesi, anksiyete, depresyon, umutsuzluk, yorgunluk ve yaşam kalitesi ölçeklerinin karşılaştırılması (PUKİ, Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi; QLQC30, EORTC QLQ-C30 v3; CML24, EORTC QLQ-CML24).

Parametre	*HBS saptanan KML hastaları (n=33)*	*HBS saptanmayan KML hastaları (n=131)*	*p değeri*
Cinsiyet, kadın (%)	19 (57.6)	59 (45.0)	0.200a
Tanı anındaki ortanca yaş, yıl (aralık)	43(17-69)	41 (7-73)	0.228a
Komorbidite, var (%)	27 (81.8)	94 (71.8)	0.240b
ELTS risk skoru, n (%) [n=147] Düşük risk ; Orta risk ; Yüksek risk	22 (73.3) ; 5 (16.7) ; 3 (10.0)	83 (70.9) ; 23 (19.7) ; 11 (9.4)	0.932b
Sokal risk skoru, n (%) [n=146] Düşük risk ; Orta risk ; Yüksek risk	16 (53.3) ; 10 (33.3) ; 4 (13.3)	59 (50.9) ; 39 (33.6) ; 18 (15.5)	0.949b
Ortanca TKİ maruziyet süresi, ay (aralık)	167 (38-250)	141 (20-254)	0,300c
Mevcut TKİ, n (%) [n=164] İmatinib ; 2KTKİ ; Nilotinib ; Dasatinib ; Bosutinib ; Ponatinib	25 (75.8) ; 8 (24.2) ; 1 (12.5) ; 1 (12.5) ; 6 (75) ; 0 (0)	104 (79.4) ; 26 (19.8) ; 2 (7.4) ; 12 (44.4) ; 12 (44.4) ; 1 (0.8)	0,828b
PUKİ İyi ; Kötü	3 (9.7) ; 28 (90.3)	40 (33.6) ; 79 (66.4)	0.016b
Beck Anksiyete envanteri Hafif ; Orta ; Ciddi	23 (69.7) ; 6 (18.2) ; 4 (12.1)	124 (94.7) ; 7 (5.3) ; 0 (0)	<0.001b
Beck Depresyon envanteri Minimal ; Hafif ; Orta ; Ciddi	14 (42.4) ; 10 (30.3) ; 5 (15.2) ; 4 (12.1)	94 (71.8) ; 26 (19.8) ; 9 (6.9) ; 2 (1.5)	0.005b
Beck Umutsuzluk ölçeği Minimal ; Hafif ; Orta ; Ciddi	13 (39.4) ; 11 (33.3) ; 5 (15.2) ; 4 (12.1)	80 (61.1) ; 33 (25.2) ; 12 (9.2) ; 6 (4.6)	0.117b
FACIT Yorgunluk ölçeği Minimal ; Ciddi	16 (48.5) ; 17 (51.5)	111 (84.7) ; 20 (15.3)	<0.001b
QLQC30 Özet Skoru Ortalama ± SS	82.49 ± 17.03	83.26 ± 14.66	0.783c
CML24 Semptom Yükü Ortalama ± SS	40.4 ± 19.2	20.7 ± 15.3	<0.001c
CML24 Kaygı/ruh hali etkisi Ortalama ± SS	36.36 ± 19.96	18.38 ± 19.47	<0.001c
CML24 Günlük hayata etki Ortalama ± SS	39.72 ± 23.26	18.39 ± 18.37	<0.001c
CML24 Bakım memnuniyeti Ortalama ± SS	66.2 ± 24.1	66.9 ± 27.3	0.751c
CML24 Vücut İmajı sorunları Ortalama ± SS	34.34 ± 28.25	16.78 ± 23.52	<0.001c
CML24 Sosyal yaşam memnuniyeti Ortalama ± SS	57.6 ± 22.5	60.8 ± 29.4	0.487c
a. t-test	b. Ki-Kare Test	c. Mann-Whitney U Test	

■ Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

TP-28 Referans Numarası: 17

AZERBAYCANDAKI GENÇ PRİMER MYELOFİBROZİSLİ HASTALARIN GERÇEK YAŞAM VERİLERİ

Elmir Guluyev [1], Meded Abbasov[1], Azer Kerimov[2]

[1]Azerbaycan Milli Savunma Bakanlığı Baş Klinik Hastanesi
[2]Ulusal Hematoloji Ve Transfuzyon Merkezi

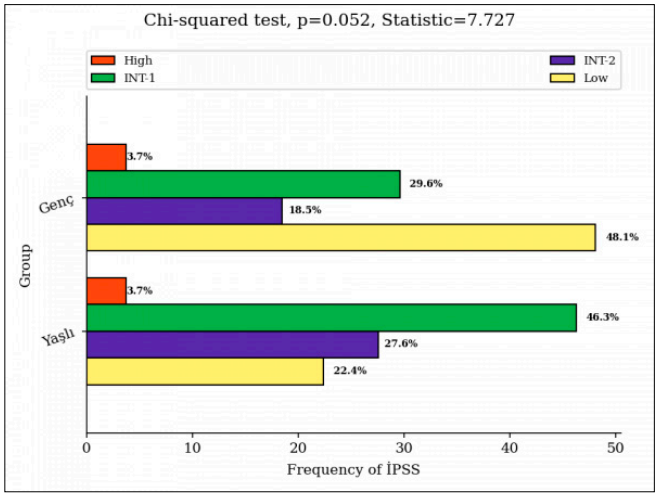
Giriş: Primer myelofibrozis(PMF) yaşlıların hastalığı olarak bilinir ve genç hastalarda az sayıda kapsamlı çalışmalar yapılmışdır. Bu çalışmada Azerbaycandakı genç PMF hastaların klinik ve laboratuvar verilerini geriye dönük olarak inceledik.

Yöntem: Azerbaycan Ulusal Hematoloji ve Transfuzyon Merkezinde kayıtlı olan, tanı anında 50 yaş altında olan- genç PMF hastalarının verileri incelendi.

Bulgular: Toplam 162 hasta çalışmaya alındı. Genç hasta sayısı 27(16.7%) idi ve medyan yaş 42 idi. Bu hastaların verileri 135 yaşlı (50 yaş ve üzeri) hastalarla karşılaştırıldı. Genç hasta grubunda daha fazla kadın vardı. Yaşlı hastalara kıyasla genç hastaların PrePMF evrede olması, daha yüksek Hgb ve LDH değerlerine sahib olması, daha düşük lökosit ve trombosit sayısı olması gözlemlendi. Jak2V617F mutasyonu pozitif hasta sayısı genç grupda daha fazla idi. Medyan dalak ve karaciğer boyutu daha küçük idi.

Sonuç: Genç PMF hastaları yaşlılara göre farklı klinik laboratuvar bulgulara sahipdi. Çalışmamızın yetersiziliği az sayıda genç hastayla yapılması idi. Daha fazla hasta ile çalışma yapılmasına ihityaç var.

Anahtar kelimeler: Primer myelofibrozis, Jak2V617F mutasyonu, Kemik iliği fibrozisi, Splenomegali



Grafik 1.

Tablo 1. Hasta özellikleri

Değişkenler	*Genç hastalar (N=27)*	*Yaşlı hastalar (N=135)*	*P değeri*
Yaş (medyan)	42 (19-49)	61 (50-59)	0.001
Cinsiyet			0.14
Erkek	10 (37%)	74 (54.8%)	
Bayan	17 (63%)	61 (45.2%)	
İPSS risk grup			0.52
Low	13 (48.1%)	30 (22.4%)	
INT-1	8 (29.7%)	62 (46.3%)	
INT-2/High	6 (22.2%)	42 (31.3%)	
Evre			0.004
PrePMF	15 (55.6%)	23 (17%)	
Bariz PMF	12 (44.4%)	112 (83%)	
Jak2V617F , n=84			0.06
pozitif	17 (94.4%)	48 (72.7%	
negatif	1 (5.6%)	18 (27.3%)	
	N=18	N=66	
Dalak, sm (medyan) n=136	17.9 (13: 21) N=22	20.55 (12: 34) N=114	0.005
Karaciğer, sm (medyan) n=135	15.05 (10.9: 17.6) N=22	16.2 (10.4: 27) N=113	0.005
Hgb, g/dl (medyan)n=156	13.1 (5.5;18.0) N=25	10.5 (2.1;19.4) N=131	0.009
Lökosit, x10^9/L (medyan)n=155	10.06 (2; 47) N=25	14.59(0.2: 200.0) N=130	0.174
Trombosit, x10^9/L (medyan)n=155	358 (49: 1381) N=25	333(24: 1910) N=130	0.334
LDH, U/L (medyan) n=77	530 (161: 767) N=13	493 (153: 742) N=64	0.586

TP-29 Referans Numarası: 204

İLK TRİMESTERİNDE DASATİNİBE MARUZ KALAN KRONİK MYELOİD LÖSEMİ TANILI GEBE HASTA

Veysel Berk Güner[1], Elif Suyanı[1]

[1]T.c. Sağlık Bakanlığı Adana Şehir Hastanesi

Kronik Myeloid Lösemide (KML) tirozin kinaz inhibitörlerinin (TKİ) özellikle ilk trimesterde kullanımının fetal anomaliler ve düşük gibi gebelik komplikasyonlarına yol açabildiği bilinmektedir. Gebeliğinin ilk 6 haftasında dasatinib kullanımı olmasına rağmen, herhangi bir fetal anomali ya da gebelik komplikasyonu görülmeyen KML hastasını sunduk.

10.08.2022 tarihinden bu yana KML tanısı ile takip edilen ve tedavi olarak Dasatinib kullanan 39 yaşında kadın hasta, 01.03.2023 tarihinde rutin hematoloji poliklinik kontrolüne başvurdu. Alınan anamnezde hastanın gebelik şüphesi olması üzerine; gebelik durumunun değerlendirilmesi amacıyla kadın doğum konsültasyonu istendi. Kadın doğum konsültasyonu sonrasında hastanın 6 haftalık gebe olduğu tespit edildi ve dasatinb tedavisi kesildi. İlk trimesterde TKI'ların kullanımı önerilmediğinden hastanın almakta olduğu dasatinib kesildi ve Pegile İnterferon başlandı. Pegile-İnterferon tedavisi gebelik boyunca devam edildi.

Hastanın gebelik öncesi bcr-abl titresi ISI ile %0,047 iken; gebeliğin 15. haftasında bcr-abl değeri ISI ile %7,359 olarak tespit edildi. Gebeliğin 15. haftasındaki tam kan sayımında beyaz küre: 5.5 x 10^3/µL, hemoglobin : 11.4 g/dL, platelet: 190 x 10^3/µL saptandı. Hastanın takibinde beyaz küre-de artış ve hemogram değerinde bir bozulma izlenmedi. Dolayısıyla hasta 38 haftaya kadar Pegile-İnterferon tedavisi ile gebeliğine devam edebildi. Gebeliğinin 38. haftasında bebek gelişiminin normal olması üzerine hastanın dasatinib tedavisinin kesintiye uğramaması ve tedaviye yeniden başlanabilinmesi amacıyla sezeryan doğum gerçekleştirildi. Doğum sonrası hastaya 09.10.2023 tarihinde dasatinib tedavisi tekrar başlandı ve son gönderilen bcr-abl titresi ISI ile %0,001 olarak bulundu.

Etik sebepler ile, gebelik sırasında TKI kullanımının etkilerini araştıran geniş ölçekli ve kontrollü bir çalışma bulunmamaktadır. Bu konu ile ilgili veriler vaka sunumlarına dayanmaktadır. Biz de gebe olduğunun bilincinde olmadan ilk 6 hafta dasatinib kullanan ve buna bağlı bebekte bir gelişimsel anomalinin gelişmediği, annede de gebelik komplikasyonun olmadığı bir vaka sunduk.

Anahtar kelimeler: Kronik Miyeloid Lösemi, Gebelik, Dasatinib, Tirozin Kinaz İnhibitörü

Kaynaklar

1. Eur J Haematol. 2016 Aug;97(2):145-54. doi: 10.1111/ejh.12695. Epub 2015 Nov 30.
2. J Clin Oncol. 2016 Aug 20;34(24):2851-7. doi: 10.1200/JCO.2015.66.2866. Epub 2016 Jun 20.
3. Am J Hematol. 2023 Nov;98(11):1762-1771. doi: 10.1002/ajh.27073. Epub 2023 Aug 30.
4. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2019 Dec 6;2019(1):433-442.
5. Clin Cancer Res. 2007 Dec 1;13(23):7080-5.
6. N Engl J Med. 2017 Mar 9;376(10):917-927.
7. J Clin Oncol. 2016 Jul 10; 34(20): 2333–2340.
8. Arch Gynecol Obstet. 2017 Feb;295(2):269-271. doi: 10.1007/s00404-016-4262-z. Epub 2016 Dec 10.
9. J Natl Compr Canc Netw. 2009 Nov;7(10):1050-8. doi: 10.6004/jnccn.2009.0069.
10. Blood. 2008 Jun 15;111(12):5505-8. doi: 10.1182/blood-2007-10-114900. Epub 2008 Mar 5
11. Am J Hematol. 2015 Dec;90(12):1111-5. doi: 10.1002/ajh.24186. Epub 2015 Oct 12.
12. Int J Hematol. 2006 Dec;84(5):459-62. doi: 10.1532/IJH97.A20610.

■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

TP-30 Referans Numarası: 256

MULTİPL MİYELOMDA YANIT DERİNLİĞİNİN ÖLÇÜMÜNDE SERUM SPEKTROMETRİK (MALDI-TOF) VE KEMİK İLİĞİ AKIM SİTOMETRİK KALINTI HASTALIĞIN (FLOW-MKH) KARŞILAŞTIRMALI ANALİZ SONUÇLARI

Ece Vural[1], Hamit Aytekin[2], Merve Aydoğan[3], Güldane Cengiz Seval[3], Ramazan Öcal[4], Oral Nevruz[2], Ahmet Tarık Baykal[5], Klara Dalva[3], Meral Beksaç[4]

[1]*Sivas Numune Hastanesi, Hematoloji Bölümü*
[2]*Liv Hospital Ankara, Hematoloji Bilim Dalı*
[3]*Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı*
[4]*İstinye Üniversitesi Tıp Fakültesi, Liv Hospital Ankara, Hematoloji Bilim Dalı*
[5]*Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı*

Giriş: Günümüzde Multipl Miyelom (MM) tedavisinde minimal kalıntı hastalık (MKH) negatifliği önemli bir tedavi başarı göstergesi ve prognostik parametre olmuştur [1]. Bu nedenle MKH ölçüm yöntemleri rutine girmiştir. Kemik iliğinden (Kİ) akım sitometrik inceleme veya yeni nesil gen dizilimi analizi yapılabiliyorken daha az invazif olarak serumda kütle spektrometrisi (MALDI-TOF MS (Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization- Time of Flight, Mass Spectrometry) de giderek yaygınlaşan duyarlı ve uygulanabilir yöntemler olmuştur[2]. Analizde kliniğimizde tedavi gören hastalarda yanıt derinliğini değerlendirmede Kİ Flow-MKH ve serumda MALDI-TOF sonuçları karşılaştırılacaktır.

Yöntem: Daratumumab ya da teclistamab gibi hedefe yönelik antimiyelom tedavi (mAb) almakta olan hastaların da aralarında bulunduğu 11 MM hastasının MKH ölçümlerinde Flow-MKH ve MALDI-TOF yöntemleri karşılaştırıldı. Tedavi yanıt değerlendirmesinde serum/idrar immunelektroforez(IFE)/Flow MKH ile şüpheli veya uyumsuz pozitiflik saptanan olgularda Kİ ile eş zamanlı MALDI-TOF incelemesi gerçekleştirildi. Flow-MKH değerlendirilmesi için Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Flow Sitometri Laboratuvarı'nda EDTA' lı Kİ örneğindeki plazma hücrelerinin analizi için CD38.FITC/ CD81.PE/ CD19.ECD/ CD117.PC7/ CD138. APC/ CD56.APCA700/ CD27.A750/CD45. KO ve cKAPPA.FITC/ cLAMBDA. PE/CD19.ECD/CD27.PC7/CD138.APC/ /CD45.KO'dan oluşan iki antikor paneli kullanıldı. İlki ile atipik hücreler tanımlanırken ikinci tüpte CD19-CD27z+/- olan, atipik, plazma hücrelerinin klonaliteleri değerlendirildi. Her bir tüpte az 100000 lokösit incelendi (duyarlık düzeyi 10^{-5}). Veriler 3 lazerli 10 renk (3L10C) analiz özelliği bulunan Navios cihazında (Beckman Coulter, Miami USA) değerlendirildi. Analizler Kaluza yazılımı kullanılarak yapıldı. MALDI-TOF için Bruker rapifleX MALDI Tissuetyper cihazı kullanıldı. Öncelikle serum rezin ile muamele edilerek hafif zincirlerin sabit bölgesine bağlanması sağlandı. Bağlayıcı olmayan proteinler uzaklaştırıldı. Elüsyon tamponu ile hafif ve ağır zincirlerin arasındaki bağlar koparılarak numuneler MALDI-TOF ile analiz edildi. İlaçlar ile etkileşiminde hedef molekül zenginleştirmesi için IgG Kappa (Daratumumab) veya Lambda (Teclistamab) Thermo Capture select rezin yapıldı[4]. Sonuçlar listelendi. IFE, Flow MKH ve MALDI-TOF sonuçları ikili olarak Fischer'in kesinlik testi ile karşılaştırıldı.

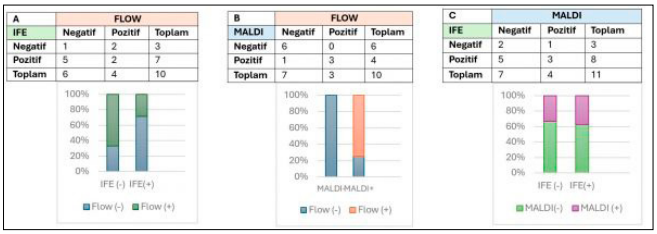
Sonuçlar: 2023'te Mayo Clinic'e (n=6), 2024'te Acıbadem ARGE Laboratuvarı'na (n=5) örnekleri gönderilen 11 MM hastası analiz edildi. Erkek kadın oranı 4,5; ortanca yaş 61'di (51-66). Hastaların 5'inde IgG ağır zinciri varken 4 hasta hafif zincir miyelomdu. Hastaların 7'si sadece 1 sıra, 4'ü 2 sıra tedavi almıştı. Hastalardan 2'si analiz sırasında tedavisiz izlemdeydi. Daratumumab maruziyeti olan 5hasta mevcut olup, bir hasta teclistamab almaktaydı. MALDI-TOF ile 4, flow ile 4 ve IFE ile 8 hastada pozitiflik saptandı. Hastaların sonuçları tablo 1'de, 3 testlerin korelasyonu ise Figür 1'de sunulmuştur. Buna göre MALDI-TOF ile flow arasında anlamlı ilişki mevcutken (p=0,03), IFE ile MALDI-TOF, IFE ile flow arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır. (Fisher'in kesin testi p>0,5).

Tartışma ve yorum: MKH ölçümünde Kİ'de Flow-MKH giderek artan sıklıkta kullanılmakta olsa da işlemin invazif oluşu ve yöntemin standardizasyon sorunları nedenleriyle daha az invazif yöntemler aranmaktadır. Biz de Flow-MKH'nın prognostik önemine dair deneyimlerimizi birçok kez sunmuştuk. STAMINA çalışmasında MALDI-TOF'un progresyonsuz ve toplam sağ kalımı öngörmede daha başarılı olduğu gösterilmiştir[5]. Flow MKH ve MALDI-TOF'un birebir karşılaştırıldığı bir çalışmada da MALDI-TOF üstün saptanmıştır[6]. Analizimizde hasta sayısı nedeniyle sadece standart metotlarla Flow-MKH ve MALDI-TOF tekniği sonuçlarının karşılaştırıldı. Ülkemizde ilk kez gerçekleştirilen bu değerlendirmede kendisi de mAb olan ilaçların IFE de yanıltıcı sonuçlara yol açabileceği yukardaki tabloda görülmektedir. Oysa lambda monoklonal iki hastada IgG kappa band saptanmasına rağmen MALDI-TOF ile lambda zenginleştirmesi yapılarak hem IgG kappa hem de lambda band varlığı gösterilerek MKH tespit edilebildi. Flow ile MKH saptanıp MALDI-TOF negatif bulunan bir hastada durum Kİ'de hastalık klirensinin perifer kana(PK) göre daha duyarlı olmasına bağlandı. Flow ile MKH saptanamayan bir hastada MALDI-TOF 'un MKH saptayabilmesi bu tekniğin dolaşan PK'dan monoklonal protein klerensinin Kİ yanıtını eş zamanlı izlemediği yorumu yapılabilir.MKH belirlemede sadece flow ile MALDI-TOF arasında anlamlı korelasyon saptandı. (p=0,03). Sonuç olarak IFE pozitifliği saptanan ancak tam yanıt düşünülen hastalarda Kİ biyopsisinin yapılamadığı durumlarda MALDI-TOF önerilebilir bir yöntemdir. MALDI-TOF negatif saptandığında Kİ'den flow analizi tam yanıtı kanıtlamak için kaçınılmazdır. Sonuçta mAb hastalarda MALDI-TOF analizinin yanıt değerlendirmede değerli, özgül ve duyarlı bir yöntem olduğu görülmektedir.

Anahtar kelimeler: Kütle spektrometri, minimal kalıntı hastalık, akım sitometri

Kaynaklar

1. Avet-Loiseau H, Ludwig H, Landgren O, et al. Minimal Residual Disease Status as a Surrogate Endpoint for Progression-free Survival in Newly Diagnosed Multiple Myeloma Studies: A Meta-analysis. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2020;20(1):e30-e37. doi:10.1016/j.clml.2019.09.622
2. Eveillard M, Korde N, Ciardiello A, et al. Using MALDI-TOF mass spectrometry in peripheral blood for the follow up of newly diagnosed multiple myeloma patients treated with daratumumab-based combination therapy. Clin Chim Acta. 2021;516:136-141. doi:10.1016/j.cca.2021.01.021
3. Rawstron AC, Orfao A, Beksac M, et al. Report of the European Myeloma Network on multiparametric flow cytometry in multiple myeloma and related disorders. Haematologica. 2008;93(3):431-438. doi:10.3324/haematol.11080
4. Singhal N, Kumar M, Kanaujia PK, Virdi JS. MALDI-TOF mass spectrometry: an emerging technology for microbial identification and diagnosis. Front Microbiol. 2015;6:791. doi:10.3389/fmicb.2015.00791
5. Dispenzieri A, Krishnan A, Arendt B, et al. Mass-Fix better predicts for PFS and OS than standard methods among multiple myeloma patients participating on the STAMINA trial (BMT CTN 0702 /07LT). Blood Cancer J. 2022;12(2):27. doi:10.1038/s41408-022-00624-6
6. Eveillard M, Rustad E, Roshal M, et al. Comparison of MALDI-TOF mass spectrometry analysis of peripheral blood and bone marrow-based flow cytometry for tracking measurable residual disease in patients with multiple myeloma. Br J Haematol. 2020;189(5):904-907. doi:10.1111/bjh.16443



Şekil 1. IFE, flow MKH ve MALDI-TOF sonuçlarının karşılaştırılması (Fischer'in kesin testi A ve C için p>0,5 iken B için p=0,03)

Tablo 1. Hastaların detaylı veri analizleri ve testlerin sonuçlarına dair yorumlar.

Hasta No.	Yaş	Cinsiyet	MM tipi	Monoklonal ilaç maruziyeti	Kaç sıra tedavi aldığı	Tedavi Durumu	IFE	Flow MKH	MALDI TOF	Yorum
1	53	E	IgG L	Yok	2	Almıyor	1	1	1	Nicel takibi yapılabiliyor. MALDI: 0,04-0,017
2	29	E	IgG K	Daratumumab	1	Alıyor	1	0	0	İlaç etkisi
3	67	E	L	Daratumumab	1	Alıyor	1	1	1	IgG k pozitif bulundu (ilaç etkisi). Lambda zenginleştirme ile MRD pozitif.
4	65	E	K	Daratumumab	1	Alıyor	1	0	0	İlaç etkisi
5	50	E	IgG K	Teclistamab	1	Alıyor	1	0	0	İlaç etkisi
6	68	E	IgG K	Daratumumab	2	Alıyor	0	0	0	İlaç etkisi; önceden MALDI pozitif.
7	47	E	K	Yok	1	Alıyor	1	0	0	IFE daha az duyarlı
8	55	E	IgA L	Yok	2	Alıyor	0	1	1	IFE daha az duyarlı
9	70	E	IgA K	Yok	2	Alıyor	0	1	0	Kemik iliğinde MKH'nın daha geç negatifleşmesi.
10	65	K	IgG L	Yok	1	Almıyor	1	0	0	IFE daha az duyarlı
11	61	K	L	Daratumumab	1	Alıyor	1	-	1	IgG k pozitif bulundu (ilaç etkisi). Lambda zenginleştirme ile MRD pozitif.

■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

TP-31 Referans Numarası: 402

AL AMİLOİDOZDA KARACİĞER TUTULUMUNUN SESSİZ İZLERİ: FİBROSCAN YOL GÖSTERİR Mİ?

Metban Mastanzade[1], Gizem Dağcı[2], Meryem Merve Ören Çelik[3], Simge Erdem[1], Bilger Çavuş[2], Elif Sakçı[1], Ulviyya Hasanzade[1], Kıvanç Koruk[1], Mustafa Murat Özbalak[1], İpek Yönal Hindilerden[1], Mustafa Nuri Yenerel[1], Sevgi Kalayoğlu Beşışık[1]

[1]İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı
[2]İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı
[3]İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı

Giriş ve Amaç: Sistemik AL amiloidozda organ tutulum kriterleri, 2005 yılında 13 uzmanın katılımıyla düzenlenen bir toplantıda belirlenmiştir. Karaciğer tutulumunda, biyopsi işleminin yüksek kanama riski ve hastalığın genellikle sinsi seyretmesi, non-invaziv tarama yöntemlerine olan ihtiyacı artırmıştır. Ayrıca mevcut klinik kriterlerin de (Alkalen fosfataz düzeyi (ALP) ve karaciğer boyutu) özellikle standart bakımda toksisite ve tutulumla ilişkili pek çok değişken etkileyebileceğinden tanı ve takipte kolay uygulanabilir, hızlı sonuç alınabilir yeni yöntemlere gereksinim doğmuştur.

FibroScan, son yıllarda karaciğer sertliğini (KS) non-invaziv bir şekilde değerlendiren bir yöntem olarak öne çıkmıştır. Yöntemin çalışma prensibinde ultrason probundan karaciğer dokusuna gönderilen düşük frekanstaki titreşimlerin karaciğer dokusunda oluşturduğu elastik dalga yayılımlarının ölçülmesi yer alır. Daha sonra bu dalga ölçümleri kilopascal (kPa) cinsinden sayısal olarak raporlanmaktadır. Katılarda dalga yayılımı daha hızlı olacağından Karaciğer dokusunu sertleştiği durumlarda ölçümlerde artış beklenir. Bu yöntem genellikle kronik karaciğer hastalıklarının tanı ve tedavisinde yol gösterici olarak kullanılmaktadır. Ancak karaciğer fibrozisi olmayan hastalarda da madde birikimi nedeniyle de karaciğer sertliği artabileceği düşünülmektedir. Bu nedenle, bu çalışmada AL amiloidozlu hastalarda karaciğer tutulumunun saptanmasında FibroScan'in etkinliğini değerlendirmeyi amaçlıyoruz.

Metot: 2019-2024 yılları arasında İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi'nde Sistemik AL Amiloidoz tanısı konan ve FibroScan ölçümü yapılan tüm hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastaların organ tutulumları, histopatolojik ve klinik bulgulara dayanarak kaydedildi ve evrelendirildi. Ayrıca, kronik karaciğer hastalık riskini öngören APRI ve FIB4 (kronik karaciğer hastalığını ön gördüren skorlama sistemleri) skorları hesaplandı. KS ile klinik tutulumlar, FIB4 ve APRI skorları ve karaciğer tutulumu arasındaki ilişki SPSS 21 programı kullanılarak analiz edildi.

Sonuçlar: Çalışmaya toplamda 36 hasta dahil edildi. Hastaların demografik özellikleri ve klinik bulguları Tablo 1'de özetlenmiştir. Yapılan değerlendirmede, tüm hasta grubunda ortanca KS değeri 9,05 kPa olarak saptandı. Histopatolojik olarak karaciğer tutulumu gösterilen grup ile klinik olarak karaciğer tutulumu olmayan grup karşılaştırıldığında, karaciğer tutulumu olan hastalarda KS anlamlı olarak daha yüksek bulundu (p=0,003). Ancak, böbrek ve kalp tutulumları için aynı ilişki gösterilemedi (sırasıyla p=0,098 ve p=0,751)(Tablo 2). Korelasyon analizlerinde, KS ile karaciğer tutulumu arasında güçlü bir ilişki tespit edildi. FIB4 ve APRI skorları birbirleriyle güçlü bir ilişki gösterdi, ancak primer amiloidoz hastalarında KS değerleri ile literatürde bildirilenin aksine zayıf bir ilişki saptandı. ROC analizi, biyopsi ile doğrulanmış karaciğer amiloidozu olan hastalarda %100 duyarlılık ve 90 özgüllük ile 15,2 kPa'lık bir eşik değeri belirledi [Eğri altındaki alan (AUC)=0.975 p<0,001; %95 güven aralığı 0.914-1] (Şekil 1).

Tartışma: AL amiloidozda karaciğer tutulumu, sinsi bir seyir izleyerek sağkalımı olumsuz etkileyen önemli bir faktördür. Histopatolojik örnekleme, yüksek riskler taşıdığı için her zaman yapılamaz ve bu durumda klinik tutulum kriterleri pek çok değişkenden etkilenebilir. Bu değişkenler arasında hastanın genel klinik durumu, karaciğer ve kalp tutulumu olan hastalarda karaciğer tutulumunun atlanabilmesi, ALP değerine etki eden özellikle kemoterapi gibi faktörler, karaciğer boyutlarının görüntüleme kalitesi, ölçümler arası farklılıklar ve steatoz gibi faktörler yer alır. Bu nedenle, non-invaziv ve kolay uygulanabilir bir test olan karaciğer sertliği (KS) ölçümü, karaciğer tutulumunu değerlendirmede potansiyel bir araç olabilir. Bizim hasta grubumuzda, karaciğer tutulumunu gösteren eşik değer 15,2 kPa olarak belirlenmiştir ve karaciğer tutulumu ile arasında diğer organ tutulumlarından bağımsız anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Bu yöntemle değerlendirilen daha çok çalışmaya ve tedavi ile yanıtın değerlendirildiği ek çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar kelimeler: Amiloidoz, FibroScan,

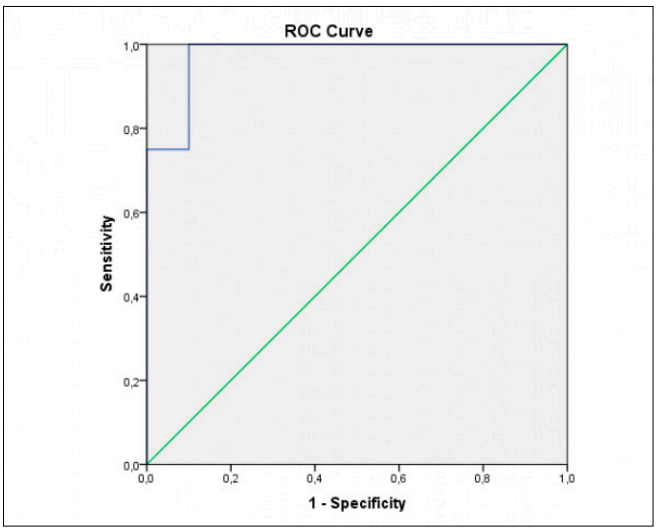
Kaynaklar

1.Gertz MA, Comenzo R, Falk RH ve ark. Definition of organ involvement and treatment response in immunoglobulin light chain amyloidosis (AL): a consensus opinion from the 10th International Symposium on Amyloid and Amyloidosis, Tours, France, 18-22 April 2004. Am J Hematol. 2005 Aug;79(4):319-28.

2. Merlini G, Bellotti V. Molecular mechanisms of amyloidosis. N Engl J Med. 2003 Aug 7;349(6):583-96.

3. Brunger AF, van Rheenen R, Gans ROB ve ark. How well does liver span as part of the consensus criteria for liver involvement in AL amyloidosis perform? Amyloid. 2023 Dec;30(4):437-439.

4. Loustaud-Ratti VR, Cypierre A, Rousseau A ve ark. Non-invasive detection of hepatic amyloidosis: FibroScan, a new tool. Amyloid. 2011 Mar;18(1):19-24. doi: 10.3109/13506129.2010.543443. Epub 2011 Jan 10. PMID: 21219116.



Şekil 1 Karaciğer tutulumu gösterilen hastalarda KS'nin ROC eğrisi [AUC=0.975 p<0,001; %95 güven aralığı 0.914-1].

Tablo 1. Hasta Özellikleri N:36

Yaş ortanca (yıl)	58,2 (30-88)
Kadın/Erkek n (%)	17(52,8)/19(47,2)
ECOG performans skoru ≥2 n (%)	12 (%33.3)
2005 konsensüs kriterlerine göre karaciğer tutulumu	12 (%33,3)
Histopatolojik olarak KC tutulumu	4 (%11)
Mayo 2012 evreleme n:32	
Evre 1	11 (%34.3)
Evre 2	9 (%28.1)
Evre 3	8 (%25)
Evre 4	4 (%12.5)
Palladini ve ark. Evreleme sistemi n:35	
Evre 1	16 (%45.7)
Evre 2	12 (%34.3)
Evre 3	7(%20)
Karaciğer sertliği (kPa) ortanca(en küçük-en büyük)	9,05 (4,1-75)
FIB4 skoru ortanca (en küçük-en büyük)	0,91 (0,35-3,59)
APRI skoru ortanca (en küçük-en büyük)	0,2 (0,1-1)

Tablo 2. Karaciğer sertliği ve organ tutulumları arasındaki ilişki (Mann-Whitney U testi)

Tutulan organ	*Tutulum yok (kPa)*	*Tutulum var (kPa)*	*p değeri*
Karaciğer	8.0 (4,1-29,9)	57,5 (22,2-75)	0,003*
Kalp	8.0 (4,1-75)	11,3 (4,9-75)	0,09
Böbrek	9.0 (4,7-75)	12,1 (4,1-75)	0.751

■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

TP-32 Referans Numarası: 466

MULTİPL MYELOM TANISI ALAN HASTALARDA TANI ÖNCESİ VEYA TANI SONRASI İLK 6 AY İÇERİSİNDE GELİŞEN SOLİD TÜMÖRLERİN HASTALIK ÜZERİNE ETKİSİ VE YÖNETİMİ-ÇOK MERKEZLİ ÇALIŞMA

Yaşa Gül Mutlu[1], Şerife Emre Yüksel[2], Buse Güleç[3], İstemi Serin[4], Eren Arslan Davulcu[5], Gülçin Miyase Sönmez[7], Serkan Güven[6], Süreyya Yiğit Kaya[9], Senem Maral[9], Muzaffer Keklik[2], Ayşe Salihoğlu[3], Güldane Seval Cengiz[7], Ömür Gökmen Sevindik[8]

[1]Gaziantep Şehir Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı
[2]Erciyes Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı
[3]Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı
[4]Ağrı Eğitim Araştırma Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı
[5]Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı
[6]Çanakkale Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı
[7]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı
[8]Demiroğlu Bilim Üniversitesi Istanbul Florence Nightingale Hastanesi
[9]Istanbul Medipol Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı

Giriş ve Amaç: Multipl Myelom tüm habis tümörlerin yaklaşık yüzde birini, hematolojik habis tümörlerin ise %10'unu oluşturmaktadır. Hematolojik habis hastalıkların seyrinde, hele ki immün düzenleyici ilaçlar ile idame tedavinin uzun süreli devamı da göz önünde bulundurulduğunda ikinci birincil tümör gelişim riski anlamlı olarak artmaktadır. Multipl Myelom da bu durumun önemli örneklerinden birisidir. Fakat özellikle tanısını hali hazırda almış veya Myelom tanısı nedeni ile yapılan değerlendirme ve evreleme tetkiklerinin aracılığı ile hastalık sonrası başlangıç tedavisi aşamasında katı organ tümörleri olan hastaların yönetimi noktasında literatür verisi oldukça kısıtlı neredeyse yok denecek düzeydedir.

Materyal Metot: Multipl Myelom tanısı almadan önce veya aldıktan hemen sonraki dönemde (ilk 6 ay) katı organ tümörü geliştirmiş hastaların tanı ve tedavi detayları, özellikle süreci yöneten hekimler açısından myelom tedavisinin önemli aşamaları olan otolog kök hücre destekli yüksek doz kemoterapi ve idame tedavilerinin yönlendirilmesi, bu yönlendirme noktasındaki algıları geriye dönük veri formu ile veriler toplanarak analiz edildi. Habis Melanom dışı cilt kanserleri çalışmada dışlandı.

Bulgular: Çalışmamıza toplam 7 farklı merkezden 31 hasta dahil edildi. Hastaların %61,3'ü erkek, %38,7'si kadındı ve ortanca tanı yaşları 65 (42-76) idi. Tüm hastaların %58,1'inde IgG kappa monoklonal gamopati görüldü, diğer alt grupların dağılımı ise benzer yüzdelik dağılımlar göstermekteydi. Verileri değerlendirilebilen hastaların Güncellenmiş Uluslararası Evreleme Sistemi Skorlar'ı (R-ISS) dağılımları; evre 1 %30, evre 2 %45 ve evre 3 %25 şeklinde idi. Hastaların %13'ünde kemik iliği dışı hastalık (EMD) mevcuttu. Yüzde 9,7 hasta yüksek sitogenetik riske sahipti. Hastaların %25,9'sında meme, %19,4'ünde akciğer, %9,7'sinde kolon, %9,7'sinde prostat, %6,5'inde rektum, ve kalan tüm alt gruplarda %3,2 olmak üzere mide, nazofarenks, over, serviks, tiroid kanseri ve yine her biri %3,2 sıklığında olmak üzere hepatoselüler karsinom, malign melanom ve pleomorfik sarkom mevcuttu. Hastaların %45,2'si multipl myelom tanısından önce, %42'si tanıdan sonraki 6 ay içerisinde ve kalan %12,8'i ise tanı ile eş zamanlı katı organ tümörü tanısı almıştı. Hastaların %54,8'i bortezomib, siklofosfamid, deksametazon (VCd), %16,1'i bortezomib, lenalidomid, deksametazon (VRd), %16,1'i vinkristin, adriamisin, deksametazon (VAD), her biri %3,2 sıklıkta olmak üzere kalan hastalar bortezomib,deksametazon (Vd), lenalidomid, deksametazon (Rd), daratumumab, bortezomib, lenalidomid, deksametazon (Dara-VRd) ve daratumumab, lenalidomid, deksametazon (Dara-Rd) başlangıç tedavileri almışlardı. Myelom tanısı ile eş zamanlı yada tanıdan sonraki 6 ay içerisinde diğer primer malignite tanısı alan ve hem myelom hem de diğer malignite açısından tedavi ihtiyacı olan hastaların %34,6'sında eş zamanlı hem multipl myelom hem de diğer malignite tedavisi uygulanmış iken geriye kalan %65,4'ünde öncelik diğer malignite tedavisine verilmişti. Özellikle başlangıç tedavisinde kullanımı kısıtlı olsa da %38,7 hastada idame tedavisi olarak lenalidomide kullanılmış ve hastaları takip eden hematologların %48,4'ü ek malignite nedeni ile lenalidomid kullanımı noktasında bir çekincesi olmadığını belirtmişti. %19,4 hastada, hasta nakile uygun olmakla birlikte diğer malignitenin getirdiği çekince nedeni ile nakle ilerlenmediği bildirilmişti. Nakile ilerlenen hastaların sadece %36,4'ünde nakil sonrası herhangi bir tarihte diğer malignite progresyonu gözlenmişti. Hastaların yalnızca %16,1'inde diğer malignite ilişkili ölüm gerçekleşmişti. %12,9 hasta myelom ilerlemesi nedeni ile kaybedilmişti. Tüm hastaların ortanca genel sağkalımı 60 (44,4 – 75,6) ay olarak hesaplandı.

Tartışma ve Sonuç: Literatür genel olarak multipl myelom tanısı sonrası özellikle alkilleyici ilaç kullanımı ve immünmodülatuar ilaçlar ile ilişkili, tanı sonrası gelişen ikinci primer malignitelere konsantre olmuş ve tanı öncesi malignitesi var olan veya tanıdan hemen sonra ek malignite tanısı alan hastaların seyri ve yönetimi noktasında yönlendiricilikten uzak ve fakir kalmıştır.

Çalışmamız sonuçları özellikle tanı öncesi veya tanıdan hemen sonra diğer malignitesi ortaya çıkmış hastalarda da eş zamanlı myelom tedavisinin sürdürülmesi, eğer hasta nakle uygun ise nakile ilerlenmesi ve idamede de eğer diğer malignitesi remisyonda ise lenalidomid kullanımını mevcut Türkiye literatürü ile eş değer genel sapkalım ve myelom ilişkili ölüm oranları ile desteklemekte ve cesaretlendirmektedir.

Anahtar kelimeler: Multiple Myelom, solid tümör, sağkalım

■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

TP-33 Referans Numarası: 247

PLAZMA DEĞİŞİMİNİN AKUT BÖBREK YETMEZLİĞİ İLE BİRLİKTE YENİ TANI ALMIŞ MULTİPL MİYELOM HASTALARINDAKİ ETKİSİ: DİYALİZ BAĞIMLILIĞI VE TEDAVİ YANITI ÜZERİNE BİR RETROSPEKTİF ANALİZ

Volkan Karakuş[1], İbrahim Ethem Pınar[2], Ayşe Karaduru[1], Erdal Kurtoğlu[1]

[1]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Antalya Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı
[2]Isparta Şehir Hastanesi, Hematoloji Kliniği

Yeni tanı almış miyelomlu hastaların %12 ila %20'sinde akut böbrek yetmezliği gelişmektedir. Plazma değişimi, hafif zincirleri geçici olarak ortadan kaldırarak, akut böbrek yetmezliği olan bazı hastaların tedavisinde faydalı olabilir. Bu çalışmanın temel araştırma sorusu, miyelom başlangıcında akut böbrek yetmezliği bulunan hastalarda, konvansiyonel tedaviye ek olarak plazma değişiminin diyaliz bağımlılığına ve en iyi yanıta ulaşma süresi üzerindeki etkilerini değerlendirmektir.

Çalışmaya, yeni tanı almış multipl miyelom ve ilerleyici akut böbrek yetmezliği olan yetişkin hastalar dahil edilmiştir. Bu hastaların hepsinde, idrar, plazma veya böbrek dokusunda %10'dan fazla plazma hücresi ve monoklonal hafif zincir içeren kemik iliği aspiratları tespit edilmiştir. Hastalar retrospektif olarak plazma değişimi grubu ve kemoterapi grubu şeklinde iki ayrı gruba ayrılmıştır.

Analizler, plazma değişimi grubunda 17 hastayı ve kontrol olarak belirlenen kemoterapi grubunda 30 hastayı kapsamaktadır. Grupların temel özellikleri büyük ölçüde benzerdi. Ancak, kemoterapi grubunda median yaş 70 iken plazma değişimi grubunda median yaş 62 olarak saptandı ($p = 0.037$). Ayrıca, plazma değişimi grubunda tutulan hafif zincir miktarı anlamlı derecede daha yüksekti ($p = 0.046$) (Tablo 1). Plazmaferez yapılmayan hastaların, plazmaferez uygulanan hastalara kıyasla 3. ayın sonunda diyalize devam etme olasılığı 2.5 kat daha fazlaydı ($p = 0.512$; Odds Ratio: 2.5; %95 Güven Aralığı: 0.162-38.599). Ancak, bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı değildi, bu da plazma değişiminin diyaliz bağımlılığı üzerinde belirgin bir etkisi olmadığını göstermektedir. Her iki grup arasında en iyi tedavi yanıtına kadar geçen süre benzerdi ($p = 0.276$) (Şekil 1).

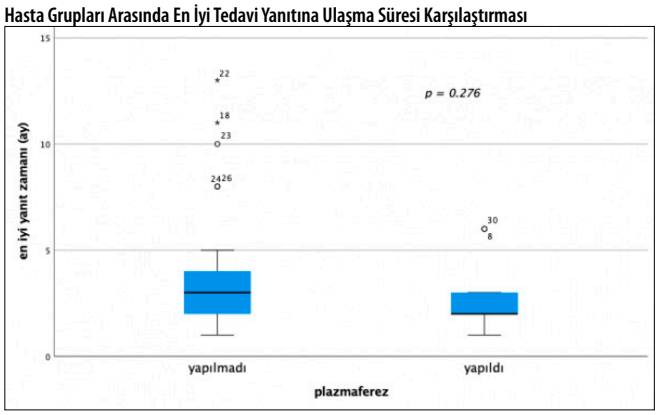
Özetle, çalışmamızda plazma değişiminin diyaliz bağımlılığı veya en iyi tedavi yanıtına ulaşma süresi açısından belirgin bir fayda sağladığına dair kesin bir kanıt bulamadık. İstatistiksel anlamlılık elde edilmemiş olsa da, plazma değişimi, hafif zincir miktarı yüksek olan, daha genç veya ileri dönem böbrek yetmezliği bulunan alt gruplarda böbrek fonksiyonlarını koruma veya iyileştirme açısından potansiyel faydalar sağlayabilir. Ayrıca, her iki gruptaki olumlu sonuçlar, erken hidrasyon, kalsiyum düzeltmesi ve hızlı kemoterapi gibi tedavi süreçlerinin etkisiyle açıklanabilir. Bu çalışmanın limitasyonları arasında hasta sayısının azlığı ve retrospektif tasarım yer almaktadır. Gelecekte, daha geniş hasta gruplarıyla yapılacak prospektif çalışmalar, plazma değişiminin bu hasta grubundaki rolünü daha net bir şekilde ortaya koyabilir.

Anahtar kelimeler: Plazma Değişimi; Akut Böbrek Yetmezliği; Multipl Miyelom; Tedavi Yanıtı.

Hasta Gruplarının Demografik ve Klinik Özellikleri

		Kemoterapi Grubu (n = 30)	Plazmaferez Grubu (n = 17)	Total	
		Median (min-max) ya da n(%)	Median (min-max) ya da n(%)	Median (min-max) ya da n(%)	p
yaş		70 (43-86)	62 (32-91)	67 (32-91)	0.037
cinsiyet	kadın	8 (26.7)	5 (29.4)	13 (27.7)	1.000
	erkek	22 (73.3)	12 (70.6)	34 (72.3)	
tutulan ağır zincir	G	8 (44.4)	6 (54.5)	14 (48.3)	0.359
	A	7 (38.9)	5 (45.5)	12 (41.4)	
	D/E	3 (16.7)	0 (0)	3 (10.3)	
tutulan hafif zincir	Kappa	16 (53.3)	9 (52.9)	25 (53.2)	0.979
	Lambda	14 (46.7)	8 (47.1)	22 (46.8)	
hiperkalsemi	yok	18 (60)	11 (64.7)	29 (61.7)	0.750
	var	12 (40)	6 (35.3)	18 (38.3)	
tutulan ağır zincir miktarı (mg/dl)		2000 (552-10700)	3900 (656-10000)	2925 (562-10700)	0.430
tutulan hafif zincir miktarı (mg/dl)		131.5 (5.7-4590)	415 (46.9-18000)	289 (5.7-18000)	0.046
tanı anı m protein (gr/dl)		3.75 (0.37-7)	3.4 (0.78-10)	3.45 (0.37-10)	0.706
tanı anı kreatin		2.49 (1.3-8.9)	3.11 (1.3-8.2)	2.76 (1.3-8.9)	0.406
GFR		23 (5-56)	21 (8-41)	21 (5-56)	0.299
proteinüri (mg/gün)		2200 (209-20000)	4950 (400-17000)	3400 (209-20000)	0.270

Hasta Grupları Arasında En İyi Tedavi Yanıtına Ulaşma Süreci Karşılaştırması



Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

TP-34 Referans Numarası: 68

BÖBREK HASARI OLAN MULTİPL MİYELOM HASTALARINDA OTOLOG KÖK HÜCRE NAKLİ: RETROSPEKTİF BİR ANALİZ

Arda Bayar[1], Fatma Temiz[1], Asu Fergün Yılmaz[1], Tayfur Toptaş[1], Işık Atagündüz[1], Ayşe Tülin Tuğlular[1]

[1]*Marmara Üniversitesi*

Giriş: Böbrek hasarı, multipl miyelom (MM) hastalarında yaygın olduğu kadar ciddi de bir komplikasyondur ve tedavi kararlarını ve prognozu önemli ölçüde etkiler[1]. MM ile böbrek hasarı arasındaki ilişkiyi anlamak, tedavi yönetimi için önemlidir. Bu çalışmanın amacı, böbrek fonksiyon bozukluğu olan MM hastalarında otolog kök hücre naklinin (OKHN) etkinliğini ve prognoza katkısını değerlendirmek aynı zamanda da güvenlik profili hakkında veri sağlamaktır. Merkezimizdeki retrospektif verileri analiz ederek, OKHN'nin bu hasta grubunda uygulanabilirliğini vurgulamayı amaçladık.

Yöntem: 2014 ve 2024 yılları arasında merkezimizde MM tanısı sırasında böbrek yetmezliği olan (serum kreatinin > 2.0 mg/dL, eGFR <40 mL/dak/1.73 m^2) ve OKHN yapılan 21 hastayı retrospektif olarak analiz ettik. Hastalık ve hasta özellikleri, ISS evresi, sitogenetik özellikler, Hematopoietik Hücre Nakli Eşlik Eden Hastalık İndeksi (HCT-CI) skorları değerlendirildi. Ayrıca, indüksiyon ve konsolidasyon rejimleri, Uluslararası Miyelom Çalışma Grubu kriterlerine göre yanıtlar ve sağkalım analizleri de incelendi.

Sonuçlar: On dört erkek ve yedi kadın hasta olmak üzere 21 hasta çalışmaya dahil edildi. Tanı anında ortanca yaş 58 yaş (42-68) ve ortanca takip süresi 56 ay (15-111) olarak saptandı. On altı hasta (%76) ISS evre III olarak gözlendi. HCT-CI skoru 12 hastanın (%57) yüksek riskli olduğunu gösterdi. Tanı anında beş hasta hemodiyaliz tedavisi (HD) almaktaydı ve HD tedavisi almayan hastalar için ortanca eGFR 24.6 mL/dak/1.73 m^2 (8.7-35.7) olarak saptandı. Tanıdan OKHN'ye kadar geçen ortanca süre 10 aydı (2-24). On üç hasta (%62) tek bir seri tedavi sonrası OKHN'ye ilerledi. Nakil sırasındaki böbrek hasarı durumu göz önüne alınarak 9 hastada (%43) düşük doz melphalan rejimi kullanıldığı saptandı. Nakil sırasında HD tedavisi alan dört hasta mevcuttu ve HD almayan grup için nakil anındaki ortanca eGFR 57.3 mL/dak/1.73 m^2 (15.5-113.6) olarak gözlendi. İndüksiyon tedavisi yanıtları 8 hastada (%38) PR, 9 hastada (%42) VGPR ve 4 hastada (%19) CR olduğu tespit edildi. G-CSF ile kök hücre mobilizasyon başarısızlığı 4 hastada gözlendi ve bu hastalarda mobilizasyon pleriksafor ile sağlandı. OKHN, ortanca $4.1x10^6$ hücre/kg ($2.2x10^6$-$6.3x10^6$) kök hücre sayısı ile gerçekleştirilmişti. Hiçbir hastada greft başarısızlığı görülmedi. Nötrofil ve trombosit engraftman sürelerinin ortancası sırasıyla 10 gün (9-13) ve 11 gün (6-16) olarak gözlendi. OKHN sonrası +100. günde, 11 hasta (%52) CR, 7 hasta (%33) VGPR ve 2 hasta (%9) PR yanıt elde etmişti, bir hastada ise hastalık progresyonu gözlendi. On üç hasta lenalidomid idame tedavisi aldığı ve sekiz hastanın idamesiz takip edildiği görüldü. Ortanca progresyonsuz sağkalım 46 ay (13-86) ve genel sağkalım 56 ay (12-116) olarak saptandı.

Tartışma: OKHN, dikkatli hasta seçimi ve yakın tedavi takibi yapıldığı sürece, HD tedavisi görenler de dahil olmak üzere böbrek yetmezliği olan MM hastaları için güvenli ve etkili bir tedavi seçeneğidir. Melphalan dozunu böbrek fonksiyonuna göre ayarlamak, bu hasta grubunun karşılaşabileceği olası komplikasyonları en aza indirir ve optimal tedavi sonuçları sağlar. Çalışmamız, bu yüksek riskli grupta OKHN'nin uygulanabilirliğini göstererek, başarılı nakil sonuçları elde etmek için bireyselleştirilmiş tedavi ve takibin önemini vurgulamaktadır.

Anahtar kelimeler: Multiple Myelom, Otolog Kök Hücre Nakli, Kemik İliği Nakli, Böbrek Yetmezliği, Böbrek Hasarı

Kaynaklar

Knudsen L, Nielsen B. Autologous stem cell transplantation in multiple myeloma: outcome in patients with renal failure. Eur J Haematol. 2005;75:27–33.

Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

TP-35 Referans Numarası: 472

OTOLOG KÖK HÜCRE NAKLİ SONRASI GRAFT VERSUS HOST HASTALIĞI GELİŞEN HASTALARIN DEĞERLENDİRİLMESİ, ÇOK MERKEZLİ ÇALIŞMA

Süreyya Yiğit Kaya[1], Yaşa Gül Mutlu[1], Mihriban Yıldırım[2], İstemi Serin[3], Duygu Nurdan Avcı[4], Gülşah Akyol[2], Osman Şahin[4], Senem Maral[1], Leylagül Kaynar[1], Ömür Gökmen Sevindik[1]

[1]*İstanbul Medipol Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı*
[2]*Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı*
[3]*Ağrı Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji*
[4]*Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı*

Giriş ve Amaç: Otolog kök hücre nakli destekli yüksek doz kemoterapi (OKHN) sonrası graft versus host hastalığı (GvHH) oldukça nadir görülmekte ve hem tanısı hem seyri konusunda literatür bilgisi oldukça kısıtlı kalmaktadır. Literatürdeki veriler ya olgu raporlarına ya da oldukça düşük hasta sayısı içeren olgu serilerine dayanmaktadır. Çalışmamızda çok merkezli olarak özellikle yoğun otolog ve allojeneik kök hücre nakli yapan merkezlerde, histopatolojik olarak da kanıtlı OKHN sonrası akut ve/veya kronik GvHH geliştiren hastaların özelliklerini ve seyirlerini irdelemeyi amaçladık.

Materyal ve Metot: OKHN sonrası akut ve/veya kronik GvHH geliştirmiş ve erişilebilir net tanımlı histopatolojik kanıta sahip hastaların demografik özellikleri, nakil öncesi ve nakil sonrası hem hastalık özelinde hem de nakil özelinde verileri geriye dönük veri formu ile herhangi bir zaman aralığı yada kısıtı koyulmadan toplandı. Hem tanımlayıcı hem de kıyaslayıcı istatistikler uygulanarak analiz edilen veriler

Bulgular: Çalışmaya toplam 4 merkezden 19 hasta dahil edildi. OKHN sonrası gelişen tüm GvHH'larının akut GvHH olduğu gözlendi. Tüm merkezlerin nakil hızları ve bildirdikleri GvHH hastalığı sayıları dikkate alındığında kaba insidans %1.5 olarak hesaplandı. OKHN sonrası akut GvHH geliştiren 19 hastanın 12'sinde (%63,2) multipl myelom kalan 7'sinde (%36,8) ise lenfoma tanısı ile nakle ilerlenmişti. Tüm hastaların ortanca tanı yaşı 58 (21-77)'di. Hastaların cinsiyet dağılımı 10 kadın (%52,6), 9 erkek (%47,4) şeklindeydi. Toplamda 14 hasta (%73,7) nakil öncesi tam veya çok iyi kısmi yanıta sahip iken, kalan 5 hasta (%26,3) ise kısmi yanıta sahipti. 12 hasta (%63,2) izole GCSF ve gerektiğinde plerixafor, kalan 7 hasta ise (%36,8) kemo-mobilizasyon yaklaşımı ile mobilize edilmişti. Mobilizasyon sonrası toplanan ortanca CD34 pozitif kök hücre sayısı 8,1 milyon/kg idi. Sadece 3 hastaya (%15,8) nakil öncesi radyoterapi uygulanmıştı. Hastaların 12'sinde (%63,2) izole melfelan, 4'ünde (%21,1) LEAM rejimi, 2'sinde (%10,5) BEAM rejimi, 1'inde (%5,3) melfelan ve mitoksantron hazırlama rejimleri ile nakle ilerlenmişti. Reinfüze edilen ortanca CD34 pozitif kök hücre sayısı 5 (2,2-17) milyon/kg idi. Tüm hastalarda nötrofil engraftmanı ortanca 12 (9-16), trombosit engraftmanı ise ortanca 14 (9-33) günde gerçekleşmişti. Akut GvHH nakil sonrası ortanca 29 günde gerçekleşmiş. GvHH gelişimine

açısından en kısa not edilen süre nakil sonrası 7. en uzun not edilen süre ise nakil sonrası 117. gün idi. Sadece 3 hastada (%14,3) kombine organ (cilt + gis 2 hasta, cilt + karaciğer 1 hasta) geriye kalan tüm hastalarda ise izole organ tutulumlu (cilt 6 hasta, gis 8 hasta, karaciğer 2 hasta) akut GvHH rapor edilmişti. MAGIC kriterleri doğrultusunda akut GvHH şiddeti yalnızca 1 hastada evre 3 (%5,3), 3 hastada evre 2 (%15,8) ve kalan 15 hastada evre 1 (%78,9) şeklindeydi. Akut GvHH açısından yalnızca 2 hastada (%10,5) topikal kortikosteroid tedavisi ile yetinilmiş, geri kalan tüm hastalarda (%89,5) 1-2 mg/kg sozunda sistemik metilprednizolon kullanılmış ve yalnızca bir hastada steroide dirençli GvHH nedeni ile siklosporin ve ruksolitinib kullanılmıştı. GvHH süresince yaşanan kaydadeğer tek önemli klinik durum toplam 4 hastada (%21,1) ortaya çıkan, fakat intravenöz gansiklovir tedavisi ile rahatlıkla kontrol altına alınabilen CMV aktivasyonu olmuştu. Akut GvHH geliştiren 19 hastanın 6'sında (%31,6) OKHN öncesi lenalidomid maruziyeti söz konusu idi. Nakil sonrası bir hasta dışında (toplamda 28 günlük tedavi süreci) tüm hastalarda ortanca 26 günlük kortikosteroid tedavisi ile rahatlıkla kontrol altına alınabilen GvHH sürecinde hiçbir hastada GvHH ilişkili ölüm rapor edilmemişti. Nakil sonrası toplam 7 hastada (%36,9) lenalidomid idame tedavisi uygulanmış ve bu hastalar da dahil hiçbir hastada GvHH tekrarı gözlenmemişti. Yaş, cinsiyeti tanı, nakil öncesi yanıt durumu parametreleri açısından eşlenik GvHH gelişimi rapor edilmemiş popülasyon ile kıyaslandığında OKHN sonrası akut GvHH gelişiminin genel sağkalım farkı yaratmadığı saptandı (HR:1,02; 0,96-1,22, p=0,828).

Tartışma: OKHN sonrası akut GvHH gelişimi gözlenebilmekte, ancak OKHN gelişen akut GvHH, allojenik nakil sonrası gelişen akut GvHH'na kıyasla çok daha düşük evreli ve kolay yönetilebilir nitelikte olmaktadır. Çalışmamızda kaba insidans %1,5 olarak hesaplanmıştır. Nakil öncesi mobilizasyon rejimi, yanıt durumu, hazırlık rejimi ve veya lenalidomid maruziyeti açısından oldukça dengeli bir dağılım söz konusu olup bahsi geçen faktörlerin olası risk faktörü niteliği kazanabileceğini düşündürecek bir sonuca erişilmemiştir. Yine eşlenik popülasyon ile kıyaslandığında OKHN sonrası akut GvHH gelişiminin sağkalımı kısıtlamadığı ve tekrarlar nitelikte olmadığı görülmüştür.

Anahtar kelimeler: Graft Versus Host Hastalığı; Otolog Kök Hücre Nakli; Multiple Myelom; Lenfoma

■ Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

TP-36 Referans Numarası: 403

EASIX SKORUNUN ALLOJENİK KÖK HÜCRE NAKLİ SONRASI VASKÜLER OLAYLARA YÖNELİK PREDİKTİF GÜCÜNÜN ANALİZİ

Taner Tan[1], Ahmet Umur Topçu[1], Emre Osmanbaşoğlu[1], Ümit Barbaros Üre[1], Sinem Civriz Bozdağ[1], Olga Meltem Akay[1]

[1]Koç Üniversitesi Hastanesi

EASIX (Endothelial Activation and Stress Index), allojenik hematopoietik kök hücre nakli (HSCT) sonrası gelişen komplikasyonların erken dönemde tahmin edilmesinde ön görmede yardımcı olduğu düşünülen bir skorlamadır. Endotelyal hasarı öngören bu indeks ile graft versus host hastalığı (GVHH), trombotik mikroanjiyopati (TMA), venookluziv hastalık (VOD) ve hatta mortalite ile ilişkisini irdeleyen veriler gelmeye başlamıştır.

Bu çalışmamızda retrospektif olarak Koç Üniversitesi Hastanesi Kök Hücre nakli ünitesinde Allojenik hematopoietik kök hücre nakli yapılmış olan ardışık 120 hastada hazırlık rejimi öncesi, nakil öncesi -1 .gün ,nakil sonrası +7. ve +14. günlerdeki EASIX skorlarını analiz ettik ve bu skorların GVHD gelişimi, VOD,TMA ve akut GVHH le ilişkisini tayin etmeyi amaçladık.EASIX skorlarını daha önceki çalışmalarda kullanıldığı şekilde *LDH * Creatinine / Thrombocytes* formülü ile hesapladık.

Hastaların ortanca yaşı 48(19-70)idi.Hastaların hazırlık rejimi öncesi, nakil -1,+7 ve +14.günlerdeki ortanca EASIX skorları sırasıyla 2,1,6-6.2 ve 5.6 olarak hesaplandı. İlk 100 gün non relaps mortalite ile hazırlık rejimi öncesi,-1.gün ve +14.gün skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı(p=0,02, p=0.05 ,p=0,09).Veno-okluziv hastalık ile hazırlık rejimi öncesi ve -1.gündeki skorlar arasında istatistiksel fark saptanırken, akut GVHH ile skor arasında herhangi bir günde istatistiksel fark gözlenmedi. Trombotik mikroanjiopati düşünülen 5 hastada sayısal azlık nedeni ile ortancaları mevcut günlerin EASIX ortancaları ile karşılaştırıldığında nakil sonrası 7.günün ortanca değerinin diğer hastalardan yüksek olduğu gözlendi.(sırasıyla 0,7-1,1-8,3-4,2)

Sonuç: Easıx skoru bizim çalışmamızda da literatüre benzer şekilde ilk 100 günlük mortaliteyi ve VOD gelişimini predikte etmede kullanılabilir. TMA hasta sayımızın az olması tma ilişkisi kurulamadı. Çalışmamızın eksiği +21. günverilerinin değerlendirilmemiş olması ve retropsekif veri olması nedeni ile verilerde eksikler olmasıdır.Prospektif çalışmalarla desteklenmesi faydalı olacaktır.

Anahtar kelimeler: allojenik nakil;endotel; vasküler olay; easix;skor

Kaynaklar

Varma, A., Rondon, G., Srour, S. A., Chen, J., Ledesma, C., Champlin, R. E., ... & Saliba, R. M. (2020). Endothelial Activation and Stress Index (EASIX) at admission predicts fluid overload in recipients of allogeneic stem cell transplantation. Biology of Blood and Marrow Transplantation, 26(5), 1013-1020.

Escribano-Serrat, S., Rodríguez-Lobato, L. G., Charry, P., Martínez-Cibrian, N., Suárez-Lledó, M., Rivero, A., ... & Salas, M. Q. (2024). Endothelial Activation and Stress Index in adults undergoing allogeneic hematopoietic cell transplantation with post-transplant cyclophosphamide-based prophylaxis. Cytotherapy, 26(1), 73-80.

Luft, T., Benner, A., Terzer, T., Jodele, S., Dandoy, C. E., Storb, R., ... & Penack, O. (2020). EASIX and mortality after allogeneic stem cell transplantation. Bone marrow transplantation, 55(3), 553-561.

Penack, O., Luft, T., Peczynski, C., Benner, A., Sica, S., Arat, M., ... & Peric, Z. (2024). Endothelial Activation and Stress Index (EASIX) to predict mortality after allogeneic stem cell transplantation: a prospective study. Journal for Immunotherapy of Cancer, 12(1).

■ Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

TP-37 Referans Numarası: 321

YURT İÇİ VE YURT DIŞI AKRABA DIŞI DONÖRLERLE YAPILAN ALLOJENEİK KÖK HÜCRE NAKLİ SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRILMASI

Şeyma Yıldız[1], Emine Merve Savaş[2], Çiğdem İlhan[3], Zeynep Arzu Yeğin[3], Zübeyde Nur Özkurt[3]

[1]Kocaeli Şehir Hastanesi
[2]Etlik Şehir Hastanesi
[3]Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bd

Giriş: Allojeneik kök hücre nakli (allo-KHN) için ilk seçenek HLA tam uyumlu kardeş olmakla birlikte, akraba dışı donör de seçenekler arasındadır. HLA gen bölgesi, bugün bilinen 15.000'den fazla alel ile insan genomunun en değişken kısmıdır. Allo-KHN yapılacak bir hasta için optimal HLA uyumlu donör bulma olasılığı büyük ölçüde hastanın etnik geçmişine bağlıdır. Coğrafi, kültürel veya dilsel izolasyon farklı haplotip frekanslarının olasılığını artırır. Bu nedenle donör ve alıcı arasındaki HLA uyumu allo-KHN sonucunu ve komplikasyonları güçlü bir şekilde etkiler. Öncelikle tercih edilen yurt içi akraba dışı donör olsa da uygun donör bulunamadığı taktirde yurt dışı alternatif donör taraması yapılmaktadır. Fakat, tam uyumlu bir donör bulunsa bile nakil maliyeti ve süresi gibi ek zorluklar ortaya çıkmaktadır. Bununla birlikte yurt dışı ve yurt içi donörlerdeki coğrafi ve etnik köken farklılıklarının nakil sürecini ve nakil sonrası komplikasyonları nasıl etkilediği henüz net olarak bilinmemektedir. Bu çalışmada akraba dışı allojeneik kök hücre nakli süreci ve sonrasında gelişen komplikasyonların, relaps ve sağkalım belirteçleri üzerine olan etkisinin yurt içi ve yurt dışı donörlerle yapılan nakil grupları arasında karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem: 2008-2023 yılları arasında akraba dışı allo-KHN yapılan toplam 114 olgu [ortanca yaş: 44 (18-75) yıl; erkek/kadın: 43/71] geriye dönük olarak incelendi.

Bulgular: Toplam 56 (%49) hastaya yurt içi donörden, 58 (%51) hastaya yurt dışı donörden allojeneik kök hücre nakli yapıldı. Hasta ve nakil özellikleri Tablo 1'de sunulmuştur. İki grup arasında yapılan karşılaştırmalarda febril nötropeni [p=0.043], hepatotoksisite [p<0.001], sepsis [p<0.001], fungal enfeksiyon [p=0.006], hiperakut graft versus host hastalığı (GvHH) [p=0.002], kronik GvHH [p=0.02], kortikosteroid dirençli kronik GvHH [p=0.012] yurt dışı donörden yapılan nakillerde anlamlı olarak daha yüksek olarak saptandı. Çok değişkenli analizlerde yaş (p=0.018 HR: 1.036, %95 CI: 1.006-1067), nefrotoksisite (p=0.03 HR: 0.227, %95 CI: 0.59 – 0.870), kronik GvHH (p=0.002 HR: 20.201 , %95 CI: 2.918-139.844), fungal enfeksiyon (p=0.005 HR: 0.200 , %95 CI: 0.65-0.622) ve relaps (p=0.001 HR: 0.069 , %95 CI: 0.15-0.325) görülmesinin genel sağkalım (OS) üzerine anlamlı etkisi olduğu gözlendi. Relaps dışı mortalite (NRM) iki grup arasında anlamlı farklılık göstermezken (p=0.325), genel sağkalım (OS) yurt dışı donörden yapılan nakillerde anlamlı olarak daha düşük olarak gözlendi (p=0.039). Yurt içi ve dışı donör iki grup arasında yapılan sağkalım

analizi karşılaştırmalarında GvHH ilişkili mortalite yurt dışı donörden yapılan nakillerde anlamlı olarak daha yüksek olarak saptandı (p=0.028). HLA tam uyumlu (MUD) ve 9/10 uyumlu (MMUD) yurt içi ve dışı donör alt grup sağkalım analizlerinde de yurt dışı MMUD olan grupta GvHH ilişkili mortalite anlamlı olarak daha yüksek tespit edildi (p=0.044).

Sonuç: Bu çalışmada yurt dışı donörlerden yapılan nakillerde kronik GvHH oranının ve GvHH ilişkili mortalitenin anlamlı olarak daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Akraba dışı HLA uyumlu bir donör bulma olasılığı, ülkedeki insanların etnik homojenliği ve ülkenin kök hücre donör havuzunun büyüklüğü gibi birçok faktöre bağlıdır. Minör histokompatibilite antijenlerinin GvHH'nin kontrolüne ve graft versus lösemi reaksiyonlarına katkıda bulunduğu bilinmektedir. Ek olarak, sitokinler, kemokinler ve reseptörleri de dahil olmak üzere inflamatuar süreçleri kontrol eden genler GvHH'yi düzenleyebilir ve immun reaksiyon kapsamında doğal ve adaptif genler allo-KHN'de etkin rol oynamaktadır. Etnik köken çeşitliliği arttıkça ortaya çıkan genetik varyasyonların bu durumlar üzerinde etkili olduğunu düşünmekteyiz. Bu verilerin geniş hasta popülasyonlarının dahil edildiği çok merkezli çalışmalar ile desteklenmesi gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: Akraba dışı allojeneik kök hücre nakli, kronik graft versus host hastalığı, graft versus host hastalığı ilişkili mortalite

Kaynaklar

1) Kürsteiner, Oliver et al. "HLA Linked Regional Differences in Donor Selection: A 9-Year Study of the Swiss Registry." Transfusion medicine and hemotherapy: offizielles Organ der Deutschen Gesellschaft fur Transfusionsmedizin und Immunhamatologie vol. 50,6 539-546. 16 Jun. 2023, doi:10.1159/000530580

2) Shin, Min Kyung et al. "Physicians' preferences and perceptions regarding donor selection in allogeneic stem cell transplantation in Korea when a matched domestic donor is not available." Blood research vol. 52,1 (2017): 31-36. doi:10.5045/br.2017.52.1.31

3) Linjama, Tiina et al. "A European HLA Isolate and Its Implications for Hematopoietic Stem Cell Transplant Donor Procurement." Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation vol. 24,3 (2018): 587-593. doi:10.1016/j.bbmt.2017.10.010

4) Dickinson, Anne M, and Dominique Charron. "Non-HLA immunogenetics in hematopoietic stem cell transplantation." Current opinion in immunology vol. 17,5 (2005): 517-25. doi:10.1016/j.coi.2005.07.017

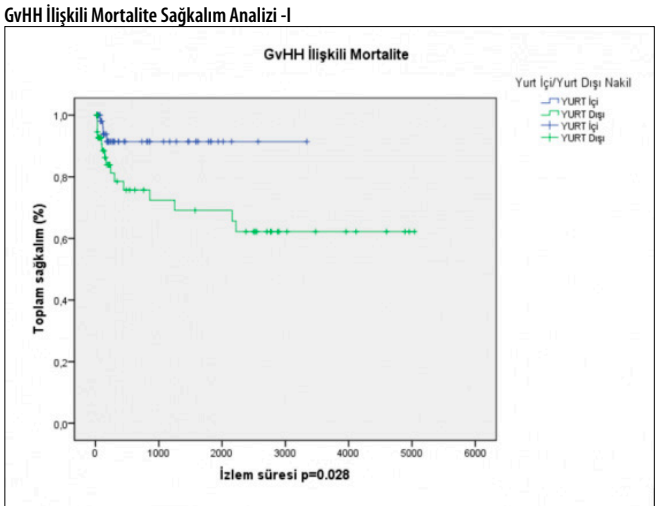
Tablo 1. Hasta ve Nakil Özellikleri Kısaltmalar: ATG: Anti-timosit globulin CMV: Sitomegalovirüs CSA: Siklosporin ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group EBMT: European Society for Blood and Marrow Transplantation GvHH: Graft versus host hastalığı HCT-CI: Hematopoietic cell transplantation - specific comorbidity index HLA: Human lökosit antijen MMF: Mikofenolat mofetil MTX: Metotreksat MUD: Match unrelated donör MMUD: Mismatch unrelated donör PTCy: Posttransplant siklofosfamid SOS: Sinüsoidal obstrüksiyon sendromu TMA: Trombotik mikroanjiyopati

	Tüm Hastalar n=114	Yurt içi n=56	Yurt dışı n=58	p
Yaş (yıl) [ortanca (aralık)]	44 (18-75)	46 (18-75)	39 (19-67)	**0.018**
Cinsiyet				
- Erkek	71 (62.3)	35 (62.5)	36 (62.1)	0.962
- Kadın	43 (37.7)	21 (37.5)	36 (37.9)	
Tanı [n(%)]				
Akut myeloblastik lösemi	50 (43.9)	28 (50)	22 (37.9)	
Akut lenfoblastik lösemi	19 (16.7)	8 (14.3)	11 (19)	
Miyelodisplastik sendrom	12 (10.5)	4 (7.1)	8 (13.8)	
Lenfoma	15 (13.2)	9 (16.1)	6 (10.3)	0.284
Myeloproliferatif Neoplazi	8 (7)	3 (5.4)	5 (8.6)	
Multiple Miyelom	6 (5.3)	2 (3.6)	4 (6.9)	
Talasemi major	2 (1.8)	1 (1.8)	1 (1.7)	
Aplastik Anemi	1 (0.9)	1 (1.8)	-	
Langerhans hücreli histiyositoz	1 (0.9)	-	1 (1.7)	
Tanı-transplant arası süre (gün) [ortanca (aralık)]	308 (59-8343)	208 (59-8343)	378 (126-5432)	**<0.001**
Nakil Öncesi Hastalık Durumu [n(%)]				
Tam yanıt				
Refrakter/İlerleyici hastalık	66 (57.9)	33 (58.9)	33 (56.9)	
Stabil hastalık	22 (19.3)	11 (19.6)	11 (19)	0.894
Kısmi yanıt	15 (13.2)	7 (12.5)	8 (13.8)	
	11 (9.6)	5 (8.9)	6 (10.3)	
ECOG [n(%)]				
0-1	104 (91.2)	52 (92.9)	52 (89.7)	0.547
>2	10 (8.8)	4 (7.1)	6 (10.3)	
HCT-CI [n(%)]				
Düşük (0)	53 (46.5)	25 (44.6)	28 (48.3)	
Orta (1-2)	38 (33.3)	18 (32.1)	20 (34.5)	0.544
Yüksek (≥3)	32 (28.1)	13 (23.2)	10 (17.2)	
EBMT Skoru [n(%)]				
Düşük (0-3)	51 (44.7)	27 (48.2)	24 (41.4)	
Orta (4)	31 (27.2)	13 (23.2)	18 (31)	0.666
Yüksek (>4)	32 (28.7)	16 (28.6)	16 (27.6)	
HLA Uyumu [n(%)]				
MUD	48 (42.1)	23 (41.1)	25 (43.1)	0.827
MMUD	66 (57.9)	33 (58.9)	33 (56.9)	
HLA uyumsuzluk düzeyi [n(%)]				
Antijen	49 (76.6)	25 (80.6)	24 (72.7)	0.458
Alel	15 (23.4)	6 (19.4)	9 (27.3)	
Hazırlık rejimi [n(%)]				
Miyeloablatif	37 (32.5)	12 (21.4)	25 (43.1)	**0.014**
Azaltılmış yoğunluk/Miyeloablatif olmayan	77 (67.5)	44 (78.6)	33 (56.9)	
Graft kaynağı [n(%)]				
Periferik kan	109 (95.6)	56 (100)	53 (91.4)	**0.025**
Kemik iliği	5 (4.4)	-	5 (8.6)	
Donör yaşı [ortanca (aralık)]	30 (20-56)	30 (20-50)	29 (20-56)	0.781
GvHD profilaksisi [n(%)]				
CSA+Mtx	37 (32.5)	6 (10.7)	31 (53.4)	
CSA+MMF+PTCy	31 (27.2)	28 (50)	3 (5.2)	
CSA+Mtx+ATG	21 (18.4)	13 (23.2)	8 (13.8)	**<0.001**
CSA+MMF	14 (12.3)	3 (5.4)	11 (19)	
CSA+MMF+ATG	6 (5.3)	3 (5.4)	3 (5.2)	
CSA+Mtx+PTCy	5 (4.4)	3 (5.4)	2 (3.4)	
Ürün CD34⁺ hücre sayısı (10^6/kg) [ortanca (aralık)]	4.21 (0.99-7.51)	4.47 (2.88-6)	4 (0.99-7.51)	**0.018**
Taze/Dondurulmuş ürün [n(%)]	84 (73.7)	31 (55.4)	53 (91.4)	**<0.001**
	30 (26.3)	25 (44.6)	5 (8.6)	
Nötrofil Engraftman (gün) [ortanca (aralık)]	15 (9-36)	15 (11-28)	15 (9-36)	0.947
Platelet Engraftman (gün) [ortanca (aralık)]	14 (0-89)	14 (0-24)	16 (0-89)	0.273
İzlem süresi (gün) [ortanca (aralık)]	284 (20-5040)	274 (32-3341)	320 (20-5040)	0.556

Tablo 2. Transplant komplikasyonlarının yurt içi ve yurt dışı nakil karşılaştırması Kısaltmalar: CMV: Sitomegalovirüs Society for Blood and Marrow Transplantation GvHH: Graft versus host hastalığı SOS: Sinüsoidal obstrüksiyon sendromu TMA: Trombotik mikroanjiyopati NRM: Non-relaps mortalite

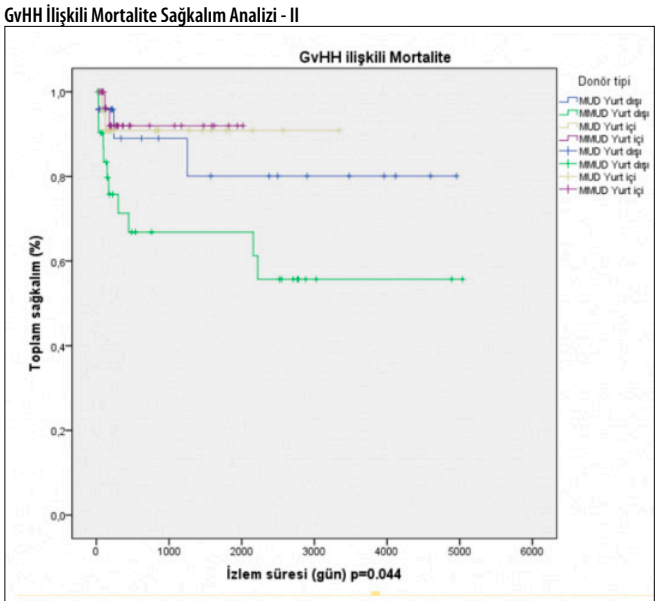
Komplikasyon	Yurt içi n=56	Yurt dışı n=58	p
Ürün infüzyon reaksiyonu [n(%)]	1 (1.8)	3 (5.2)	0.619
Febril Nötropeni [n (%)]	41 (73.2)	52 (89.7)	**0.043**
Kardiyotoksisite [n (%)]	3 (5.4)	5 (8.6)	0.717
Nefrotoksisite [n (%)]	12 (21.4)	15 (26.3)	0.698
Hemodiyaliz [n (%)]	3 (5.5)	7 (12.1)	0.216
Hepatotoksisite [n (%)]	21 (37.5)	41 (71.9)	**<0.001**
CMV Reaktivasyonu [n (%)]	41 (73.2)	32 (55.2)	0.07
BKV İlişkili Hemorajik Sistit [n(%)]	11 (19.6)	10 (17.2)	0.929
Sepsis [n(%)]	7 (17.9)	32 (55.2)	**<0.001**
Fungal Enfeksiyon [n(%)]	7 (12.5)	21 (36.2)	**0.006**
SOS [n(%)]	8 (14.3)	14 (24.1)	0.273
TMA [n(%)]	1 (1.8)	5 (8.6)	0.207
Engrafman Sendromu [n(%)]	10 (17.9)	9 (15.5)	0.933
Hiperakut GvHH [n(%)]	2 (3.6)	15 (25.9)	**0.002**
Akut GvHH [n(%)]	26 (46.4)	31 (53.4)	0.454
- **Grade ≥ 3**	15 (57.7)	15 (48.4)	0.664
- **Steroid dirençli**	10 (28.5)	13 (41.9)	1
Kronik GvHH [n(%)]	5 (8.9)	16 (27.6)	**0.02**
Graft yetmezliği [n(%)]	8 (14.3)	8 (13.8)	
Mortalite [n(%)]	28 (50)	41 (70.7)	**0.039**
NRM [n(%)]	20 (35.7)	27 (46.6)	0.325
Relaps [n(%)]	10 (19.6)	15 (26.3)	0.551

GvHH İlişkili Mortalite Sağkalım Analizi -I



Şekil 1. Yurt dışı nakillerde graft versus host hastalığı (GvHH) ilişkili mortalite anlamlı olarak yüksek saptandı (p=0.028).

GvHH İlişkili Mortalite Sağkalım Analizi - II



Şekil 2. Yurt dışı MMUD olan grupta GvHH ilişkili mortalite anlamlı olarak daha yüksek tespit edildi (p=0.044).

Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

TP-38 Referans Numarası: 406

GRAFT-VERSUS-HOST HASTALIĞINDA RUKSOLİTİNİB TEDAVİSİ: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Duygu Nurdan Avcı[1], Mahmut Yeral[1]

[1]Başkent Üniversitesi Adana Uygulama Ve Araştırma Merkezi Hematoloji Kliniği

Giriş: Graft-versus-Host Hastalığı (GvHD), allojenik kök hücre naklinden (AKHN) sonra hastalarda önemli morbidite ve mortaliteye nedenidir. Donör T hücreleri, karaciğer, bağırsak ve cilt gibi GvHD hedef organlarında inflamasyona ve doku hasarına neden olur. Sitokin reseptörüyle ilişkili kinazlar JAK1 ve JAK2, GvHD'de inflamatuar sitokin yanıtı için kritik öneme sahiptir. Ruxolitinib, JAK1 ve JAK2'nin küçük bir molekül inhibitörüdür. Steroide dirençli (SR) akut ve kronik GvHD'li hastalarda ruksolotinib tedavisinin önemi bilinmektedir. Allogeneik kök hücre nakili sonrası GVHD gelişen ruksolitinib ile tedavi ettiğimiz hastalarımızın retrospektif analizi, risk grupları ve tedavi yanıtlarını sizler ile paylaşmak istedik.

Gereç ve Yöntem:Çalışma tek merkezli, retrospektif, kesitsel bir kayıt çalışmasıdır. Ağustos 2019- Ağustos 2024 tarihleri arasınında allogeneik kök hücre nakili yapılan , GVHD gelişen ve ruksolitinib tedavisi alan hastalar dahil edildi. Kronik GVHD için NIH sınıflandırılması, akut GVHD Glucksberg sınıflandırılması kullanıldı. Başkent Üniveristesi Adana Kemik İliği Nakli Merkezinde tüm verilere hastane bilgi yönetim sistemi (Nucleus, Monad v11, Ankara, Türkiye) aracılığıyla ulaşıldı.

Bulgular: Ağustos 2019 ile - Ağustos 2024 tarihleri arasında AKHN yaptığımız 314 hastanın verisi retrospektif olarak incelendi. Jakavi tedavisi kullanan 34 hasta çalışmaya dahil tedildi. Hastaların 6'sı kadın 28 'i erkekti. Tanıların dağılımı %26 Miyelofibrosiz, %18 ALL, %23 AML, %10 SCA %7,8 MDS, %5 HL, %5 NHL, %3 MM idi. Tüm nakillerin %58 tam uyumlu akraba dönor, %26.3 haploidentrik dönor, %15,7'si 9/10 uyumlu akraba dışı donörden yapılmıştı. 18 (%52.9) hastada kronik GVHD, 12 (%35.2) hastada akut GVHD, 4 (%11.7) hastada akut ve kronik GVHD mevcuttu. Akut GVHD glucksberg sınıflandırılmasına göre hastaların %83.3 grade II, %26.7 'si grade III iken kronik GVHD NIH sınıflandırılması göre tümü orta derecede idi. Tüm hastalara 1 mg/kg dozunda metilprednizolon başlandı, 1.hafta değerlendirlmelerinde NIH ve Glucksberg sınıflamasına göre yanıtsız olan tüm hastalar steroid refrakter kabul edildi ve tüm hastalara ruksolitinib başlanıldı. Steroide ek sadece ruksolitinib alan hasta sayısı 15 (%44.1) idi. Diğer tedavi seçeneklerinin oranı fotoforez %47, puva %2.9, ibrutinib %2.9, rituksimab %2.9 idi. Hastaların tümünde cilt GVHD'si mevcuttu. Akciğer GVHD oranı %11.7, GIS %17.6, Karaciğer %5.8, göz GVHD %2.94 idi. Multiorgan tutulumu olan hasta oranı %32.3 saptandı. Hastaların tümüne doku örneklemesi yapıldı. Akut GVHD değerlendirilmesndei 1.hafta, 2.hafta ve 2.ay , kronik GVHD'de 15.gün, 1.ay, 3.ay ve 6.ay kontrollerinde yanıt durumları değerlendirilerek sınıflandırmaları revize edildi. Hastaların tümü tam yanıt ile iyileşti.

Tartışma :AKHN sonrası gelişen akut ya da kronik GVHD mortolite ve morbiditesi yüksek bir komplikasyondur. Steroid tedavisine yanıt erken sürede değerlendirilmeli ve yanıtsız hastalarda ikinci seçenek tedaviler hızlıca düşünülmelidir. Ruksolitinib GVHD kaskatındaki rolü bilinmekte olup, tedavi şeçenkeleri arasında öncelikli ajan olarak düşünülmelidir. Merkezimizde ki deneyimimiz doğrultusundaki yanıt oranlarımızın diğer çalışmalardan daha yüksek tesbit ettik. bu başarının nedeninin steroid refrakter hastalarda ruksolitinib tedavisinin erken süreçte başlanması, fotoferez ihtiyacının erken dönemde belirlenip tedaviye eklenmesi olduğunu düşünmekteyiz. Bu yaklaşımın tedavinin yanıtını artırdığını ve iyileşme sürecini kısalttığını ayrıca komorbidetelerinde sıklığını azalttığını gözlemledik. Derlememizin sonucunda steroid dirençli akut ve kronik GVHD tedavisinde ruksolitinibin erken başlanmasını gerektiğini düşünmekte ve önermekte olup litaratüre katkı sağlayacağı kanısındayız.

Anahtar kelimeler: GVHD , Ruksolitinib, fotoferez, steroid refrakter GVHD

Kaynaklar

1. Malard F, Huang XJ, Sim JPY. Treatment and unmet needs in steroid-refractory acute graft-versus-host disease. Leukemia. 2020;34(5):1229–1240. doi: 10.1038/s41375-020-0804-2.
2. Xhaard A, Launay M, Sicre de Fontbrune F, Michonneau D, Sutra Del Galy A, Coman T, Pagliuca S, Dhedin N, Robin M, Peffault de Latour R, et al. A monocentric study of steroid-refractory acute graft-versus-host disease treatment with tacrolimus and mTOR inhibitor. Bone Marrow Transplant. 2020;55(1):86–92.
3. Escamilla Gómez V, García-Gutiérrez V, López Corral L, García Cadenas I, Pérez Martínez A, Márquez Malaver FJ, Caballero-Velázquez T, González Sierra PA, Viguria Alegría MC, Parra Salinas IM, et al. Ruxolitinib in refractory acute and chronic graft-versus-host disease: a multicenter survey study. Bone Marrow Transplant. 2020;55(3):641–648.

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

TP-39 Referans Numarası: 296

OTOLOG KEMİK İLİĞİ TRANSPLANTASYONU YAPILAN HASTALARDA SİTOKİNLERİN ENGRAFMANA ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Ece Yapar Moralı[1], Filiz Vural[2], Mehtap Eğrilmez Yüksel[1], Nur Soyer[2]

[1]Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Moleküler Tıp Anabilim Dalı, Narlıdere, İzmir
[2]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Abd, Hematoloji Bilim Dalı, Bornova, İzmir

Giriş: Otolog periferik kök hücre nakli (OPKHN) sıklıkla myelom ve lenfomalı hastalarda yapılır. Nakil sonrası hematopoezin yeniden yapılanması pek çok faktörün birlikte rol aldığı karmaşık bir süreçtir. Bu süreçte rol oynadığı gösterilen sitokinlerden angiopoetin (ANGPT)-1 ve 2, sfingozin 1 fosfat (S1P), osteopontin (OPN) ile vasküler hücresel adezyon molekülü (VCAM)-1'in nakil sürecindeki serum düzeyi değişimleri, engrafman ile

korelasyonları ve engrafmanı erken dönemde öngörmek için bir belirteç olarak kullanılmalarını araştırmayı amaçladık.

Materyal ve Metod: Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Erişkin Hematoloji Kök Hücre Nakil Ünitesine myelom ve lenfoma tanısı ile OPKHN için yatırılan hastalardan, çalışmaya katılmayı kabul eden 14 hasta dahil edildi. Hazırlama rejiminden hemen önce (KTÖ), nakil günü (0.gün) ve nakil sonrası 7., 14. ve 21.günlerinde sitokin düzeylerinin değerlendirilmesi için kan örnekleri alındı. Sitokin düzeyleri Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi ARLAB' da ELİSA yöntemi ile çalışıldı. Hasta dosyalarından demografik ve hastalık verileri, engrafman zamanı ve hastanede yatış süresi bilgileri elde edildi. İstatistik analiz SPSS ile yapıldı. İstatistik anlamlılık değeri $p<0.05$ olarak kabul edildi.

Sonuçlar: Çalışmaya Ağustos 2023-Nisan 2024 dönemi arası 5'i lenfoma ve 9'u myelom tanısı olan 14 OPKHN hastası alındı. Yaş ortalaması 53.14 ± 12.38 ve %35,7'si kadındı. Kök hücre miktarı 6,68± 2,33*10^6/kg, nötrofil (PNL) engrafmanı 11,79± 2,16 gün ve trombosit (PLT) engrafmanı 16,21± 8,76 gün idi. Myelom ve lenfoma hastaları klinik ve laboratuvar verileri açısından karşılaştırıldığında myelom hastalarında ortalama yaşın, lenfoma hastalarına göre anlamlı yüksek olması dışında fark saptanmadı. Sitokinlerin serum düzeyinin nakil süresince değişimi ve analiz günleri arasındaki farklılıklar tablo 1'de gösterilmiştir. Bazale göre ANGPT-1 0.günde en yüksek düzeyine erişirken ANGPT-2 ise en düşük düzeyine inmektedir. OPN 7.günden itibaren yükselmekte iken, VCAM-1 ve S1P 14.günden itibaren anlamlı daha yüksek düzeylere ulaşmaktadır. ANGPT-2'nin 0.gün düzeyinin PLT engrafman günü ile pozitif korele olduğunu saptadık (r=0,637 ve p=0,014). PNL 14. Gün ve 0. gün ANGPT1/ANGPT2 oranı güçlü pozitif korelasyon gösterirken PLT 14. gün ve 0. gün ANGPT2 serum düzeyi güçlü negatif korelasyon göstermiştir. OPKHN sonrası 14.gün PLT değerinin <20.000/mm^3 oluşunu tahmin etmede 0.gün ANGPT2 değerinin çizgi altında kalan alanı 0.850 idi. Sensitivitesi %75 ve spesifitesi %70 ile kesme değeri ≥ 1365 pg/mL (%95 güvenlik aralığı: 0.000- 1.00, p=0.048) olarak bulundu. OPKHN sonrası 14.gün PNL değerinin>2000/mm^3 oluşunu tahmin etmede 0.gündeki ANGPT1/ANGPT2 oranın çizgi altında kalan alanı 0.959 idi. Sensitivitesi %83.3 ve spesifitesi %62.5 ile kesme değeri ≥ 3.31 pg/mL (%95 güvenlik aralığı: 0.000- 1.00, p=0.004) olarak bulundu (Şekil 1).

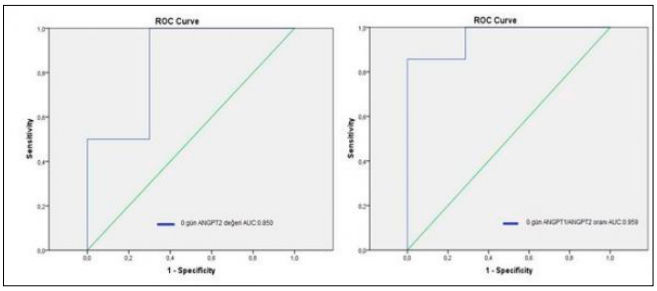
Tartışma: Sonuçlarımız S1P, OPN ve VCAM1'in, özellikle de ANGPT1 ve ANGPT2'nin OPKHN sonrası hematopoezin yeniden yapılandırılmasındaki önemli rolünü desteklemektedir. Ayrıca PLT engraftman günü ile 0. gün ANGPT2 düzeyi arasında güçlü bir korelasyon olduğu ortaya konmuştur. Yine 0. gün ANGPT1/ANGPT2 oranının ve ANGPT2 düzeyinin sırasıyla 14.gün PNL ve PLT düzeyini tahmin etmek için kullanılabileceğini gösterilmiştir. Engrafman zamanını 0.günde öngörmek, gecikmiş engraftman nedeniyle uzayan hastane yatışını, enfeksiyon riskini ve artan kan transfüzyonu ihtiyacını azaltmak için tedavi geliştirilmesine katkıda bulunabilir. Sitokin takibinin gecikmiş engraftmanı öngörmedeki rolünü ortaya koymak için daha fazla hastayla yapılacak ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bu araştırma Türkiye Sağlık Enstitüleri Başkanlığı (TÜSEB) tarafından 2022-ACIL01-31544 numarası ile desteklenmiştir.

Anahtar kelimeler: Otolog Periferik Kan Kök Hücre Nakli, Multipl Miyelom, Lenfoma, ANGPT-1, ANGPT-2, VCAM-1, OPN, S1P

Kaynaklar

1. Nowicki M, Wierzbowska A, Malachowiski R, Robak T, Grzybowska-Izydorcyk O, Pluta A ve arkadaşları. VEGF, ANGPT1, ANGPT2, and MMP-9 Expression in the Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation and its Impact on the Time to Engraftment. Ann Hematol. 2017;96(12):2103-2112.
2. Nomura S, Ishii K, Inami N, Kimura Y, Uoshima N, Ishida H. Evaluation of Angiopoietins and Cell-Derived Microparticles after Stem Cell Transplantation. Biology of Blood and Marrow Transplantation.2008;766-774.
3. Szmigielska-Kaplon A, Krawczynska A, Czemerska M, Pluta A, Cebula-Obrzut B, Grzybowska-Izydorczyk O. ve arkadaşları. The kinetics and apoptotic profile of circulating endothelial cells in autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients with lymphoproliferative disorders. Annals of Hematology. 2013; 92(9):1255-62
4. Szmigielska-Kaplon A, Krawczynska A, Czemerska M, Pluta A, Cebula-Obrzut B, Szmigielzka K. ve arkadaşları. Angiopoietins in haematopoietic stem cell mobilisation in patients with haematological malignancies. Blood Transfusion.2015; 13(1):102-8.
5. Gebri E, Kiss A, Tóth F, Hortobágyi T. Salivary Osteopontin as a Potential Biomarker for Oral Mucositis. Metabolites 2021;30;11(4)208.
6. Gerov V, Gerova D, Micheva I, Nikolova M, Pasheva M, Nazifova N ve arkadaşları. Circulating sRANKL, Periostin, and Osteopontin as Biomarkers for the Assessment of Activated Osteoclastogenesis in Myeloma Related Bone Disease. Cancers 2023, 15(23), 5562.
7. Matsuda Y, Hara j, Osugi Y, Tokimasa S, Fujisaki H, Takai K ve arkadaşları. Serum levels of soluble adhesion molecules in stem cell transplantation-related complications. Bone Marrow Transplant. 2001;27(9):977-82.
8. Adamiak M, Borkowska S, Wysoczynski M, Suszynska M, Kucia M, Rokosh G ve arkadaşları. Evidence for the involvement of sphingosine-1-phosphate in the homing and engraftment of hematopoietic stem cells to bone marrow. Oncotarget. 2015; 6:18819-18828.
9. Sfiridaki K, Pappa CA, Tsirakis G, Kanellou P, Kaparou M, Sakellaris G ve arkadaşları. Angiogenesis-related cytokines, RANKL, and osteoprotegerin in multiple myeloma patients in relation to clinical features and response to treatment. Mediators Inflammation. 2011;867576.
10. Barranco G, Fernandez E, Rivas S, Quezada R, Nava D, Aguilar J ve arkadaşları. Osteopontin expression and its relationship with prognostic factors in diffuse large B-cell lymphoma. Hematol Rep. 2019; 11(3): 7964.



Şekil 1. PLT ve PNL 14.gün düzeyi için 0.gün serum ANGPT2 düzeyi ve ANGPT1/ANGPT2 oranı ROC eğrisi

Tablo 1. Sitokinlerin serum düzeylerinin OPKHN boyunca değişimleri

	KTÖ (A)	*0. gün (B)*	*7. gün (C)*	*14.gün (D)*	*21.gün (E)*	*P değeri*
ANGPT1	2686,55± 942,68	4568,07± 1395,44	1867,41± 832,76	3598,04± 1214,99	3313,83± 1047,48	A ve B p<0,0025 A ve C p=0,0025 A ve D p=0,0003 A ve E p=0,00055 B ve C p<0,0025 B ve D p=0,0001 B ve E p= 0,00005 C ve D p<0,0025 C ve E p<0,0025
ANGPT2	2562,54± 397,31	1256,12± 329,82	2638,79± 509,09	4439,85± 832,98	2675,67± 789,25	A ve B p<0,0025 A ve D p<0,0025 B ve C p<0,0025 B ve D p<0,0025 B ve E p<0,0025 C ve D p<0,0025 D ve E p<0,0025
ANGPT1/ ANGPT2	1,06±0,39	3,78±1,19	0,7±0,26	0,82±0,26	1,29±0,42	A ve B p<0,0025 A ve C p=0,0002 A ve D p=0,0019 B ve C p<0,0025 B ve D p<0,0025 B ve E p<0,0025 C ve E p<0,0025 D ve E p=0,00015
OPN	180,99± 266,83	387,13± 432,59	499,17± 473,94	636,95± 692,44	651,51± 700,05	A ve C p=0,0007 A ve D p=0,00115 A ve E p=0,0009 B ve D p=0,00225 B ve E p=0,0013 C ve D p=0,00075 C ve E p=0,00045
VCAM1	309,15± 53,43	302,26± 81,26	321,57± 88,45	499,47± 97,39	521,51± 80,07	A ve D p<0,0025 A ve E p<0,0025 B ve D p<0,0025 B ve E p<0,0025 C ve D p<0,0025 C ve E p<0,0025
S1P	1559,44± 299,19	1870,31± 579,74	1633,69± 256,27	2457,97± 590,80	2141,68± 640,69	A ve D p=0,001 A ve E p=0,0002 B ve D p=0,00055 C ve D p<0,0025 C ve E p=0,0003 D ve E p=0,0001

Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

TP-40 Referans Numarası: 440

PEDİATRİK KÖK HÜCRE NAKLİ HASTALARINDA VİTAMİN B12 VE FOLİK ASİT DEĞERLERİNİN NAKİL ÖNCESİ VE SONRASI DÖNEMDE DEĞİŞİMİ

Gizem Zengin Ersoy[1], Begüm Şirin Koç[1], Suar Çakı Kılıç[1]

[1]Ümraniye Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Çocuk Hematoloji Onkoloji Ve Kök Hücre Nakli Ünitesi

Giriş: Hematopoietik kök hücre nakli (HKHN), çocukluk çağında immun yetmezlik, metabolik hastalık, kemik iliği yetmezlikleri ve maligniteler gibi birçok hastalığın tedavisinde kuratif tedavi seçeneği olarak önemli bir rol oynamaktadır.Nakil öncesi beslenme ve nutrisyonel vitamin düzeylerinin durumu, nakil sonrası komplikasyonları ve sonuçları etkilediğinden, HKHN öncesi hastanın nutrisyon durumunun belirlenmesi oldukça önemlidir. Çalışmamızda; vitamin B12 ve folik asit düzeylerinin nakil öncesi, nakil sonrası birinci ay ve nakil sonrası altıncı ay düzeylerinin ölçümleri alınarak; bu düzeylerin zaman içindeki değişiminin araştırılması hedeflenmiştir.

Yöntem: Mart 2019-Şubat 2024 tarihleri arasında S.B. Ümraniye Eğitim Araştırma Hastanesi, Çocuk Kök Hücre Transplantasyon Merkezi'nde HKHT yapılan 125 hastadan 92'si dahil edilmiştir. Hastaların çalışmaya dahil

edilme kriterleri kök hücre transplantasyonunun üzerinden en az 6 ay geçmesi, nakil sürecinde morbidite ve mortaliteye neden olan bir komplikasyon (aktif enfeksiyon, grade 3-4 toksisite) ve aktif GIS Graft-versus-host hastalığı (GVHD) (grade3-4) yaşamamalarıdır. Çalışmada yer alan veriler (Vitamin B12, folik asit düzeyleri) hasta kayıtlarının geçmişe yönelik incelenmesi sonucu elde edilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya alınan hastaların 31'i (%33,6) kız, 61'i (%66,4) erkekti. Ortalama yaş 6,4 yıl (min:3 ay-maks:21 yaş)dı. 33 hasta immun yetmezlik, 14 hasta akut lösemi ,9 hasta lenfoma, 9 hasta solid tümör, 17 hasta hemoglobinopati, 7 hasta aplastik anemi, 3 hasta metabolik hastalık tanılıydı. Ortalama nötrofil engrafmanı:14,5 gün(min:8 maks:36); ortalama trombosit engrafmanı 20 gündü (min:11 maks:91). 43 hastada (%46,7) grade 3-4 mukozit görüldü. Ortalama mukozit süresi 11,6 gündü (min:3 maks:20). Hastaların nakil öncesi median B12 düzeyleri 470,5 pg/mL±584,9 pg/mL; folik asit düzeyleri 10,7 ng/mL±6,4 ng/mL di. Birinci ay median ve altıncı ay B12 düzeyleri sırasıyla 906 pg/mL ±559,06 pg/mL ve 415 pg/mL ±764,1 pg/mL folik asit düzeyleri sırasıyla 9,5 ng/mL ±7,1 ng/mL ve 13,3 ng/mL ±7,7 ng/mL di. Analizler esnasında B12< 300 pg/mL olan ve folik asit <5 ng/mL olan hastalara yaşa ve kilosuna uygun tedavi verildi. Vitamin B12 düzeyleri birinci ölçümde, hastaların %45,6 sında <400 pg/mL (n=41), %22,2 sinde <300 pg/mL (n=20), %5,6 sında (n=5) <200 pg/mL olduğu görüldü. Folik asit düzeylerinin ise birinci ölçümde hastaların %50 sinde 10 ng/mLnin, %17 sinde 5 ng/mL nin, %4,5 ında 3 ng/mL nin altında olduğu görüldü. Nakil sonrası birinci ve altını aylarda düzey ölçümleri alınarak vitamin değerlerinin değişimlerine bakıldı (Tablo1 ve Tablo2). Düşük düzeyi olan hastalara verilen tedaviye rağmen hastaların replasman ihtiyaçlarının devam ettiği görüldü.

Sonuç: B12 ve folat, hastanın nakil öncesi nütrisyon durumuyla yakından ilgilidir. Nakil sonrası hücre döngüsünde ve hematopoezde görev alacakları için hasta için klinik öneme sahiptir. Bu nedenle nakil öncesi ve sonrası dönemde düzenli monitörizasyonu ve desteklenmesi hastaların nakil sonrası dönemlerinde klinik öneme sahiptir.

Anahtar kelimeler: Pediatrik Kök Hücre Nakli, Vitamin B12, Folik Asit

Tablo 1. Vitamin B12 düzeylerinin zaman içinde değişimi

	Nakil Öncesi	*Nakil sonrası 1. ay*	*Nakil sonrası 6. ay*
<400 pg/mL	%45,6	%15,8	%43,2
<300 pg/mL	%22,2	%7,9	%21,6
<200 pg/mL	%5,6	0	%5,4

Tablo 2. Folik asit düzeylerinin zaman içinde değişimi

	Nakil Öncesi	*Nakil sonrası 1. ay*	*Nakil sonrası 6. ay*
<10 ng/mL	%50	%63,6	%42,3
<5 ng/mL	%17	%36,3	%12,8
<3 ng/mL	%4,5	%9	%6,4

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

TP-41 Referans Numarası: 89

İZOTRETİNOİN: AKUT PROMYELOSİTİK LÖSEMİ TEDAVİSİNDE ALL-TRANS RETİNOİK ASİD YERİNE UMUT VERİCİ BİR ALTERNATİF

Murat Yıldırım[1], Selim Sayın[1], Mualla Pınar Elçi[2], Meral Sarper[2], Tuğba Fatsa[2], Sema Ören[2], Cansel Köse Özkan[3], Melda Cömert[1], Meltem Aylı[1]

[1]Gülhane Eğitim Ve Araşturma Hastanesi Hematoloji Bd.
[2]Gülhane Enstitüsü Arge Merkez Başkanlığı
[3]Gülhane Eczacılık Fakültesi

Giriş: Akut miyeloid löseminin (AML) bir alt tipi olan akut promiyelositik lösemi (APL), promiyelositlerin maturasyon duraklaması sonucu kemik iliğinde anormal birikimi ile karakterizedir. A vitamini türevi olan All-Trans retinoik asit (ATRA) ilk olarak 1988 yılında APL tedavisinde kullanılmıştır (1). Antrasiklin ile ATRA'nın kombinasyonu tedavi başarısı %90'lara çıkarmıştır. Arsenik trioksit (ATO: As_2O_3), geleneksel Çin tıbbında 2000 yılı aşkın bir süredir kullanılmakta olan "Pishuang "ın isimli ilacın ana bileşenidir. 1970'lerde Zhang Tingdong ve arkadaşları ATO'nun APL'de terapötik etkisini göstermişlerdir (2,3).ATRA'nın tedarik zincirindeki aksamalar, coğrafi konum, sağlık alt yapısındaki yetersizliler ve yüksek maaliyeti nedeni ile ulaşılamaması A vitamini(Retinol) analoğu alternatiflerinin (Retinoidler: 13-cis-retinoik asit, 9-cis-retinoik asit) APL tedavisinde kullanımını akla getirmiştir (4). Normal hücre gelişimindeki temel rollerinin yanı sıra, retinoidler çeşitli transformasyona uğramış ve neoplastik hücrelerin büyümesini ve farklılaşmasını etkiler.

Amaç: Biz çalışmamızda ISO+ATO ile ATRA+ATO kombinasyonunu HL60 APL hücre hattında anti-lösemik etkinlik ve sinyalizasyon yolakları üzerindeki etkilerini karşılaştırmayı ve ISO'nun ATRA alternatifi olarak kullanılabilirliğini göstermeyi amaçladık.

Materyal Metod: İlaçların aktif formları Cayman Chemicals firmasından temin edildi. ATRA ve ISO'nun ATO kombinasyonu ve monoterapide etkinliklerini değerlendirebilmek için öncelikle farklı konsantrasyonlarda süspansüyonlar hazırlanarak sitotoksisite(MTT) testi yaptık. Belirgin sitotoksik dozları belirledikten sonrada Işık mikroskopi altında transformasyon, CD11b ölçümü, Akım Sitometri ile Reaktif oksijen türleri ölçümü, Akım Sitometri ile NFkB, BCL-2, BAX düzeylerini değerlendirdik.

Sonuçlar: Proliferasyon üzerindeki etkileri: ATRA ve ISO monoterapide kullanıldığında ilaç dozu ve maruziyet süresi arttıkça anti-proliferatif etki doğru orantılı olarak artmıştır. İlk 24 satte ISO'nun ve ATRA'nın etkileri konsantrasyon bağımlı olmak üzere ISO 3x10-9—3x10-3µmol aralığında, ATRA:5-100µmol doz aralığında inhibitor etki gösterirken ATRA'nın 0,1-4 µmol aralığında uygulanan dozlarında proliferative etkisi daha baskın olarak gözlenmiştir. Ayrıca kombinasyon tedavilerinin monoterapiler [ATRA(5µmol), ISO (1,5x10-6µmol), ATO(1µmol)] ile karşılaştırıldığı ölçümlerde ISO+ATO ve ATO+ATRA kombinasyonu, HL60 hücrelerinde monoterapiye kıyasla anlamlı olarak daha yüksek inhibisyon oranları üretmiştir(Grafik-1). Sonuçlar ATRA, ATO ve ISO'nun hücreleri üzerinde doza ve zamana bağlı bir şekilde önemli bir sitotoksik etkiye sahip olduğunu ve tekrarlaytan ilaç uygulamaları ile de 72 saatte de devam ettiğini ve en yüksek inhibisyon oranlarının kombinasyon tedavisi ile sağlandığını ve her iki kombinasyon rejiminin benzer etkili olduğunu göstermiştir.

Morfolojik değişim: 1,5x10-6 µmol ISO ve 5 µmol ATRA ile 1 gün inkübasyondan sonra HL-60 hücrelerinin ISO kolunda %70'I ATRA Kolunda %75'i myelositlere benziyordu 72.saatlik inkübasyon sonunda ise ISO kolunda %88'i ATRA kolunda %90'ı myelositlere benziyordu(Tablo-1).

Apopitoz: ATRA ve ISO monoterapisinde ilk 24 saatte BAX ve BCL seviyeleri Kontrol grubuna göre 4-5 kat artmıştır ancak BAX/BCL-2 oranı 1,5 altındadır. Benzer şekilde 72. saattede BAX/BCL oranı 1.5 civarında gözlenmiştir. Kombinasyon tedavi kollarında 24.saatte ATO+ISO kolunda BAX/BCL-2 oranı 17,97 ATO+ATRA kolunda 20,09 ve ATO monoterpi kolunda ise 5,31 olarak saptanmıştır. Kombinasyon kollarındaki apopitotik etki 72. saate çok daha belirgin hale gelmiş BAX ekspresyonları kontrol grubuna göre ortalama 150 kat artış göstermiştir.

ROS Üretimi: Çalışmamızda ISO, ATRA'nın monoterapi ile kullanımında ROS oranlarının 24. ve 72.saatlerde yüksek olduğunu gördük (ATRA:%75, ISO:%70,3). Ancak Kombinasyon tedavileri ve ATO monoterapisinde ilk 24 saatte ROS oranları yüksek olmasına rağmen (ATO: %40, ATRA+ATO %97,9 ISO+ATO:%96,1) 72.saatte oldukça fazla düşüş gözlendi bunun nedenide çalışmada kullandığımız ölçüm kitinin canlı hücreleri ile ölçüm yapıyor olmasından kaynaklandı. 72 saatte canlılık ATO kolunda %21, ATRA+ATO %0,2, ATO+ISO %0,3 olduğundan ROS oranlarıda düşük olarak tespit edildi.

Sonuç: ISO uzun yıllardır akne tedavisinde kullanılan ve yan etkileri konusunda hekimlerin oldukça tecrübeli olduğu bir tedavi ajanıdır. ATRA'ya göre daha ucuz ve daha rahat temin edilebilen bir Retinoik asit türevi olması APL'de kullanımını düşündürmüştür. Çalışmamızda ISO ve ATRA'nın ATO ile kombine edilerek kullanımında benzer düzeylerde anti-kanser etkisi gözlenmiştir. ATRA ve ISO ile hücrelerin myelosit ve metamyelosit basamağındaki hücreler transforme olması bu hücrelerdeki ATO duyarlılığı arttırmış ve ATO monopterapisine göre çok daha fazla apopitoza neden olmuştur.

Anahtar kelimeler: Izotretinoin, All Trans Retinoik Asit, APL, AML-M3, Arsenik Triokist

Kaynaklar

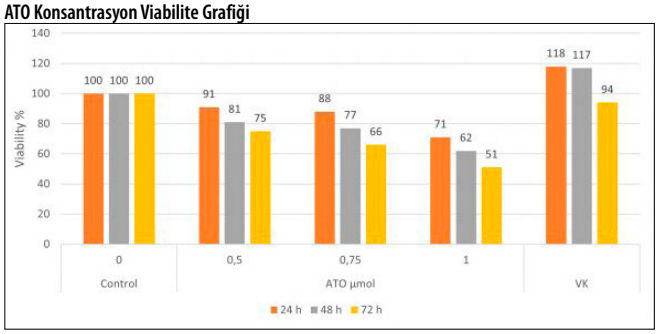
1. Huang, M.; Ye, Y.; Chen, S.; Chai, J.; Lu, J.; Zhoa, L.; Gu, L.; Wang, Z. Use of All-Trans Retinoic Acid in the Treatment of Acute Promyelocytic Leukemia. Blood 1988
2. Jiang Y, Shen X, Zhi F, Wen Z, Gao Y, Xu J, Yang B, Bai Y. An overview of arsenic trioxide-involved combined treatment algorithms for leukemia: basic concepts

and clinical implications. Cell Death Discov. 2023 Jul 27;9(1):266. doi: 10.1038/s41420-023-01558-z. PMID: 37500645; PMCID: PMC10374529.

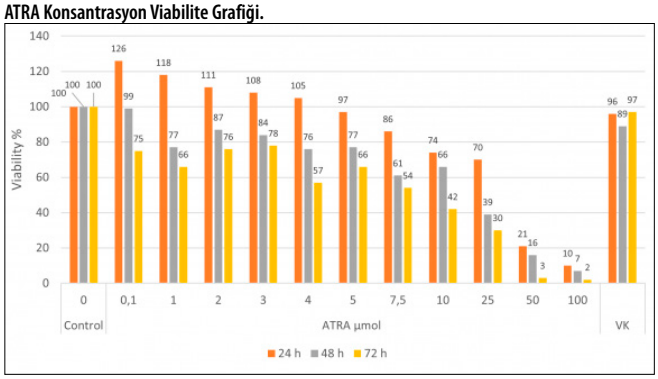
3.14. Yedjou C, Tchounwou P, Jenkins J, McMurray R. Basic mechanisms of arsenic trioxide (ATO)-induced apoptosis in human leukemia (HL-60) cells. J Hematol Oncol. 2010 Aug 26;3:28. doi: 10.1186/1756-8722-3-28. PMID: 20796291; PMCID: PMC2939535.

4.22. Kawczak P, Feszak I, Brzeziński P, Bączek T. Structure–Activity Relationships and Therapeutic Applications of Retinoids in View of Potential Benefits from Drug Repurposing Process. Biomedicines. 2024; 12(5):1059. https://doi.org/10.3390/biomedicines12051059

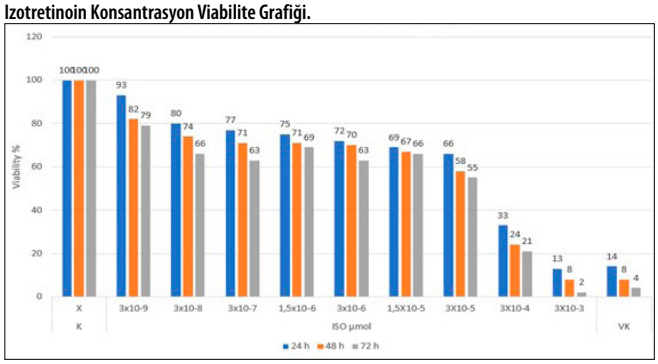
ATO Konsantrasyon Viabilite Grafiği



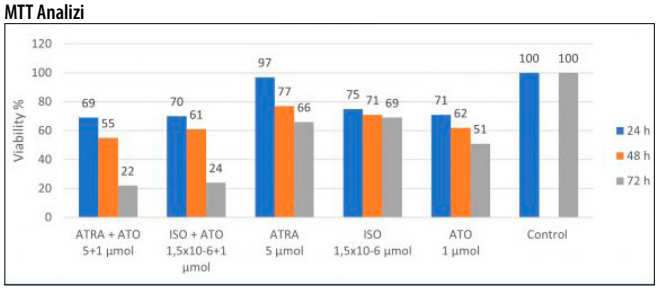
ATRA Konsantrasyon Viabilite Grafiği.



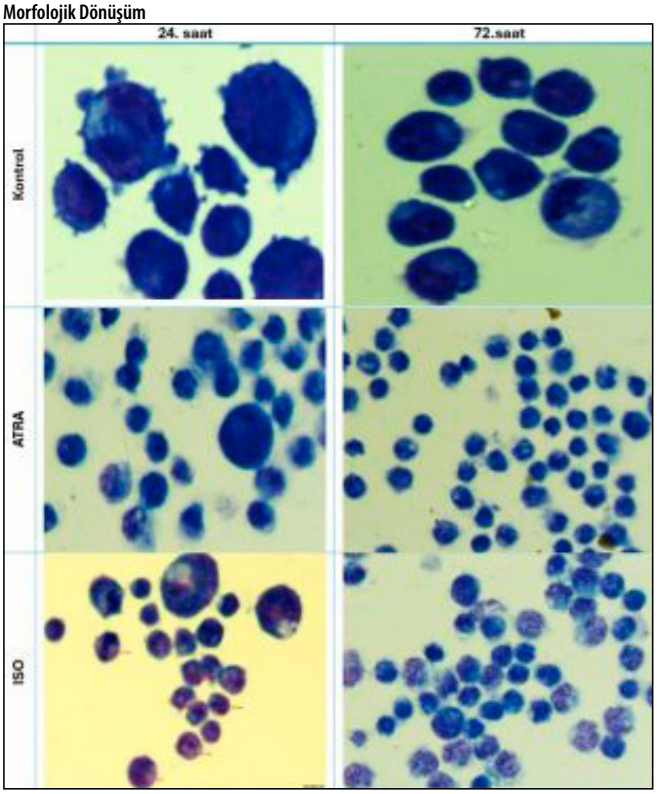
Izotretinoin Konsantrasyon Viabilite Grafiği.



MTT Analizi



Morfolojik Dönüşüm



Morfolojik Dönüşüm Tablosu

HL 60 hücre hattında Giemze-Wright boyama sonrası morfolojik farklılaşma değerlendirmesi

İndükleyici	Incubation Time	Myeloblast	Promyelocyte (Blastoid)	Myelocyte	Metamyelocyte	Stab	Segmented Neutrophil
Kontrol	24h	5	92	3	0	0	0
	72h	3	88	7	2	0	0
ATRA	24h	0	11	75	13	1	0
	72h	0	3	90	6	1	0
ISO	24h	2	19	70	8	0	0
	72h	0	5	88	7	0	0

Pediatrik Akut Lösemiler

TP-42 Referans Numarası: 155

ÇOCUK ALL HASTALARINDA KEMOTERAPİ SONRASI AŞI İLE ÖNLENEBİLİR HASTALIK SEROLOJİSİNDEKİ DEĞİŞİKLİKLER: TEK MERKEZLİ RETROSPEKTİF KESİTSEL ANALİZ

Osman Tolga İnce[1], Özlem Tüfekçi Gürocak[2], Gülberat Totur[3], Şebnem Yılmaz[2], Adem Aydın[1], Hale Ören[2]

[1]Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları A.d. Sosyal Pediatri B.d., İzmir
[2]Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları A.d. Çocuk Hematoloji B.d., İzmir
[3]Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Tepecik Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Pediatri Kliniği, İzmir

Amaç: Akut lenfoblastik lösemi (ALL) tanılı çocukların hayatta kalma oranları yıllar içinde artmış olsa da enfeksiyonlar önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olmaya devam etmektedir. Uygulanan kemoterapinin, aşılanma yoluyla oluşan koruyucu antikorların kaybı da dâhil olmak üzere bir dizi zararlı yan etkisi vardır. Retrospektif olarak planlanan çalışmamızda 0-18 yaş arası ALL tanısı alan hastalarda tanı anında ve kemoterapi protokolü tamamlandıktan 6 ay sonra bakılan Hepatit A, Hepatit B, Suçiçeği, Kızamık, Kızamıkçık, Kabakulak serolojilerinin karşılaştırılması ve aşı ile önlenebilen hastalıklara karşı koruyucu bağışıklık kaybının araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Mart 2016 ile Ocak 2024 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji Bilim Dalında ALL tanısı alan ve ALL-BFM 2000 protokolüne uygun tedavi alıp, tedavi sonrası aşı

programı için Sosyal Pediatri B.D.'da takip edilen hastalar çalışmaya dâhil edildi. Hastane kayıtları incelenerek hastaların tanı yaşı, cinsiyeti, aşılanma durumu, ALL risk grubu, tanı anındaki lökosit sayısı, tanı anındaki ve tedavi tamamlandıktan 6 ay sonra bakılan AntiHAV IgG, AntiHBs, Anti Rubella IgG, Suçiçeği IgG, Kızamık IgG, Kabakulak IgG seroloji yanıtları değerlendirildi.

Bulgular: Akut lenfoblastik lösemi kemoterapisini tamamlamış yetmiş sekiz çocuk çalışmaya alındı. Çalışmaya alınan hastaların 43'ü (%55,1) kız, 35'i (%44,9) erkekti. Tanı yaşı ortalaması 5,17±3,75 yıl bulundu. Hastaların 15'i (%19,2) standart risk, 55'i (%70,5) orta risk ve 8'i (%10,3) yüksek risk grubundaydı. Tanı anındaki ortalama lökosit sayısı 22,7 ± 37,3 ($x10^9$/L) bulundu. Çalışmaya katılan tüm çocuklar, tanı tarihinde uygulanmakta olan Ulusal Aşı Takvimi'ne uygun şekilde tam aşılıydılar. Tanı sırasında hepatit B için aşı koruyuculuğu olan hastaların oranı %83,3, hepatit A için %79,5, rubella için %89,7 bulundu. Çalışmaya alınan çocukların tamamı kemoterapi sonrasında en az bir hastalığa karşı koruyucu olmayan antikor seviyelerine sahipti. Kemoterapi sonrasında en yüksek seropozitiflik oranı hepatit A'ya (%55,1) karşı iken, en düşük oran kızamığa (%17,9) karşı bulundu. Genel olarak, hastalar kemoterapi sonrası hepatit B, hepatit A ve kızamıkçığa karşı humoral bağışıklıklarını anlamlı şekilde kaybetmişti (sırasıyla %50,7, %30,6 ve %45,7 p<0,05). İstatiksel olarak anlamlı olmasa da yüksek risk grubundaki hastalarda tedavi sonrasında seropozitiflik oranı diğer risk grubundaki hastalara göre daha düşüktü. Tanı anında Hepatit A ile aşılanmış olmak kemoterapi sonrası seropozitifliği istatiksel olarak anlamlı olumlu etkilerken, diğer aşılarda bu olumlu etkiyi gözlemlemedik. Öte yandan, tanıdan önce suçiçeği geçirme öyküsü olan tüm çocuklar kemoterapi sonrasında da suçiçeğine karşı koruyucu antikor düzeylerine sahipti.

Sonuç: Humoral bağışıklığın ve aşıya özgü antikorların değerlendirilmesi, enfeksiyon hastalıkların lokal epidemiyolojisi, ülkelerin bağışıklama önerileri ve toplumlar arasındaki sosyal farklılıklar gibi çeşitli faktörler nedeniyle karmaşıktır. Bununla birlikte, retrospektif çalışmamızın bulguları, literatürdeki bulgularla birlikte, kemoterapinin, aşılanmış olsalar bile pediatrik ALL hastalarında humoral bağışıklık kaybına yol açtığını göstermektedir. Aşı ile önlenebilen bu hastalıklara karşı koruyucu bağışıklık kaybının yaş, cinsiyet ve risk grubu ile etkilenmediği görülmüştür. Sonuçlarımız, kemoterapi sonrası rutin serolojik testlerin yapılması ve elde edilen sonuçlara göre hastalara yeniden aşılama programı yapılması gerektiğinin altını çizmektedir. Çalışmamızın güvenli ve etkili aşılama için en uygun zamanlamayı belirlemek üzere tasarlanmadığını vurgulamalıyız. Bu nedenle, yeniden aşılama için en uygun zamanlamayı belirlemek üzere daha geniş kapsamlı ve prospektif çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Aşı koruyuculuğu, İmmünoglobulinler; Enfeksiyon; Pediatrik Lösemi; Hümoral Bağışıklık Yanıtı

Hematolojik Malignitelerde Sitogenetik ve Moleküler Biyoloji / İmmunofenotipleme

TP-43 Referans Numarası: 431

MYELODİSPLASTİK SENDROM TANISINDA AKIM SİTOMETRİK CD36 VARYANS KATSAYISI ANALİZİNİN VALİDASYONU VE MODELLENMESİ

Emre Akar[1], Şüheda Çakmak[1], Seval Akpınar[1], Burhan Turgut[1]

[1]Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi

Giriş: Myelodisplastik sendrom (MDS) klinik, morfolojik ve sitogenetik özelliklerin bir arada değerlendirilmesi ile tanı konulan klonal hematopoetik bir hastalıktır. Kemik iliğinin akım sitometrik immunfenotiplemesi ve bu açıdan geliştirilen skorlama sistemleri tanıyı destekleyici bir rol üstlenmektedir. En çok kullanılan Ogata skorlama sisteminin literatürdeki senisitivitesi %69, spesifisitesi %92 olarak bildirilmektedir. Eritroid seriye özgü belirteçlerin MDS tanısında kullanılabilmesi yönünde çalışmalar mevcuttur ve CD36 varyans katsayısı (coefficient of variation-CV) bu açıdan ön planda tutulmaktadır. Bu çalışmamızda CD36 CV analizinin MDS tanısında kontrol grubu ile karşılaştırılarak tanı testi olarak literatür ile valide edilmesi ve Ogata skorlaması ile birlikte kullanımının modellenmesi amaçlandı.

Metod: Daha önce MDS tanısı olmayan ve klinik olarak MDS ön tanısıyla kemik iliği aspirasyonu yapılan hastaların akım sitometrik ve klinik verileri retrospektif olarak derlendi. Tanısal süreç sonunda MDS tanısı alan hastalar ile, MDS tanısı dışlanarak hematolojik maligniteler dışı sebeplerle sitopeni etyolojileri tespit edilen hastaların akım sitometrik immunfenotipleme ile elde edilen Ogata skorları ve CD36 CV değerleri istatistiki analize tabi tutuldu. Değişkenlerin özelliklerinde göre Ki-kare, Fisher's exact test, independent samples t-test, Mann-Withney-u testi ve ROC analizi; SPSS v23 kullanılarak gerçekleştirildi. CD36 CV kesim (cut-off) değeri olarak kontrol grubu 75. persantil, kontrol grubu 90.persantil ve literatür verisi (Westers et al, Haematologica 2017) 90. persantil ROC analizinde değerlendirilerek ayrı ayrı modellemelerde kullanıldı.

Bulgular: Altmış yedi MDS tanısı konulan hasta ile MDS ön tanısıyla kemik iliği biyopsisi yapılan ancak değerlendirmeler sonucunda sitopeni nedeni olarak hematolojik patoloji dışı etyoloji saptanan 15 hasta çalışmaya dahil edildi. MDS tanılı hastaların (ortanca yaş:70.42 (29-91)) %62.7'si (n=42) erkek, %37.3'ü (n=25) kadın iken kontrol grubunun (ortanca yaş: 67.93 (30-87)) %33.3'ü (n=5) erkek, %66,7'si (n=10) kadın idi. MDS tanılı hastaların 12'si (17.9%) IPSS-R yüksek risk, 55'i (82.1%) IPSS-R düşük-orta risk grubunda olarak belirlendi.

Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında tüm MDS hastaları, düşük-orta risk grubundaki MDS hastaları ve yüksek risk grubundaki MDS hastaları arasında CD36 CV ortalaması açısından anlamlı fark saptanmadı. (sırasıyla p=0.099, p=0.146, p=0.083) (MDS median CD36 CV: 75.81 (46,23-139,57) vs Kontrol median CD36 CV: 65,84 (57,99-92,19))

Ogata skorunun ≥2/4 olmasının düşük-orta risk MDS tanısında sensitivitesi %85.5, spesifisitesi %33.3 olarak bulundu. Tek başına Ogata skorunun ROC analizinde tanısal değeri saptanırken (AUC:0.720, 95% CI:0.584-0.856, p=0.009), tek başına CD36 CV değerinin MDS tanısı üzerine anlamlı tanısal etkisi saptanmadı. (AUC:0.623, 95% CI: 475-0.771, p=0,146).

Kontrol grubu 75. persantil ile ROC analizi neticesinde elde edilen değer uyumlu saptanarak model skorlaması için CD36 CV kesim değeri 70.9 olarak belirlendi. Bu kesim değeri üzerinde artmış CD36 CV varlığının Ogata skoruna eklenmesi ile oluşturulan 5 puanlı skorlama sisteminin düşük risk MDS için anlamlı tanısal değeri olduğu saptandı. (AUC:0,794, 95% CI:0.663-0.924, p=0.001) (>2/5 skor için sensitivite: %72.7 spesifisite:%80)

Tartışma: Çalışmamızda CD36 CV'nin Ogata skorlamasına eklenmesi ile elde edilen sonuçların literatürdeki diğer modelleme çalışmaları ile korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Akım sitometrinin dünya çapında standardize edilmesinin teknik zorluklarının yanında multiparametrik yaklaşımlarla elde edilen yüksek spesifisite oranlarının karşısında sensitivitenin düşmesi, akım sitometrinin MDS tanısında altın standart olamamasının başlıca nedenleridir. Eritroid seri belirteçlerinin Ogata skorlamasına dahil edilmesi ile özellikle düşük-orta riskli MDS hastalarının tanısal süreçlerinde akım sitometrinin yeri artacaktır.

Anahtar kelimeler: Myelodisplastik sendrom, akım sitometri, CD36

Hematolojik Malignitelerde Sitogenetik ve Moleküler Biyoloji / İmmunofenotipleme

TP-44 Referans Numarası: 186

MİYELODİSPLASTİK SENDROM VE AKUT MİYELOİD LÖSEMİ TANILI HASTALARDA YAŞ GRUPLARINA GÖRE İZLENEN GENETİK DEĞİŞİKLİKLER

Deniz Gören[1,5], Kanay Yararbaş[2], Seren Yirmibeş[3], Ceyda Milas[4,5], Hilal Keskin Kararkoyun[4], Vildan Caner[4], Mutlu Arat[6]

[1]Demiroğlu Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bd, İstanbul
[2]Demiroğlu Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Bd, İstanbul
[3]Sapiens Genetik Hastalıklar Değerlendirme Merkezi, İstanbul
[4]Grup Florence Nightingale, Genetik Tanı Merkezi, İstanbul
[5]Bahçeşehir Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doku Mühendisliği Ve Rejeneratif Tıp Bölümü, İstanbul
[6]İstanbul Florence Nightingale Hastanesi, Kemik İliği Nakil Ünitesi, İstanbul

Amaç: Miyeloid maligniteler genetik ve epigenetik değişikliklerden kaynaklanan klonal hastalıklardır. Bu hastalıklarda hematopoietik kök hücreler ve miyeloid progenitör hücrelerde, çoğalma, kendini yenileme ve farklılaşma gibi önemli hücresel mekanizmalar bozulmaktadır. Gerek miyelodisplastik sendrom (MDS), gerekse akut miyeloid lösemi (AML) yaş arttıkça sıklığı arttığı bilinen iki önemli hastalık olup, heterojen doğaları nedeniyle, her iki hastalık için de yaş grupları arasında farklılık gösteren çeşitli genetik değişikliklerin olması beklenebilir. Bu alandaki artan ilgiye rağmen hala yaş grupları arasındaki genetik farklılıkları belirlemeyi amaçlayan sınırlı

sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmanın amacı, kliniğimizde tanı almış ve takipleri devam etmekte olan MDS ve de novo AML hastalarında, yaş grupları arasındaki genetik değişikliklerin belirlenmesidir.

Materyal ve Metod: Çalışmamıza kliniğimizde MDS (n=31) ve AML (n=38) tanısı alan toplam 69 hasta dahil edildi. Hastaların, tanı sırasında yapılan kemik iliği aspirasyon örneklerinden elde edilen G-bantlı karyotipleme, FISH ve nesil sıralama (NGS) sonuçları retrospektif olarak incelendi. NGS için, ticari olarak temin edilebilen iki panel; 75 geni kapsayan Archer® VariantPlex Miyeloid Panel ve 84 geni kapsayan Archer FusionPlex® Miyeloid Panel somatik patojenik varyantları tanımlamak için kullanıldı. Genç ve yaşlı hastalar arasındaki değişken frekans ve etkilenen hücresel yollardaki farklılıklar Pearson'un ki-kare testi ile değerlendirildi. Tüm istatistiksel analizler Stata IC (versiyon 16.0) yazılımı (StataCorp, College Station, Texas, ABD) kullanılarak gerçekleştirildi. P değeri < 0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

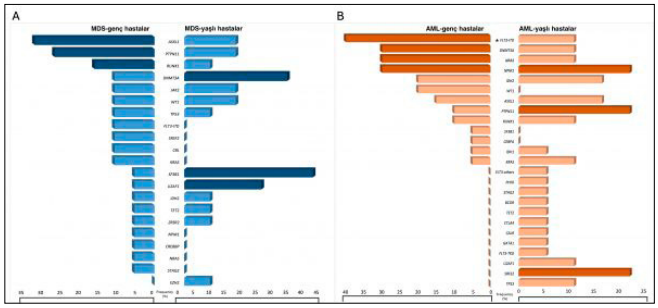
Bulgular: MDS ve AML hastalarının ortalama yaşları sırasıyla 67,6 (28-98) ve 53,9 (22-80) yıl idi. Hastalar yaş sınırı 70 olacak şekilde hem MDS hem de AML'de genç yetişkinler ve yaşlı yetişkinler olarak 2 gruba ayrıldı. Bu sınıflandırmaya göre; MDS genç, MDS yaşlı, AML genç ve AML yaşlı gruplarında sırasıyla 19, 12, 20 ve 18'er hasta vardı. Anormal karyotip MDS hastalarının 7'sinde (%35) ve AML hastalarının 15'inde (%50) tespit edildi. En sık görülen patojenik varyantlar MDS'de ASXL1, PTPN11, DNMT3A ve SF3B1 genlerinde tanımlanmışken, FLT3-ITD, NPM1, DNMT3A ve NRAS genleri AML'de en sık mutasyona uğrayan genlerdi. MDS ve AML gruplarında tespit edilen tekrarlayan patojenik varyantların sıklığı Şekil 1'de gösterilmiştir. TP53 mevcut olan tüm hastalarda komplex karyotip izlenmişti ancak ek bir patojenik varyant saptanmadı. FLT3-ITD varyantında istatistiksel anmalı bir farklılık gözlendi; bu varyantın sıklığı genç erişkinlerde, yaşlı yetişkin grubuyla karşılaştırıldığında 4 kat daha yüksek olarak saptandı (p=0,043). Sinyal iletimi, DNA metilasyonu ve RNA splicing, sırasıyla; genç MDS'li (p=0.001), genç AML'li (p=0.039), ve yaşlı AML'li hastalarda (p=0.024) anlamlı de-regüle olan hücresel yolaklardı. Şekil 2'de NGS aracılığıyla MDS ve AML'deki somatik patojenik varyantlardan etkilenen hücresel yolaklar gösterilmiştir.

Sonuç: Çalışmamızda MDS ve de novo AML hastalarında sitogenetik anormalliklerin ve somatik patojeniklerin sıklığının yaş gruplarına göre değişkenlikleri değerlendirilmiş; yaşlı yetişkin hastaların genetik anomalilerinin genç hastalardan farklı olduğu izlenmiştir. Bu çalışma vurgulamaktadır ki, kapsamlı genetik testlerin özellikle tanı aşamasında önemi büyüktür. Bu testlerle hem MDS hem de AML hastaları arasındaki genetik farklılıkların detaylandırılması, gelecekte potansiyel hedeflenebilir mutasyonların ortaya konulabilmesi açısından da yol gösterici olacaktır.

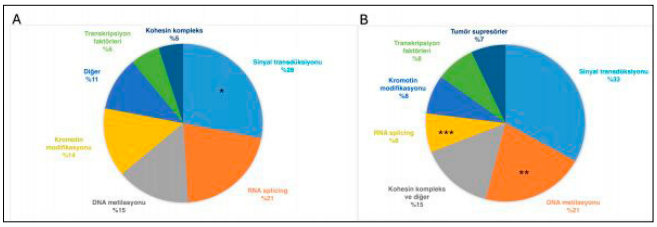
Anahtar kelimeler: Miyelodisplastik Sendromlar, Akut Miyeloid Lösemi, sitogenetik değişiklikler, somatik patojenik varyantlar, yeni nesil dizileme

Kaynaklar

1. Ball S, Loghavi S, Zeidan AM. TP53-altered higher-risk myelodysplastic syndromes/neoplasms and acute myeloid leukemia: a distinct genetic entity with unique unmet needs. Leuk Lymphoma. 2023;64(3):540-550
2. Silva P, Neumann M, Schroeder MP, et al. Acute myeloid leukemia in the elderly is characterized by a distinct genetic and epigenetic landscape. Leukemia 2017;31(7):1640-1644
3. Bataller A, DiNardo CD, Bazinet A et al. Targetable genetic abnormalities in patients with acute myeloblastic leukemia across age groups. Am J Hematol 2024;99(4):792-796



Şekil 1. MDS (mavi) ve AML (turuncu) gruplarında tespit edilen tekrarlayan patojenik varyantların sıklığı. MDS (A) ve AML (B) gruplarında en yüksek frekansa sahip ilk üç varyant sırasıyla koyu mavi ve koyu turuncu renkte gösterilmiştir. p<0,05 yıldız işaretiyle gösterilmiştir.



Şekil 2. NGS aracılığıyla MDS (A) ve AML (B)'deki somatik patojenik varyantlardan etkilenen hücresel yollar. Varyantlar, ilgili işlevlerine göre aşağıdaki şekilde farklı alt gruplar halinde sınıflandırıldı: Sinyal iletimi, DNA metilasyonu, RNA splicing, kromatin modifikasyonu, kohezin kompleksi, tümör baskılayıcılar, transkripsiyon faktörleri ve diğerleri. *, ** ve *** sırasıyla MDS'li genç yetişkinlerde (p=0,001), AML'li genç yetişkinlerde (p=0,039) ve AML'li yaşlı yetişkinlerde (p=0,024) farklı şekilde düzensizleştirilmiş hücresel yolakları göstermektedir.

Kemik İliği Yetersizliği ve Myelodisplastik Sendromlar

TP-45 **Referans Numarası: 365**

PAROKSİSMAL NOKTURNAL HEMOGLOBİNÜRİ TANILI HASTALARIN DEĞERLENDİRMESİ, TEK MERKEZLİ ÇALIŞMA

Melis Bektaş[1], Aslı Çiftçi[1], Güldane Cengiz Seval[1], Meltem Kurt Yüksel[1], Pervin Topçuoğlu[1], Muhit Özcan[1], Önder Arslan[1], Taner Demirer[1], Selami Koçak Toprak[1]

[1]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı

Giriş: Paroksismal nokturnal hemoglobinüri (PNH), kronik intravasküler hemoliz bulguları, kemik iliği yetersizliği ve trombozla hayatı tehdit edici olabilen nadir bir klonal hemopoietik kök hücre hastalığıdır. Hemolitik anemi, hemoglobinüri, tromboz, demir eksikliği (DE) ve/veya sitopeni varlığı PNH incelemesi gerektirir. Tek başına bulunabileceği gibi, aplastik anemi (AA) ve miyelodisplastik sendroma (MDS) eşlik edebilir. Çevre kan örneğinden yapılan akış sitometride CD55, CD59 proteinlerinin ekspresyon düzeyi tayini PNH tanısı için altın standarttır. En az 2 farklı hücre grubu ölçülür, biri granülositer olmalıdır. Tedavi endikasyonu organ hasarı varlığıdır. Kortikosteroidler, androjenler, Eculizumab ve allojenik kök hücre nakli (AKHN) sınırlı tedavi seçeneklerini oluşturur.

Amaç: Son 18 yılda kliniğimizde PNH ile takip ettiğimiz hastaların retrospektif değerlendirmesi

Materyal-Metod: Ocak 2006- 2024 arasında kliniğimizde tanı alıp tedavisi düzenlenen 17-78 yaş arası PNH tanılı 41 hasta retrospektif olarak incelendi. Başvuru semptomları: Eşlik eden hastalıklar, tromboz varlığı, sitopeniler, hemoliz, demir eksikliği, akım sitometrik inceleme, kemik iliği (Kİ) selülarite incelemesi, splenomegali varlığı, tedavileri, nakil olan hastalar ve sağkalım süresi incelendi.

Bulgular: PNH tanılı hastaların yaş ortalaması 40, 21'i kadın, 20'si erkekti. 17 (%41)'sinde DE, 20 (%51.3)'sinde hemoglobinüri vardı. Semptomları tanıda halsizlik (%21), vücutta ekimoz (%24), karın ağrısı (%24), idrar rengi koyulaşması (%18), baş ağrısı (%12) şeklindeydi. 4 kişide tromboembolik olay olmuştu. 34'ünün intravasküler hemolizi vardı, 5 (%12.2) hastada pansitopeni, 17(%41.5)'sinde bisitopeni, 19(%46.3)'unda sadece anemi vardı. Eşlik eden hastalıklar: 21(%51)'i AA, 3(%7)'ü MDS, 2(%5)'sinde Akut myeloid lösemi (AML) var, 15(%36)'inde eşlik eden hematolojik bir hastalık yoktu. Kİ selülaritesi 19(%46.3)'u hiposelüler, 14(%34)'ü hiperselülerdi. 25(%61)'ine steroid, immunsupresif tedavi ve Eculizumab verilmişti. Diğer hastalar danazol (4), eltrombopag (2), azasitidin (5) almıştı. 5 hastanın aldığı tedavi verisine ulaşılamadı.

Nakil olan 6 (%14.6) hasta vardı, nakle ulaşma süresi ortalama 44.7(±49.8) aydı. 41 hastadan ölen 4 kişi vardı. 2'sine AML eşlik ediyordu. Eculizumab alanlar arasında ölüm tespit edilmedi. Nakil olanların ortalama takip süresi daha uzun 149.7 (±63.3) ay, olmayanların 64.5 (±58.3) ay tespit edildi fakat istatistiksel anlamlılık saptanmadı. PNH ve AA tanısı olup nakil olan hastaların, olmayanlara göre anlamlı düzeyde OS farkı tespit edildi. (medyan 192;104 ay, p=0.04) Tüm hastalarda 5 yıllık toplam sağkalım (OS) %87.5±0.6'ti. Akış sitometrik ortanca granülosit klon yüzdesi 44, monosit 26, eritrosit 8'di. PNH klon yüzdeleri ile sağkalım arasında ilişki tespit edilmedi.

Tartışma: PNH klinik seyri oldukça değişkendir. Hastalık uzun yıllar devam edebilir, hatta hastalar kendiliğinden iyileşebilir. Hastalık seyri, tromboz, kemik iliği yetmezliği veya AA, MDS gibi hayatı tehdit eden durum ve hastalıklara eşlik edebilir. AKHN, klasik PNH ve AA-PNH hastalarında PNH

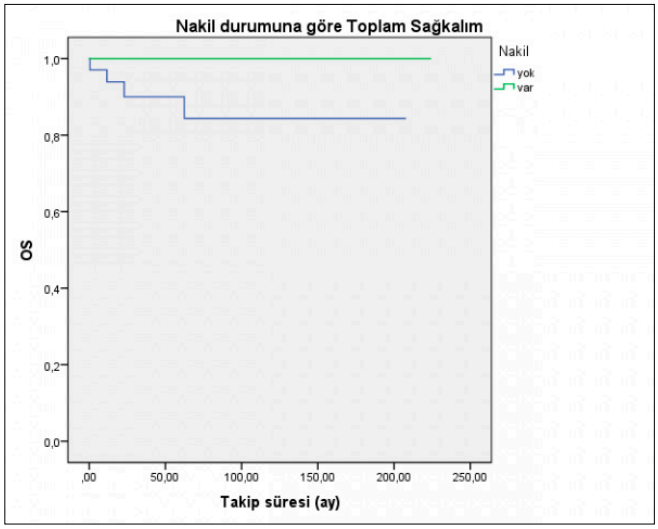
klonunu ortadan kaldırabilmektedir; ancak önemli morbidite ve mortalite ile ilişkilidir. Eculizumab ile PNH olgularında hemolizi ve komplikasyonlarını azalttığı gösterilen bir tedavi seçeneğidir. Kür sağlayabilen tek tedavi yöntemi ise AKHN'dir. AA-PNH olan hastalar için tedavi, immunsupresif tedavi ve uygun hastada AKHN'dir. Hastalarımızın yarısından fazlasına AA eşlik ediyordu. %61'i Eculizumab almıştı ancak sadece %14.6'sına AKHN yapılabilmişti. En iyi sonuç AA-PNH tanılı nakil olan hastalardaydı ve sağ kalım süresi nakil yapılmayanlara göre anlamlı şekilde daha yüksek bulundu. ($p<0.05$)

Sonuç: PNH hastalığı tedavisinde Eculizumab tromboembolik komplikasyonlar ve hemolizi önlemede önemli bir tedavidir. AA-PNH olan hastalarda AKHN uygun adaylara önerilmelidir.

Anahtar kelimeler: Paroksismal nokturnal hemoglobinüri, aplastik anemi

Kaynaklar

Chatzileontiadou S et al. Thromboembolic events in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH): Real world data of a Greek nationwide multicenter retrospective study. Front Oncol. 2023 Mar 7;13:1128994



Grafik1. Nakil durumuna göre Toplam Sağ kalım takip süresi ay olarak hesaplandı

Verilen tedaviler, nakil durumu

Tanıda Hemoliz durumu n(%)	
yok	7 (%17.1)
var	34 (%82.9)
Verilen Tedaviler n(%)	
yok	5 (%12.2)
Eculizumab	25 (%61)
Eltrombopag	2 (%4.9)
Danazol	4 (%9.8)
Azasitidin	5 (%12.2)
Nakil olanlar n(%)	
yok	35 (%85.4)
var	6 (%14.6)
Ölen hasta sayısı n(%)	
hayatta	37 (%90.2)
ölen	4 (%9.8)

Tablo 1. PNH tanılı hastaların demografik özellikleri ve tanıdaki laboratuvar bulguları

Parametreler	PNH tanılı hastalar (N=41)
Cinsiyet (K/E) n (%)	21(%35.6)/20 (%33.9)
Yaş (aralık)	36 (17-78)
Laboratuvar Bulguları (medyan-aralık)	
Hemoglobin g/dl	
WBC K/µL	3.6 (0.8-15.8)
Nötrofil K/µL	1.5 (0-13.1)
Lenfosit K/µL	1.6 (0.3-9.97)
Monosit K/µL	0.29 (0-3.44)
Trombosit K/µL	48 (1-421)
LDH U/L	370 (164-8025)
Retikülosit %	2.1 (0.8-12)
Ferritin ng/ml	90.5 (8-1470)
Transferrin saturasyonu %	33 (7-803)
Akış sitometri (medyan-aralık)	
Granülosit PNH klon (%)	44 (0.1-99)
Monosit PNH klon (%)	26 (0.2-99)
Eritrosit PNH klon (%)	8 (0.4-99)

Tanıdaki semptomlar ve eşlik eden hastalıklar

Tanıda Semptom ve Bulgular n (%)	
Halsizlik	7 (%21.2)
Karın ağrısı	8 (%24.2)
İdrar koyulaşması	6 (%18.2)
Cilt renk değişimleri	8 (%24.2)
Baş ağrısı	4 (%12.1)
Hematüri	20 (%51.3)
Tromboz	4 (%9.8)
Demir eksikliği	17 (%42.5)
PNH tipi ve Eşlik eden Hastalıklar n(%)	
Klasik PNH	15 (%36.6)
Altta yatan hastalık ilişkili	26 (%63.4)
AA	3 (%7.3)
MDS	21 (%51.2)
AML	2 (%4.9)
Splenomegali n(%)	
yok	34 (%87.2)
var	5 (%12.8)
Tanı anındaki Sitopeni tipi n (%)	
Anemi	19 (%41.5)
Bisitopeni	17 (%46.3)
Pansitopeni	5 (%12.2)

Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi

TP-46 Referans Numarası: 194

YENİ TANI VE NÜKS DİFFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMALI HASTALARDA TROMBOZ RİSKİNİN ROTASYONEL TROMBOELASTOGRAM İLE BELİRLENMESİ

Mustafa Cem Bülbül[1], Neslihan Çilek[2], Mert Veznikli[3], Evren Uzer[4], Özlem Yalçın[2], Olga Meltem Akay[5]

[1]Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı
[2]Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı
[3]Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi Hesaplamalı Biyoloji Ve Biyoistatistik
[4]Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı
[5]Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoji Bilim Dalı

Amaç: Venöz tromboemboli gelişimi kanserli hastalarda morbidite ve mortaliteye yol açan önemli bir sorundur. Rotasyonel Tromboelastometri (ROTEM), kanın pıhtılaşma sürecini in vitro olarak değerlendiren viskoelastometrik bir ölçüm yöntemidir ve risk taşıyan hastalarda hiperkoagülabiliteyi gösterdiğine yönelik çalışmalar bulunmaktadır.

Yöntem: Bu çalışmada, yeni tanı veya nüks diffüz büyük B hücreli lenfomalı (DBBHL) hastalarda tromboz riskinin ROTEM ile belirlenmesi araştırılmaktadır. Bu amaçla çalışmaya 29 yeni tanı veya nüks DBBHL hastası ve 30 sağlıklı gönüllü olmak üzere toplam 59 katılımcı dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen DBBHL'lı hastaların yaş, cinsiyet, ECOG skoru, vücut kitle indeksi(VKİ), B semptomları, kitlesel hastalık varlığı, ekstranodal tutulum, evre, uluslararası prognostik indeks (International Prognostic Index, IPI) skoru ve venöz tromboemboli (VTE) öyküsü olup olmadığı değerlendirilmiştir. Tüm hastaların Khorana ve Throly tromboz risk skorları hesaplanmıştır. ROTEM ile 2 yöntem (INTEM ve EXTEM) kullanılarak CT(pıhtılaşma zamanı) , CFT (pıhtı oluşma zamanı) ve MCF (maksimum pıhtı sertliği) parametreleri değerlendirildi. Eş zamanlı hemogram, serum albümin, laktat dehidrojenaz (LDH), PT/APTT/INR, fibrinojen ve D-dimer düzeyleri çalışılmıştır.

Bulgular: ROTEM analizinde; CT ve CFT'de kısalma, MCF'de artma hiperkoagulabilite lehine anlamlı olarak kabul edildi. Hasta grubunda INTEM-CT ve EXTEM-CT değerleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak azalmış bulunmuştur. CFT ve MCF değerlerinde INTEM ve EXTEM analizlerinde hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo-1). Hastaların ROTEM parametreleri ve laboratuvar parametreleri arasındaki korelasyon incelendiğinde trombosit değerleri ile INTEM-MCF ve EXTEM-MCF arasında anlamlı olarak pozitif korelasyon saptanırken EXTEM-CFT ile negatif korelasyon saptandı. Fibrinojen değerleri ile INTEM-MCF ve EXTEM-MCF değerleri arasında istatistiksel anlamlı olarak pozitif korelasyon saptanırken INTEM-CFT değeri ile negatif korelasyon saptandı.

Tartışma: Çalışmamız, tromboembolik olay riski olduğu bilinen yeni tanı veya nüks DBBHL hastalarında ROTEM'in hiperkoagülasyonu gösterebileceğine yönelik ön kanıtlar ortaya koymakla beraber daha geniş hasta sayısı ile yapılacak çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Anahtar kelimeler: ROTEM, hiperkoagulabilite, lenfoma, venöz tromboemboli

Kaynaklar

1. Girardi L, Wang TF, Ageno W, Carrier M. Updates in the Incidence, Pathogenesis, and Management of Cancer and Venous Thromboembolism. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2023; 43: 824-831.
2. Akay OM. The Double Hazard of Bleeding and Thrombosis in Hemostasis From a Clinical Point of View: A Global Assessment by Rotational Thromboelastometry (ROTEM). Clin Appl Thromb Hemost 2018; 24: 850-858.
3. Hohaus S, Tisi MC, Bartolomei F, Cuccaro A, Maiolo E, Alma E, D'Alò F, Bellesi S, Rossi E, De Stefano V. Risk factors for venous thromboembolism in patients with lymphoma requiring hospitalization. Blood Cancer J 2018; 8: 54.

Tablo 1. DBBHL'lı hastalar ve kontrol grubundaki katılımcıların ROTEM analiz sonuçları

	Hasta(N:29)	Kontrol(N:30)	P değeri
INTEM			
CT(sn)	186,00(111,4)	220,00(161,3)	**0.003***
CFT(sn)	65,00 (3,28)	77,50 (49,1)	0,252
MCF(mm)	68,00 (41,8)	65,00 (56,7)	0,058
EXTEM			
CT(sn)	144,0 ± 81,0	191,0 ± 29,0	**0,006***
CFT(sn)	77,00 (30-2)	74,00 (50,1)	0,590
MCF(mm)	67,1 ± 8,3	66,7 ± 3,9	0,815

Kemik İliği Yetersizliği ve Myelodisplastik Sendromlar

TP-47 Referans Numarası: 215

PAROKSİSMAL NOKTURNAL HEMOGLOBİNÜRİ TANILI OLGULARIMIZDA ECULİZUMAB DENEYİMİ

Şeyma Yavuz[1], Ezel Elgün[1], Fazıl Çağrı Hunutlu[1], Tuba Güllü Koca [1], Sinem Çubukçu[1], Tuba Ersal[1], Vildan Özkocaman[1], Fahir Özkalemkaş[1]

[1]Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı; Hematoloji Bilim Dalı

Giriş: Paroksismal nokturnal hemoglobinüri (PNH) nadir görülen, kronik, ilerleyici, yaşamı tehdit eden, edinsel, klonal, multisistemik bir hematopoetik kök hücre hastalığıdır (1,2). Kronik intravasküler hemolitik anemi, kemik iliği yetersizliği ve tromboza eğilim en önemli klinik bulgularını oluşturur. Tromboz hastalığın en önemli mortalite ve morbidite nedeni olarak bilinmektedir (3). PNH tek başına bulunabileceği gibi (klasik PNH), aplastik anemi ve miyelodisplastik sendroma eşlik edebilir (4). Tedavide kompleman sisteminin değişik basamaklarındaki inhibisyonu hastalık belirti ve bulgularını kontrol etmekte etkin bir tedavi yöntemidir (5). Kortikosteroidler, androjenler, eculizumab (anti C5 monoklonal antikor) ve allojeneik kök hücre nakli PNH'daki tedavi seçeneklerini oluşturur (4). Kompleman inhibisyonuna rağmen devam eden hemoliz, replasman ihtiyacı ve kemik iliği yetmezliği ile birlikteliği olan hasta grubunda tek küratif tedavi seçeneği allojeneik kök hücre naklidir (5).

Gereç ve Yöntem: Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Hematoloji Polikliniğinde 2000-2024 yılları arasında PNH tanısı ile izlenen 9 hastanın verileri retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Tanısal olarak flowsitometrik değerlendirme yapılmıştır. Veriler PNH tanı zamanından beri olan hastane kayıtlarından elde edilmiştir.

Bulgular ve Tartışma: Demografik ve klinik veriler değerlendirildi. Yaş, cinsiyet, PNH tanı zamanı, tanı anı PNH klonu, zemininde AAA/MDS olup olmadığı, tedavi sırasında ya da tedaviden önce arteryel ya da venöz tromboz olup olmadığı değerlendirildi. Laboratuvar verilerinden Hb, PLT, WBC, NEU, LDH, retikülosit değerleri incelendi. PNH tanılı 9 hastanın 3'ü erkek 6'sı kadın idi. Median yaş 46 (30-64) idi. Hastaların 2'si kemik iliği yetersizliği ile giden PNH (AAA/MDS), 7'si ise klasik PNH idi. Tanı anı PNH klonu 8 hastada % 80'nin üzerinde iken, 1 hastada %60'ın üzerinde idi. 9 hastanın 6'sında trombotik komplikasyon mevcuttu. 1'inde serebral ven trombozu, 1'inde süperior sagittal sinüs trombozu, 1'inde süperor sagittal sinüs trombozu ve süperior mezenterik arter trombozu, 1'inde süperior mezenterik arter trombozu, 1'inde splenik ven trombozu geliştiği görüldü. 1 hastada akut miyokard enfarktüsü görüldü. Hastaların 6'sında başlangıç tedavisi kortikosteroid iken 1'inde immünsüpresif tedavi, 2'sinde ise eculizumab idi. Başlangıçta kortikosteroid ve immünsüpresif tedavi alan 7 hastada tedaviye yanıt alınamaması üzerine tedaviye eculizumab eklendi. Eculizumab başlangıcından itibaren izlem süresi en uzun 177 ay, en kısa 42ay, ortalama 116 ay idi. 1 hastada tedavi yanıtsızlığı nedeniyle 10 ay kullanım sonrası eculizumab kesildi. Eculizumab kullanımı sonrası hiçbir hastada trombotik olay görülmedi. Eculizumab verilen hiçbir hastada PNH'a bağlı organ hasarı bulguları gelişmedi (Tablo 1).

Eculizumab tedavisinin tromboz öyküsü olan hastalarda kullanımda tekrarlayan trombotik olaylara karşı koruyucu etkiye sahip olduğu görülmüştür. Eculizumab kullanımı ile trombotik olayların %92 daha az ortaya çıktığı gösterilmiştir (6). Eculizumab kullanımı ile hemoliz, transfüzyon bağımlılığı, tromboz gelişimi, renal yetmezlik, pulmoner hipertansiyon gibi PNH organ hasarı gelişim oranında ciddi bir azalma olduğu gösterilmiştir (2). Eculizumab küratif bir tedavi olmamasına rağmen uzun süreli kullanımında yaşam süresini önemli oranda artırdığı ortaya çıkmıştır (7-8). Eculizumabın PNH hastalığının laboratuvar bulgularını iyileştirdiği ve PNH ilişkili komplikasyonların daha iyi tolere edildiği gösterilmiştir (9). Biz bu çalışmada eculizumab kullanımının PNH ile ilgili organ hasarı ve trombotik olay gelişiminde önemli oranda azalma sağladığını gösterdik.

Sonuç: Bizim çalışmamız tek merkezli sınırlı sayıda hastanın gerçek yaşam verilerini göstermektedir. Eculizumab PNH hastalığının laboratuvar bulgularında ciddi bir iyileşme sağladı ve hastalık ilişkili komplikasyonların daha iyi tolere edildiği görüldü. Bizim çalışmamız daha önce yapılmış olan benzer klinik çalışmaları destekler nitelikte idi.

Anahtar kelimeler: PNH, tromboz, eculizumab

Kaynaklar

1- Özkocaman V, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı, 'Paroksismal Nokturnal Hemoglobinüri'de Güncel Durum', 39. Ulusal Hematoloji Kongresi, Antalya 2013, ss 86-90.

2- Şahin F, Akay OM, Ayer M. 'Pesg PNH diagnosis, follow-up and treatment guidelines', Am J Blood Res, 2016;6(2):19-27, www.AJBlood.us.

3- Erkek ET, Nazlıgül E, Nalçacı. 'Paroksismal Nokturnal Hemoglobinüri ve Aplastik Anemili Olgularda Dolaşan Endotel Öncül Hücreleri ve Tromboza Etkisi', İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul, 40. Ulusal Hematoloji Kongresi, ss.21.

4- 'Paroksismal Nokturnal Hemoglobinüri Tanı ve Tedavi Kılavuzu, Türk Hematoloji Derneği, 2011.

5- Yılmaz F, Soyer N, Seval GC. 'Aplastik Anemi İle Birlikteliği Olan ve Olmayan PNH Hastalarında Allojeneik Kök Hücre Nakli Deneyimi' 46. Ulusal Hematoloji Kongresi, ss.98.

6- Richards S, Hillmen P. 'Primary prophylaxis with warfarin prevents thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH)', Blood 2003; 102: 3587-3591.

7- Hillmen P, Hall C, Marsh JC. 'Effect of eculizumab on hemolysis and transfusion requirements in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria' N Engl J Med, 2004; 350: 552-559.

8- Kelly RJ, Hill A, Arnold LM, Brooksbank GL 'Long-term treatment with eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: sustained efficacy and improved survival' Blood 2001; 117: 6786-6792.

9- Karadağ FK, Yenerel MN, Yılmaz M. 'Evaluation of clinical characteristics of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria treated with eculizumab in Turkey: a multicenter retrospective analysis', Am J Blood Res, 2021;11(3):279-285 www.AJBlood.us.

Tablo 1.

	Adı soyad	Yaş	Cinsiyet	Tanı tarihi	AAA/ MDS	Tanı Anı PNH klonu	Tanı			Tromboz öyküsü		Aldığı Tedaviler,	Eculizumab başlangıç tarihi ve izlem süresi	Son		
							Hemogram WBC/NEU/ Hb/PLT	LDH	Rtc	Tanı	tedavi			Hemogram WBC/NEU/Hb/PLT	LDH	Rtc
1	M.Ö.	35	E	31.12. 2008	-	Monosit %98,8 granülosit: %88,6	5900/3860/5 /245000	1900	5,6	Budd chiari		Steroid Eculizumab	Başlangıç: 07.01.2010 Bitiş: 27.05.2020 İzlem süresi: 124 ay	11870/7926/13,9/134000	168	3,5
2	S.D.	43	E	19.03. 2007	-	Monosit %89,1 granülosit %89,1	3490/2470/7 ,5/51000	1143	10	svo	Kronik HBV	Steroid Eculizumab	Başlangıç: 09.12.2009 Devam ediyor İzlem süresi: 177 ay	3110/2460/9,7/66000	363	9,9
3	O.D.	60	E	26.06. 2002	AAA	Monosit %90,6 granülosit:%8 8,5	6030/4630/7 ,7/211000	3112	12	-	Akut MI	Steroid Eculizumab	Başlangıç 27.05.2010 Devam ediyor İzlem süresi: 171 ay	3900/2580/11,7/109000	198	8,5
4	D.K.	51	K	Haziran 2011	-	Monosit %96,8 granülosit: %95,4	4530/2580/7 ,1/66700	428	4,1	Splenik ven trombozu		Steroid Eculizumab	Başlangıç 24.05.2011 Bitiş 09.10.2019 İzlem süresi: 101 ay	3760/1914/9,9/74000	248	2,8
5	A.P.	54	K	Temmuz 2013	-	Monosit %98,3 granülosit: %98,6	4100/3800/7 ,1/168000	1347	14	-		Steroid Eculizumab 10 ay+/ cevapsız	Başlangıç 01.03.2013 Bitiş: Ocak 2014 İzlem süresi :137 ay	5540/3240/7,7/186000	683	6,4
6	A.C.	30	K	02.03. 2017	-	Monosit %93,8 granülosit:%9 5	5310/2690/8 ,9/101000	1292	5,4	Tekrarlayan gebelik kaybı, Süperior sagittal sinüs	Epileptik nöbet 2017	Eculizumab 1200 mg doz artımı	Başlangıç 02.03.2017 Devam ediyor İzlem süresi: 89 ay	3930/5050/9,7/92000	198	6,4
7	H.A.	36	K	Ocak 2009 Samsun	-	Monosit %90 granülosit:%8 0	1620/740/8, 4/37800	780	8,7	Sagittal sinüs,sına da trombüs		Steroid Eculizumab	Başlangıç 2011 Devam ediyor İzlem süresi: 156 ay	15600/10500/10,9/5650 00	529	2
8	Y.D.	42	K	03.04. 2020	AAA	Monosit %66,9 granülosit:%6 1	9900/7890/1 1,9/155000	424	4,8	-		Atg+siklosporin+steroid Eculizumab	Başlangıç 03.04.2020 Devam ediyor İzlem süresi: 52 ay	3670/1980/11,4/147000	176	6,2
9	D.T.	37	K	11.02. 2021	-	Monosit %84 granülosit:%9 2	6940/4750/8 ,9/289000	529	9,6	-		Eculizumab	Başlangıç 15.02.2021 Devam ediyor İzlem süresi: 42 ay	6310/4130/9,8/246000	245	15,9

Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları

TP-48 **Referans Numarası: 318**

AĞIR HEMOFİLİ A HASTALARININ YAPAY ZEKA TABANLI TEST İLE PSİKİYATRİK BOZUKLUK AÇISINDAN DEĞERLENDİRİLMESİ VE BU SONUÇLARIN KLİNİK ÜZERİNE ETKİSİNİN İNCELENMESİ

Nigar Rustamlı[1], Gülnaz Çığ Kılıç[3], Deniz Özmen İbiş[2], Guldana Zulfalıyeva[2], Tuğrul Elverdi[2], Ayşe Salihoğlu[2], Ahmet Emre Eşkazan[2], Zafer Başarlar[2], Mehmet İbiş[4], Muhlis Cem Ar[2]

[1]İstanbul Üniveristesi-cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı

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

[3]İstanbul Üniversitesi – Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı

[4]T.c. Sağlık Bakanlığı İstanbul Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı Ve Sinir Hastalıkları Eğitim Ve Araştırma Hastanesi

Amaç: Özellikle ağır hemofili A hastalarında, çocukluk çağından itibaren sürekli tedavi gerektiren ve tekrarlayan kanamalar, kronik hemofilik artropati oluşumu, fiziksel engeller ve tedaviye ilişkin zorluklar psikiyatrik hastalıkların ortaya çıkmasına yol açabilmektedir. Bu faktörler, hastaların tedavi uyumunu ve sosyal yaşamlarını ciddi şekilde etkileyebilmektedir.

Bu çalışmada, ağır hemofili A hastalarında psikiyatrik bozuklukları yapay zeka tabanlı bir tarama testi kullanarak incelemeyi ve bunların hastaların klinik durumu ve tedavi uyumu üzerindeki etkisini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya 94 ağır hemofili A hastası dahil edildi. Hastalar 314 sorudan oluşan yapay zeka tabanlı anket olan DİA (Diagnostic Test) ile psikiyatrik bozukluklar açısından değerlendirildi. Hastalar ile yüz yüze görüşülüp onam alındıktan sonra telefonlarına bir bağlantı adresi gönderilmek sureti ile tanısal anketi çevrimiçi yanıtlamaları sağlandı. Sosyodemografik ve tıbbi veriler hastalardan yüz yüze görüşme esnasında ve/veya hasta dosyalarından elde edildi.

Bulgular: Hastaların %53,7'sinde kişilik, %17'de anksiyete, %17,1'de stres ve travma ile ilgili bozukluklar, %14,6'da somatoform ve ilgili bozukluklar, %30,5'te duygudurum, %6,1'de psikotik, %26,8'de obsesif kompulsif, %68,3'te diğer psikiyatrik bozukluklar ve semptomlar açısından risk saptandı. Somatoform ve ilgili bozuklukları olanların %10,1'i iv ilaç uygulamayı biliyorken, bu oran bozukluk olmayanlarda %89,9'a yükseliyordu ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı. Yapılan analizlerde uyku ve iştah bozukluğu açısından alınan puanla yıllık eklem kanama sıklığı arasında pozitif, alkol kullanım bozukluğu açısından alınan puanlar ile VKİ (Vücut Kitle İndeksi) arasında negatif, OKB (Obsesif Kompulsif Bozukluk) ve trikotillomani açısından alınan puanla yıllık kilo başına düşen faktör miktarı arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki saptandı. Somatoform ve ilgili bozukluklar açısından risk olan hastaların yıllık kilo başına düşen toplam faktör miktarı ortalaması, risk olmayan grupla karşılaştırıldığında anlamlı derecede yüksekti. OKB, uyku ve iştah bozukluğu, histriyonik kişilik bozukluğu, mizofoni açısından yüksek riskli olan hastaların yıllık kilo başına düşen toplam faktör kullanım ortalama miktarı, normal riskli grupla karşılaştırıldığında anlamlı derecede yüksekti.

Sonuç: Sonuçlarımız yıllık kanama sıklığı ve yıllık kilo başına düşen faktör miktarı ile hastalarda psikiyatrik bozukluk olasılığı arasında anlamlı bir ilişki olduğunu göstermektedir. Hemofili hastalarında psikiyatrik hastalıkların

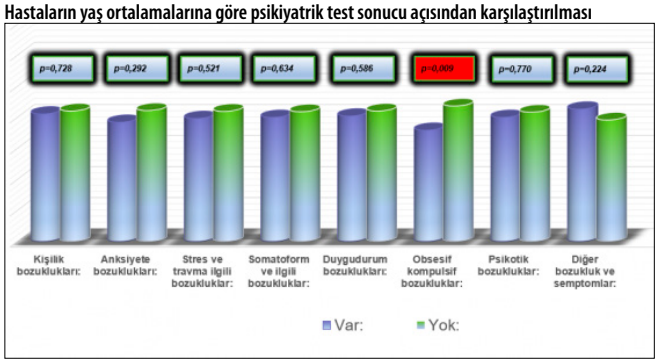
erken tanı ve tedavisi ile faktör replasman tedavisine uyumu artırarak kanama ile ilişkili komplikasyonların gelişimini azaltmak mümkün olabilir. Yapay zeka tabanlı tarama testleri söz konusu durumların tespitinde kolaylaştırıcı rol oynayabilir.

Anahtar kelimeler: Ağır hemofili A, psikiyatrik bozukluklar, yapay zeka tabanlı test (DİA)

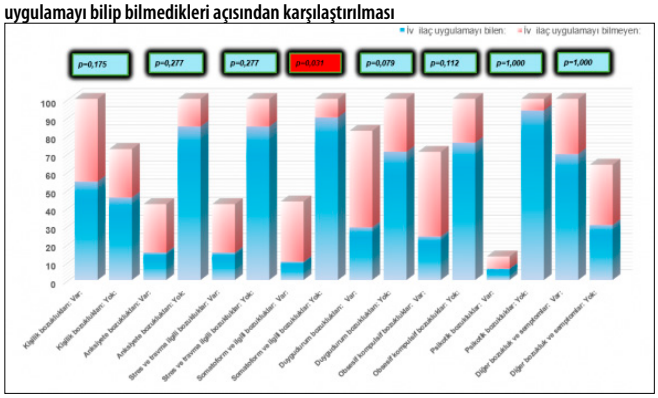
Kaynaklar

1. Carcao MD, Aledort L. Prophylactic factor replacement in hemophilia. Vol. 18, Blood Reviews. Churchill Livingstone; 2004. p. 101–13.
2. LAVINIA HOGEA, LAURA NUSSBAUM, RALUCA DUMACHE. ASSESSMENT OF OBSESSIVE-COMPULSIVE BEHAVIOR IN PATIENTS WITH HAEMOPHILIA. 2016.
3. Iannone M, Pennick L, Tom A, Cui H, Gilbert M, Weihs K, et al. Prevalence of depression in adults with haemophilia. Haemophilia. 2012 Nov;18(6):868–74.

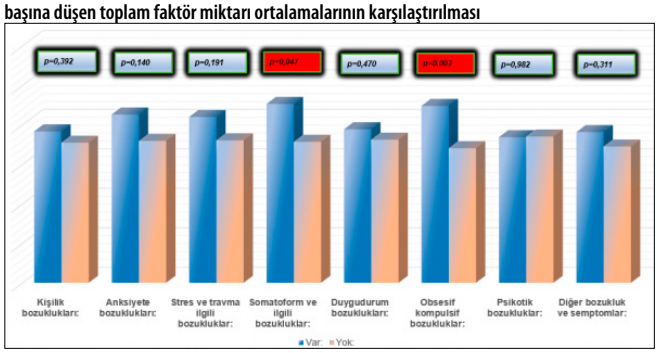
Hastaların yaş ortalamalarına göre psikiyatrik test sonucu açısından karşılaştırılması



Psikiyatrik ana gruplar açısından risk olan hastalarla risk olmayan hastaların iv ilaç uygulamayı bilip bilmedikleri açısından karşılaştırılması



Psikiyatrik hastalıklar ana gruplar açısından risk olanlarla olmayan hastaların yıllık kilo başına düşen toplam faktör miktarı ortalamalarının karşılaştırılması



■ Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları

TP-49 Referans Numarası: 404

COVID-19'DA FİBRİNOLİTİK DENGENİN BOZULMASI VE PEKTORAL KAS KAYBI İLE İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Taner Tan[1,3], Başak Aru[4], Gülşen Yücel Oğuzdoğan[3], Gülderen Yanıkkaya Demirel[4], Mehmet Ali Ağırbaşlı[2]

[1]*Koç Üniversitesi Hastanesi*
[2]*İstanbul Medeniyet Üniversitesi*
[3]*İstanbul Başakşehir Çam Ve Sakura Şehir Hastanesi*
[4]*Yeditepe Üniversitesi*

Giriş ve Amaç: COVID-19; tromboz, kanama ve hiperenflamatuar yanıtları da içerebilen oldukça geniş yelpazade klinik tablo ile prezente olabilir. Şiddetli COVID-19 tablosu; sitokin fırtınası, endotelit ve trombosit aktivasyonunun bir sonucu olarak makrovasküler ve mikrovasküler oklüzyonların görülmesine neden olabilir. Buna ek olarak; trombozun yanı sıra, ağır seyreden COVID-19 hastalarında kanama da bildirilmiştir[1]. Görülmektedir ki şiddetli COVID-19 vakalarında görülen komplikasyonlar hiperkoagülabiliteden hiperfibrinolize kadar çok geniş bir aralıkta kendini gösterebilmektedir [2].

Her ne kadar Dünya Sağlık Örgütü (WHO), COVID-19 pandemisinin artık bir küresel acil sağlık durumu olarak değerlendirilmediğini ilan etse de; immunsupresif hasta grubunda bu hastalığın potansiyel komplikasyonları ve yönetimi halen önemini korumakta. Bu nedenle özellikle ağır seyirli COVID-19 vakaları ile ilgili yapılmış olan tüm çalışmaları dikkate almamız gerekmektedir.

Fibrinolitik dengedeki esas belirleyicilere baktığımızda plazminojenin plazmine dönüşümünde rol alan plazminojen aktivatörleri ve inhibitörleri ile sürecin sıkı bir şekilde kontrol altında ilerlediğini görürüz. Bu kontrol mekanizmasındaki iki önemli eleman olan plazminojen aktivatör inhibitörü-1 (PAI-1) ve doku plazminojen aktivatörü (tPA) seviyelerinin COVID-19 'un akciğer tutulumunda ve gürültülü klinik seyirlerinde dinamik şekilde değişim halinde olduğu bilinmektedir. Daha önce COVID-19 hastalarında yüksek PAI-1 ve tPA seviyelerini rapor eden çalışmalar var olsa da PAI-1 ile tPA arasındaki dengeyi özellikle molar oran cinsinden değerlendiren, daha kapsamlı klinik bilgi ve özellikli görüntüleme şekliyle ele alan çalışma sayısı oldukça nadirdir [3].

Yöntem: Çalışma, Şubat ve Nisan 2021 tarihleri arasında gerçekleştirilmiş olup hastaneye başvuran PCR ile SARS-CoV-2 testi pozitif saptanan ve servis takibi ihtiyacı olan hastalar dahil edilmiştir. Toraks BT (Bilgisayarlı Tomografi) ile de doğrulanan COVID-19 ile ilişkili pnömoni tablosu mevcut hastalarda BT Ciddiyet Skoru ve total pektoralis kas yoğunluğu hesaplanmıştır. Hastaların yatışının ilk gününde, PAI-1 ve tPA ölçümü yapılmıştır; bu ölçüm için sabah 8'de alınan kandan plazma ayrıştırılmıştır. Plazma numuneleri akım sitometri analizi (modifiye boncuk tabanlı akış sitometrik dizi LEGENDplex™ Human Thrombosis Panel, Biolegend, ABD, kat no: 740906) yapılana kadar -80 °C'de saklanmıştır.

Bulgular: Hastanede COVID-19 nedenli pnömoni tablosu nedeniyle yatan 131 COVID-19 hastası (yaş 55,32±13,68 yıl, 46 kadın, 85 erkek) ve 16 sağlıklı kontrol (yaş 30,8±5,6 yıl, 12 kadın, 4 erkek) çalışmaya dahil edilmiştir. tPA, PAI-1 sırasıyla 15,43'e karşı 4,37 ng/ml ve 245,77'ye karşı 88,45 ng/ml yaklaşık olarak 3 kat daha yüksekti. PAI-1/tPA molar oranı ise COVID-19 hastalarında kontrol grubuna kıyasla düşüktü (13.33 vs 17.04 molar oran) (tümü için $p<0.001$). Pektoral kas yoğunluğu ölçümlerinin değerlendirmesinde, pektoral kas yoğunluğunun yüksek PAI-1 ve tPA'yı öngören parametre olduğu görülmüştür. Pektoral kas yoğunluğunda hesap edilen bir birimlik artışın, yüksek tPA veya PAI-1 riskini %2 oranında azalttığı görülmüştür. Hastane yatış süresinin (gün) düşük PAI-1/tPA oranı (< medyan) ile anlamlı şekilde ilişkili olduğu ve de yatış süresinde meydana gelebilecek 1 günlük artışın PAI-1/tPA < medyan riskini %8 artırdığı görülmüştür.

Sonuç ve Tartışma: COVID-19 pnömonisi nedeniyle takip edilen hastalarda fibrinolitik sistem parametrelerinin artmış olduğu biliniyor olmakla beraber, PAI-1/tPA molar oranının sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında azalmış olduğuna dikkat çekmekteyiz. Pektoral kas kaybının PAI-1 ve tPA artmış seviyeleri ile ilişkili oluşuna ek olarak hastanede kalış süresindeki artışın PAI-1/tPA molar oranını tPA lehine kaydırıyor olması çalışmanın ortaya koyduğu önemli çıkarımlardır. Bulgular, daha önceki çalışmalardan da anlaşıldığı üzere COVID-19'da fibrinolitik hemostazın karmaşık oluşunun bir kez daha üzerinden geçmiştir. Bununla beraber, özellikle ağır seyreden olguların yönetiminde belirli algoritmalar oluşturulması

düşünülüyor ise tPA ve PAI-1/tPA molar oranının dikkate alınmasının mecburiyet olduğu ortadadır.

Anahtar kelimeler: tPA, PAI-1, COVID-19, Fibrinoliz

Kaynaklar

1. Mallhi, T.H., et al., Atypical Complications during the Course of COVID-19: A Comprehensive Review. Medicina, 2024. 60(1): p. 164.

2. Barrett, L., N. Curry, and J. Abu-Hanna, Experimental Models of Traumatic Injuries: Do They Capture the Coagulopathy and Underlying Endotheliopathy Induced by Human Trauma? International Journal of Molecular Sciences, 2023. 24(13): p. 11174.

3. Kounis, N.G., et al., "When,""Where," and "How" of SARS-CoV-2 Infection Affects the Human Cardiovascular System: A Narrative Review. Balkan Medical Journal, 2024. 41(1): p. 7.

Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları

TP-50 Referans Numarası: 58

MUĞLA'DA EVLİLİK ÖNCESİ TARAMA SONUÇLARI VE YENİ BİR VARYANT: HEMOGLOBİN MUĞLA [HBB:C.234C>A]

Süheyl Uçucu[1], Duran Canatan[2, 3], Burçin Erdem Kınaş[4], Kenan Güçlü[4], Talha Karabıyık[5], İsmail Coşar[6], Serdar Ceylaner[6]

[1]Muğla Sağlık Müdürlüğü Halk Sağlığı Laboratuvarı Muğla
[2]Antalya Bilim Üniversitesi -antalya
[3]Antalya Genetik Hastalıklar Değerlendirme Merkezi - Antalya
[4]Kayseri Devlet Hastanesi, Tıbıbı Biyokimya -kayseri
[5]Bandırma Onyedi Eylül Universitesi Tıbbı Biyokimya- Bandırma
[6]İntergen Genetik Araştırmalar Merkezi-ankara

Giriş ve amaç: Ülkemizde talasemi ve hemoglobinopatiler önemli bir halk sağlığı sorunudur, Çünkü Çavdar ve Arcasoy tarafından ülkemizde geniş kapsamlı ilk talasemi sıklığı çalışması yürütülmüş ve beta talasemi sıklığı %2.1 olarak bulunmuştur. [1].1993 yılında yayınlanan kalıtsal kan hastalıkları ile mücadele yasası sonrası 1994 yılında Sağlık Bakanlığı tarafından ilk talasemi merkezleri Antalya, Muğla, Mersin ve Antakya'da 1994 yılında kurulmuştur [2], 2002 yılında yönetmeliğin yayınlanması sonrası, 2003 yılında 33 ilde hemoglobinopati kontrol programı (HKP) başlatılmış yedi yılda hasta doğumu yüzde doksan önlenmiştir. 2011 yılında Suriyelli göçmenlerin gelmesi ve ülke geneline yayılması nedeni ile, yeni doğan hasta sayıları tekrar artmıştır. Bu nedenle 2018 yılında tüm ülkemizde evlilik öncesi talasemi testi zorunlu hale getirilmiş ve böylece illerde yapılan evlilik öncesi tarama çalışmaları artmıştır [3].

Muğla'da, 1990 yılında Arcasoy ve ark. tarafından yapılan ilk çalışmada, Muğla ve çevre köylerinde 734 kişi taranmış, beta talasemi %8.7, HbS %0.41, HbD %0.27 ve Hb D Los Angeles %0.14 sıklıkta bulunmuştur [4]. Muğla'nın merkezinde, Topal ve ark., 1997'den 2013'e kadar altı yıllık bir süre boyunca tam kan sayımı ve HPLC analizi kullanarak 164.814 ilkokul öğrencisinde tarama gerçekleştirmiş. Toplamdan 5.861 öğrencide (%3.8) anormal hemoglobin saptanmış,bunların dağılımında, beta talasemi %3.2, HbS %0.15 ve diğer anormal hemoglobinler %0.4 bulunmuştur[5].

Biz çalışmamızda Muğla merkezinde yaptığımız evlilik öncesi tarama sonuçlarını ve yeni saptadığımız adını Hb Muğla olarak düşündüğümüz varyantı sunmayı amaçladık.

Materyal ve yöntem: Bu çalışmada, Muğla merkezinde Ocak 2018 ile Aralık 2020 arasında toplam 1.493 kişiye evlilik öncesi tarama testi yapıldı. Yöntem olarak, tam kan sayımı ve Hemoglobin varyantlarını analiz etmek için Primus Ultra II katyon exchange yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC) sistemi kullanıldı. Saptanan anormal hemoglobinin DNA analizi, yeni nesil dizileme (NGS) (Miseq-Illumina) kullanılarak yapılmıştır.

Sonuçlar: Tarama çalışmamızda, 43 beta talasemi taşıyıcısı (2.88%), 6 hemoglobin D Los Angeles (%0.4) ve 5 hemoglobin S (%0.3) ve bir anormal hemoglobin saptanmıştır..

Anormal Hemoglobinli olgu: Evlilik için talasemi taramasına başvuran 26 yaşında bir erkek bireye, tam kan sayımı HPLC taraması yapılmıştır. Olgunun fizik muayenesinde herhangi bir anormallik yoktu. Ailede akraba evliliği öyküsü yoktu. Olgunun daha önce anormal test sonuçları, klinik fenotipleri veya şikayetleri yoktu. Hemogram, serolojik testler, karaciğer enzim düzeyleri, serum protein ve lipid profilleri, periferik yayma sonuçları ve diğer biyokimyasal parametreler dahil tüm değerlendirmeler normal bulunmuştu. Anne ve babasına ulaşılamadığından örnekler alınamadı. Olgunun Tam kan sayımı sonucunda; Hb: 16.5 gr/dl, Hct: %49.7, RBC:6.2 10^6/ul, MCV: 82.6 fl , MCH 27.1 pg, RDW: 13.3%, WBC: 6.9 10^3/ul, PLT: 231 10^3/ul bulunmuştur. HPLC de HbA1: %53.9, HbA2: % 2.0, HbF: %1.7, Bilinmeyen varyant:%43.4 % saptanmıştır. Bilinmeyen varyant için HBB geni yeni nesil dizileme analizi inecelendi, HBB geninde c.234C>A (p.His78Gln) (heterozigot) varyant saptandı. Bulunan yeni varyantın HbVar veya ClinVar gibi herhangi bir hemoglobin veri tabanında yer almadığını ve literatürde daha önce hiçbir hastada bildirilmemiş genetik bir varyasyon olması nedeni ile Hb Muğla olarak tanımlanmasına karar verdik (6). (Resim 1)

Tartışma: Muğla ülkemizde talaseminin sorun olduğu illerden birisidir, bu nedenle sağlık bakanlığı ilk talasemi merkezlerden birisini Muğla'ya kurmuştur [2].

Beta talasemi sıklığı konusunda Arcasoy ve ark. talaseminin yoğun olduğu köylerde çalışmada %8.7 bulmuş iken, şehir merkezinde Muğla kökenli olmayan bireylerinde yaşaması nedeni ile, okullarda yapılan çalışmada bulunan %3.2 sıklık ile, evlilik öncesi taramada bulduğumuz %2.88 sonuç bir birilerine yakın bulunmuştur [4,5]. Yeni bir variant bulunması bu çalışmamızın en önemli sonucudur. HbVar veya ClinVar gibi herhangi bir hemoglobin veri tabanında yer almadığını yeni bir varyant olması nedeni ile Hb Muğla olarak tanımlanmıştır [6]. Yeni saptanan hemoglobin varyantı, HBB:c.234C>A heterozigot bir durumda mevcut olduğunda, herhangi bir klinik fenotipe yol açmaz ve hematolojik olarak sessiz bir varyant olarak tanımlanmıştır. Olgunun da hiç bir klinik sorunu yoktur.

Ailesine ulaşılmadığı için aile taraması yapılamamıştır, bu nedenle de novo bir variant mı yoksa kalıtsal bir variant olduğu belirlenememiştir. Literatüre yeni bir varyant: Hb Muğla olarak geçmiştir.

Sonuç: Bu çalışmamızda Muğla'da iki yıllık evlilik öncesi taramada beta talasemi sıklığını %2.88 saptadık ve yeni bir varyantı (Hb Muğla) literature kazandırmış olduk.

Anahtar kelimeler: Hemoglobin, Varyant, hemoglobinopatiler, talasemi, HBB, mutasyon, evlilik öncesi tarama, Hb Muğla

Kaynaklar

1. Çavdar AO, Arcasoy A. The incidence of beta-thalassemia and abnormal hemoglobins in Turkey. Acta Hematol 1971;45:313-318

2. Canatan D, Köse MR, Üstundağ M, Haznedaroğlu D, Özbaş S. Hemoglobinopathy control program in Turkey. Community Genet 2006; 9:124-126.

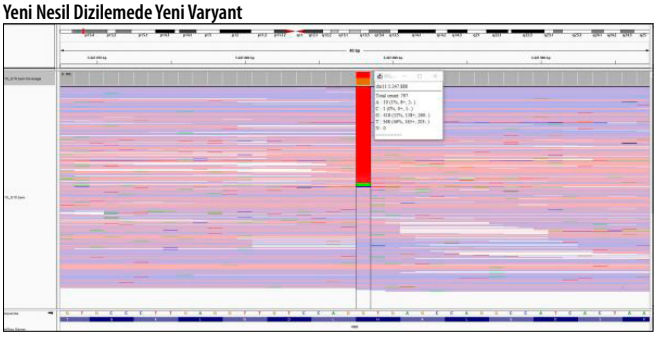
3. Canatan D. Thalassemias and Hemoglobinopathies in Türkiye (Ed.Canatan D) Thalassemias and Hemoglobinopathies Diagnosis Therapy Prevention Nobel Store Ankara 2024 pp:2-16

3.Arcasoy A, Turan F, Yeşil N, et.al. Screening of the frequency of thalassemia and abnormal hemoglobin in Muğla province and its surroundings. Trends in Pediatrics 1994;1:78-81.

5. Topal Y, Topal H, Ceyhan MN et.al.The Prevalence of Hemoglobinopathies in Young Adolescents in the Province of Muğla in Turkey: Results of a Screening Program. Hemoglobin. 2015;39(4):247-50. doi: 10.3109/03630269.2015

6. https://globin.bx.psu.edu

Yeni Nesil Dizilemede Yeni Varyant



■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

TP-51 Referans Numarası: 243

HEMOFAGOSİTİK LENFOHİSTİOSİTOZ OLGU SERİSİ: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Ömer Şeker[1], Merve Kakçı[1], Osman Can Öztürk[1], Elçin Erdoğan Yücel[2], Boran Yavuz[1], Aylin Fatma Yavuz[1], Mehmet Ali Özcan[1], Bülent Ündar[1], Güner Hayri Özsan[1], Fatih Demirkan[3], İnci Alacacıoğlu[1]

[1]Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı
[2]İzmir Şehir Hastanesi Hematoloji Kliniği
[3]Antalya Memorial Hastanesi

Amaç: Hemofagohistiositik Lenfohistiositoz (HLH) makrofaj ve T hücrelerinin anormal aktivasyonu ve ciddi hipersitokineminin neden olduğu ölüm riski yüksek nadir görülen bir hiperinflamatuar sendromdur. Primer formu lenfosit ilişkili mutasyonlardan kaynaklanıp pediyatrik yaş grubunda sıktır. Edinsel form ise erişkinlerde görülmekte sıklıkla enfeksiyonlar veya maligniteler ile tetiklenmektedir. Ek olarak otoinflamatuar bozukluklar ile de oluşabilir ve makrofaj aktivasyon sendromu olarak tanımlanır. Olguların başvuru semptomlarının spesifik olmaması tanıyı güçleştirmektedir. Bu nedenle öncelikle sendromdan şüphelenilmesi ve tanı anındaki klinik/laboratuar verilerin dikkatli değerlendirilmesi tanıya götürür. Burada son 1 yılda kliniğimizde tanı alan 5 olgunun klinik ve laboratuar verileri incelenerek mortalitesi yüksek hemofagositik lenfohistiositoza dikkat çekilmesi hedeflenmiştir.

Materyal/Metod: HLH-2004 kriterleri esas alınarak tanı almış sekonder HLH 5 olgunun tanı anındaki semptom ve laboratuar verileri ve HLH'a neden olan tanıları retrospektif gözden geçirildi.

Olguların tümü erkek olup yaşları başvuru sırasıyla 54, 18, 32, 53 ve 65'ti. En sık başvuru semptomları nedeni bilinmeyen ateş, sitopeni ve splenomegaliydi. Tüm olgularda trigliserid (286, 259, 263, 286 ve 343 mg/dl) ve ferritin düzeyi (4788, 15.000, 2176, 1790 ve 2234 ng/dl) yüksek saptandı Tüm olgular klinik tanı kriterlerinden en az 5'ini karşılamıştı. Etiyolojiye yönelik yapılan değerlendirmede romatolojik testler ve kültürler negatifti. Tüm olguların kemik iliği aspirasyon değerlendirmelerinde birisi hariç histiositik proliferasyon mevcuttu. Malignite taramak amaçlı tüm olgularda PET BT veya tüm vücut BT çekildi. Üç olgu kemik iliği biyopsisi, bir olgu tru-cut kemik biyopsisi, bir olgu lenf nodu biyopsisi ile tanı aldı (2 Diffüz büyük B hücreli lenfoma, aktive B hücreli, 2 olgu periferal T hücre lenfoma NOS, bir olgu EBV ilişkili lenfoproliferatif hastalık). Olgularda saptanan biyopsi sonuçlarının bekleme süresinde kliniklerindeki bozulma görülmesi nedeni ile metilprednizolon, insan immunglobulini verildi. İlk olgu sonradan eklenen hastane enfeksiyonu nedeni ile vefat etti eden enfeksiyon öncelikle etoposid ardından tanıya yönelik kemoterapi uygulandı. İkinci olgu altta yatan hastalığının progresyonu nedeni ile vefat etti. Üç olgu ise halen remisyonda izlemdedir.

Sonuç: Erişkinlerde HLH sıklıkla edinsel olup altta yatan maligniteler açısından yapılacak seri değerlendirme ve tedavi hastalığın morbiditesini azaltabilir.

Anahtar kelimeler: Hemofagositik Lenfohistiositoz, Lenfoma

Tablo 1.

	Olgu 1	Olgu 2	Olgu 3	Olgu 4	Olgu 5
Yaş	54	18	32	53	65
Cinsiyet	Erkek	Erkek	Erkek	Erkek	Erkek
Klinik	Ateş	Ateş, Kilo Kaybı	Ateş, Kilo Kaybı	Ateş, Kilo Kaybı	Ateş
Lökosit (ml)	5.900	1.300	1.600	1.800	15.000
Nötrofil (ml)	2000	200	1.100	1.200	10.300
Hemoglobin (gr/dl)	6.8	6.4	6.1	7.1	7.2
Trombosit (ml)	111.000	26.000	33.000	159.000	228.000
Trigliserit (mg/dl)	286	259	263	286	343
Fibirinojen (gr/L)	1,28	3,08	0,55	4,84	2,24
Ferritin (ng/ml)	478	15000	2176	1790	2234
Dalak Boyutu(mm)	167	236	150	190	170
Biyopsi Bölgesi	Kemik	Kemik İliği	Kemik İliği	Kemik İliği	Kemik
Histopatolojik Tanı	Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma	Periferal T Hücreli Lenfoma	Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma	Periferal T Hücreli Lenfoma	EBV İlişkili Lenfoproliferatif Hastalık

■ İnfeksiyon ve Destek Tedaviler

TP-52 Referans Numarası: 9

HEMATOLOJİK MALİGNİTELİ HASTALARDA KAN DOLAŞIM YOLU ENFEKSİYONLARININ GERİYE DÖNÜK DEĞERLENDİRİLMESİ

Ulaş Akyüz[1], Fazıl Çağrı Hunutlu[1], Lalenur Akyüz[1], Vildan Özkocaman[1], Emin Halis Akalın[2], Fahir Özkalemkaş[1]

[1]Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı
[2]Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları Ve Klinik Mikrobiyoloji Bilim Dalı

Hematolojik maligniteli hastalarda enfeksiyonlar en sık mortalite ve morbidite sebebidir. Enfeksiyonlar arasında kan dolaşım yolu enfeksiyonları da oldukça önemli yer tutmaktadır. Her ne kadar gram pozitif bakteriler daha sık kan dolaşımı enfeksiyonuna yol açsa da virülansları nedeniyle gram negatif bakteriler mortalite üzerine daha fazla etkilidir. Araştırmamızda kan dolaşımında gram negatif bakteri üreyen hastalarda mortalite üzerine etki eden faktörleri ve antibiyotik direncinin yıllara göre değişimini tespit etmeyi amaçladık.

Çalışmamızda 2008 ile 2022 yılları arasında Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı servisinde yatarak tedavi görmüş ve kan kültüründe gram negatif bakteri üremesi saptanmış 358 hematolojik maligniteli hastada 446 kan kültürünü inceledik.Hastaların %41,3 ü kadın, %58,7 si erkekti. Yaş ortalaması 50 idi (18-78). Hastaların %48,6'sı akut myeloid lösemi, %24'ü akut lenfoblastik lösemi %15,4'ü non-Hodgkin lenfoma hastasıydı. Kültürlerde en çok üreyen bakteriler %39,7 ile E. coli ve % 30 ile klebsiella suşlarıydı.

Çalışmamızda 2010-2012 yılları arasında karbapenem direnci oranını %7,1 saptarken bu oranın 2020-2022 yılları arasında %40'a kadar yükseldiğini ve karbapenem direncinin mortalite ile doğrudan ilişkili olduğunu tespit ettik.

Güncel pratikte hematolojik maligniteli hastalarda kinolon profilaksisi tartışılan bir konudur. Çalışmamızda profilaktik kinolon kullanımının genişletilmiş spektrumlu beta laktamaz pozitif suş üreme ihtimalini arttırdığını ancak bu üreyen ESBL pozitif suşların mortaliteye etki etmediğini tespit ettik.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 358 hastada toplam 446 gram negatif kültür üremesi gerçekleşmiştir. Kültüründe E .coli üreyen hasta oranı %39,7, Klebsiella üreyen hasta oranı %30, Pseudomonas üreyen hasta oranı %7, Acinetobacter üreyen hasta oranı %10,3, Enterobacter üreyen hasta oranı %2,5, ve S. maltophilia üreyen hasta oranı %4,7 olarak belirlenmiştir.

E.coli bakterilerinin %36,2 sinde ESBL üretimi, yüzde 12,4 kadarında karbapenem direnci ve yüzde 1,2 kadarında kolistin direnci saptandı. Klebsiella cinsi bakterilerin % 43,3 ünde ESBL üretimi , %46,3 ünde karbapenem direnci , %10,8 inde kolisitin direnci saptandı. Psodomonas cinsi bakterilerde ESBL üretimi ve kolistin direnci saptanmazken karbapenem direnci %9,7 olarak saptandı.

Hastalarda ESBL üretimi görülen grupta ve görülmeyen grupta 7, 14 , 28, 90 günlük mortalite arasında fark saptanmazken (p>0,005) , karbapenem direnci görülen gruplarda karbapenem direnci görülmeyen gruplara kıyasla 7, 14, 28 ve 90 günlük mortalite belirgin daha yüksekti.(p<0,001). Kolistin direnci ve mortalite arasında anlamlı bir fark görülmedi.(p>0,005)

Hastalara verilen kemoterapi rejimleri ve mortalite arasındaki ilişki incelendiğinde 211 kez remisyon indüksiyonu, 55 kere konsolidasyon, 96 kere kurtarma ,34 kere otolog kök hücre nakli hazırlık rejimi, 14 kere allojenik kemik iliği nakli hazırlık rejimi, 36 kere destek tedavisi verildiğini tespit ettik. En yüksek mortalite oranlarının destek tedavilerinde ve kurtarma rejimi verilen grupta olduğunu saptadık. (p<0,001)

Çalışmamızda üçer yıllık periyotlar halinde antibiyotik dirençlerinin yıllara göre değişimini incelediğimizde 2010-2012 yılları arasında karbapenem direnci oranını %7,1 saptarken bu oranın 2020-2022 yılları arasında %40'a kadar yükseldiğini tespit ettik.

Yatışında 81 hastaya profilaktik kinolon tedavisi başlanmıştı. Kinolon tedavisi alan grupta almayan gruba göre ESBL üretimi daha sık gözlendi. (p<0,05) Ancak kinolon profilaksisi alan ve almayan grupta karbapenem direnci gözlenmesi açısından fark saptanmadı.(p>0,05). Her ne kadar ESBL

üretimini arttırsa da profilaktik kinolon alan grupta almayan gruba göre 14, 28 ve 90 günlük mortalite daha düşük saptandı. (p<0,05)

Çalışmamızda 84 hastada uyumsuz başlangıç ampirik antibiyotik tedavisi verildiğini tespit ettik.Bu grupta 7,14 ve 28 günlük mortalite uygun başlangıç antibiyotik verilen gurba göre belirgin daha yüksekti (p<0,05)

Sonuç: Sonuç olarak gram negatif bakterilerde yıllar içinde artan karbapenem direnci mortalite üzerinde doğrudan etkilidir. Febril nötropeni gibi hekimin hızlı ve dinamik bir şekilde hastayı değerlendirmesi gereken tabloda başlanacak ampirik tedavi oldukça önemli olup uyumsuz ampirik tedavide mortalite dramatik olarak artmaktadır. Güncel klavuzlarda seçilecek ampirik antibiyotik tedavisinin merkezlerin lokal dinamikleri gözetilerek başlanması önerilmektedir. Çalışmamızda ampirik tedavide en sık tercih edilen piperasilim tazobaktam ve meropenem antibiyotikleri olup genel olarak uyumsuz ampirik revizyon oranı %18 olarak saptanmıştır. Hastaların kinolon profilaksisi kullanma durumları ampirik tedavi seçiminde mutlaka göz önüne alınmalıdır. Kinolon profilaksisi verilen hastalarda ESBL pozitif suş üreme ihtimali istatistiksel olarak anlamlı olduğundan antibiyotik tedavisine karbapenem grubu ile başlanması düşünülmelidir.

Anahtar kelimeler: Karbapenem direnci, kinolon profilaksisi, ESBL, hematolojik maligniteler

Resim-1: Kan kültürlerinde üreyen bakteriler ve antibiyotik dirençleri

Üreyen Organizma	Toplam	ESBL Üretimi		Karbapenem Direnci		Colistin Direnci	
		Var (n=122)	Yok (n=324)	Var (n=95)	Yok (n=351)	Var (n=27)	Yok (n=288)
• E. coli	177 (%39,7)	64 (%36,2)	113 (%63,8)	22 (%12,4)	155 (%87,6)	2 (%1,8)	111 (%98,2)
• Klebsiella	134 (%30)	58 (%43,3)	76 (%56,7)	62 (%46,3)	72 (%53,7)	11(%10,8)	91 (%89,2)
• Pseudomonas	31 (%7)	0	31 (%100)	3 (%9,7)	28 (%90,3)	0	30 (%100)
• Acinetobacter	46 (%10,3)	0	46 (%100)	6 (%13)	40 (%87,0)	1 (%2,2)	45 (%97,8)
• Enterobacter	11 (%2,5)	0	11 (%100)	1 (%9,1)	10 (%90,9)	0	6 (%100)
• S. Maltophillia	21 (%4,7)	0	21 (%100)	0	21 (%100)	0	0
• Brevundimonas diminuta	3 (%0,7)	0	3 (%100)	0	3 (%100)	3 (%100)	0
• Burkholderia	5 (%1,1)	0	5 (%100)	0	5 (%100)	5 (%100)	0
• Salmonella	3 (%0,7)	0	3 (%100)	0	3 (%100)	0	3 (%100)
• Ralstonia	2 (%0,4)	0	2 (%100)	0	2 (%100)	0	1 (%100)
• Proteus vulgaris	2 (%0,4)	0	2 (%100)	1 (%50)	1 (%50,0)	2 (%100)	0
• Serratia	3 (%0,7)	0	3 (%100)	0	3 (%100)	3 (%100)	0
• Citrobacter	1 (%0,2)	0	1 (%100)	0	1 (%100)	0	0
• Vibrio	2 (%0,4)	0	2 (%100)	0	2 (%100)	0	0
• Hemophilus	3 (%0,7)	0	3 (%100)	0	3 (%100)	0	0

Veriler n(%) olarak verilmiş olup, yüzdelik değerler üreyen organizma türüne göre hesaplanmıştır.

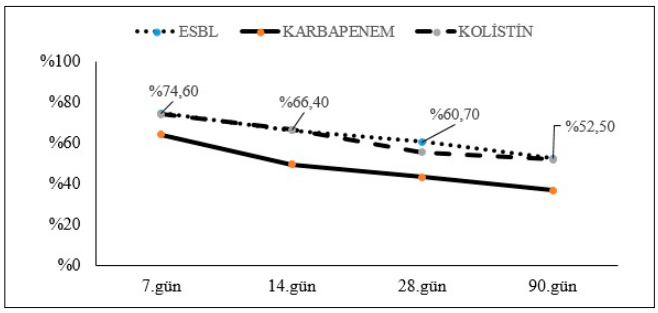
Şekil 1. Kan kültürlerinde üreyen bakterilerin dağılımı

Resim-2: Kan kültürleri, antibiyotik direnci ve mortalite ilişkisi

Mortalite (n=446)	ESBL Üretimi		Karbapenem Direnci		Colistin Direnci	
	Var (n=122)	Yok (n=324)	Var (n=95)	Yok (n=351)	Var (n=27)	Yok (n=288)
7. Gün						
• Yaşayan	91(%74,60)	260(%80,20)	61(%64,20)	290(%82,60)	20(%74,10)	229(%79,50)
• Ölen	31(%25,40)	64(%19,80)	34(%35,80)	61(%17,40)	7(%25,90)	59(%20,50)
• p-değeri[a]	0,193		<0,001		0,507	
14. Gün						
• Yaşayan	81(%66,40)	232(%71,60)	47(%49,50)	266(%75,80)	18(%66,70)	204(%70,80)
• Ölen	41(%33,60)	92(%28,40)	48(%50,50)	85(%24,20)	9(%33,30)	84(%29,20)
• p-değeri[a]	0,284		<0,001		0,284	
28. Gün						
• Yaşayan	74(%60,70)	204(%63)	41(%43,20)	237(%67,50)	15(%55,60)	184(%63,90)
• Ölen	48(%39,30)	120(%37)	54(%56,80)	114(%32,50)	12(%44,40)	104(%36,10)
• p-değeri[a]	0,654		<0,001		0,391	
90. Gün						
• Yaşayan	64(%52,50)	172(%53,10)	35(%36,80)	201(%57,30)	14(%51,90)	148(%51,40)
• Ölen	58(%47,50)	152(%46,90)	60(%63,20)	150(%42,70)	13(%48,10)	140(%48,60)
• p-değeri[a]	0,906		<0,001		0,963	

Veriler n(%) olarak verilmiştir. a: Ki-kare Testi ESBL: Genişletilmiş spektrumlu beta laktamaz

Şekil 2. Antibiyotik direnci ve mortalite ilişkisi



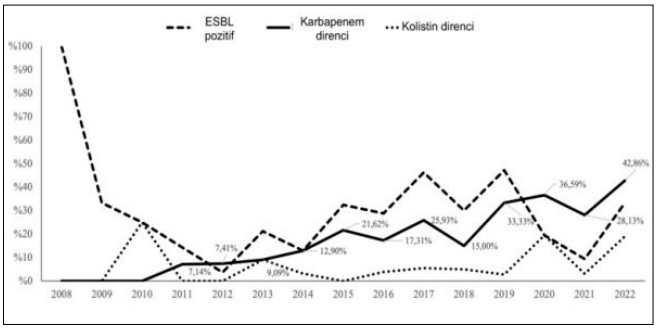
Şekil 3. Sağkalım grafiği

Resim-4: Hastalara verilen kemoterapi rejimleri ve mortalite ilişkisi

Mortalite (n=446)	Remisyon İndüksiyonu (n=211)	Konsolidasyon (n=55)	Salvage (n=96)	O-KİT Hazırlık (n=34)	ALLO-KİT Hazırlık (n=14)	Destek (n=36)
7. Gün						
• Yaşayan	153 (%72,5)	52 (%94,5)	77 (%80,2)	34 (%100)	14 (%100)	21 (%58,3)
• Ölen	58 (%27,5)	3 (%5,5)	19 (%19,8)	0	0	15 (%41,7)
• p-değeri[a]	<0,001					
14. Gün						
• Yaşayan	134 (%63,5)	52 (%94,5)	65 (%67,7)	33 (%97,1)	14 (%100)	15 (%41,7)
• Ölen	77 (%36,5)	3 (%5,5)	31 (%32,3)	1 (%2,9)	0	21 (%58,3)
• p-değeri[a]	<0,001					
28. Gün						
• Yaşayan	120 (%56,9)	49 (%89,1)	55 (%57,3)	32 (%94,1)	13 (%92,9)	9 (%25,0)
• Ölen	91 (%43,1)	6 (%10,9)	41 (%42,7)	2 (%5,9)	1 (%7,1)	27 (%75,0)
• p-değeri[a]	<0,001					
90. Gün						
• Yaşayan	101 (%47,9)	46 (%83,6)	40 (%41,7)	30 (%88,2)	13 (%92,9)	6 (%16,7)
• Ölen	110 (%52,1)	9 (%16,4)	56 (%58,3)	4 (%11,8)	1 (%7,1)	30 (%83,3)
• p-değeri[a]	<0,001					

Veriler n(%) olarak verilmiştir.
a: Ki-kare Testi ALLO-KİT: Allojenik kemik iliği transplantasyonu , O-KİT: Otolog kemik iliği transplantasyonu

Şekil 4. Kemoterapi rejimi ile mortalite ilişkisi



Şekil 5. Yıllara göre antibiyotik direncindeki değişim

Kinolon profilaksisi-mortalite ilişkisi

Mortalite (n=446)	Profilaktik Siprofloksasin Kullanımı	
	Var (n=81)	Yok (n=365)
7. Gün		
Yaşayan	67(%82,7)	284(%77,8)
Ölen	14(%17,3)	81(%22,2)
p-değeri[a]	0,329	
14. Gün		
Yaşayan	65(%80,2)	248(%67,9)
Ölen	16(%19,8)	117(%32,1)
p-değeri[a]	**0,029**	
28. Gün		
Yaşayan	61(%75,3)	217(%59,5)
Ölen	20(%24,7)	148(%40,5)
p-değeri[a]	**0,008**	
90. Gün		
Yaşayan	55(%67,9)	181(%49,6)
Ölen	26(%32,1)	184(%50,4)
p-değeri[a]	**0,003**	

Veriler n(%) olarak verilmiştir. a: Ki-kare Testi

■ Kemik İliği Yetersizliği ve Myelodisplastik Sendromlar

TP-53 Referans Numarası: 387

ECULİZUMAB'IN PAROKSİSMAL NOKTURNAL HEMOGLOBİNÜRİ TEDAVİSİNDEKİ ETKİNLİĞİ VE GÜVENİLİRLİĞİ: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Fatma Temiz[1], Arda Bayar[1], Asu Fergün Yılmaz[1], Tayfur Toptaş[1], Işık Kaygusuz Atagündüz[1], Ayşe Tulin Tuğlular[1]

[1]Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı

Giriş: Paroksismal nokturnal hemoglobinüri (PNH) nadir görülen edinsel bir hematopoietik kök hücre hastalığıdır. Glikozil fosfatidil inositole (GPI) bağlı kompleman inhibitörü olan CD55 ve C59'un kaybı ile karakterizedir. İntravasküler hemoliz, tromboz, organ disfonksiyonu ve kemik iliği yetersizliğine yol açar. Eculizumab monoklonal bir C5 inhibitörü olup PNH'nın tedavisinde kullanılır.

Yöntem: Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji bölümünde 2000-2024 tarihleri arasında PNH tanısı ile takip edilen 17 hasta retroprospektif olarak analiz edildi. Demografik özellikler, tanı anındaki klon büyüklüğü, laboratuvar bulguları, tromboz öyküsü ve eşlik eden kemik iliği yetersizliği varlığı, aldıkları tedaviler ve eculizumab tedavisine yanıtları incelendi.

Bulgular: Toplamda 17 hasta araştırmaya dahil edilmiş olup 10 hasta kadın, 7 hasta ise erkekti. Hastaların medyan tanı yaşı 31 (14-62) idi. Medyan takip süresi 79 ay (9-196) dı. Tanı anında 7 hastada halsizlik, 6 hastada karın ağrısı ve 3 hastada ise koyu renkli idrar şikayeti mevcuttu. Bir hasta Budd-Chiari ve hemodiyaliz gerektiren akut böbrek yetmezliği kliniği ile tanı aldı. Tanı anındaki medyan eritrosit, granulosit ve monosit klon büyüklüğü sırası ile %30,9, %67,7 ve %57 idi. Tanı anında medyan WBC:2980/mikrolitre, Hb:6,8 gr/dl, Plt: 108000/mikrolitre, LDH 1338 U/L, kreatinin 0,7 mg/dl idi. Dört hastada eşlik eden aplastik anemi, bir hastada ise hipoplastik MDS görüldü. 17 hastanın 11'i ilk sıra tedavi olarak Eculizumab tedavisi aldı. Dört hasta Eculizumab tedavisinden önce immunsupresif ve steroid tedavisi almıştı. Eculizumab tedavisi ile eritrosit transfuzyon ihtiyacı olan 11 hastanın 10'unun transfuzyon ihtiyacı ortadan kalktı. Tedavi sonrası medyan WBC:4600/mikrolitre, Hb:10,9 gr/dl, Plt:146000/mikrolitre, LDH: 237 U/L idi. Bir hasta tedaviye yanıtsız olup anemisi düzelmeyip transfuzyon ihtiyacı devam etti. Üç hastada yanıt elde edilmiş olmasına rağmen "*breakthough hemoliz*" görüldü. Doz artımı ve doz sıklığında artış yapılarak yanıt elde edildi. Bir hastada spontan remisyon görüldü. Eculizumab alan tüm hastalara meningokok aşısı yapıldı, hastalarda meningokok enfeksiyonu ve diğer enfeksiyonlar görülmedi. Tanı anında hiç bir hastada coombs pozitifliği saptanmadı, ancak takipte dört hastanın direk Coombs C3D pozitifliği gelişti. 2 hasta gebelik döneminde Eculizumab tedavisi aldı ve anne veya bebekte komplikasyon gelişmedi. Tedavi sırasında trombotik atak gözlenmedi.

Tartışma ve Sonuç: PNH hastalarında Eculizumab tedavisinin yanıt oranı yüksek olup klinik ve laboratuvar bulgularında düzelme gözlenmiştir. Eculizumab ile ciddi bir yan etki görülmemiş olup PNH tedavisinde etkin ve güvenilir bir tedavidir.

Anahtar kelimeler: Eculizumab, Paroksismal Nokturnal Hemoglobinüri

■ Yaşam Kalitesi / Etik / Hukuk / Sosyal İçerikler

TP-54 Referans Numarası: 95

TÜRKİYE'DEKİ ECULİZUMAB TEDAVİSİ ALAN PAROKSİSMAL NOKTÜRNAL HEMOGLOBİNÜRİ TANILI HASTALARIN YAŞAM KALİTESİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Zehra Narlı Özdemir[1], Fatma Keklik Karadağ[1], Nuray Gül Acar[2], Merve Aydoğan[3], Filiz Yavaşoğlu[4], Fatma Temiz[5], Ajda Güneş[6], Gülşah Akyol[7], Haşim Atakan Erol[8], Özgür Mehtap[8], Vahap Okan[9], Merve Kakcı[10], İsmail Can Kendir[11], Turhan Köksal[12], Utku Iltar[13], Ramazan Esen[14], Gülten Korkmaz[15], Mesut Ayer[16], Esin Oğuz[17], Ozan Salim[13], Anıl Tombak[17], Gülsüm Özet[15], Mehmet Sönmez[12], Nil Güler[11], Mehmet Yılmaz[18], Mehmet Ali Özcan[10], Ali Ünal[7], Tülin Tuğlular[5], Selami Koçak Toprak[3], Birol Güvenç[2], Mustafa Nuri Yenerel[19], Osman İlhan[20], Güray Saydam[6], Fahri Şahin[6]

[1]İzmir Şehir Hastanesi Hematoloji Kliniği
[2]Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı
[3]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı
[4]Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı
[5]Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı
[6]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı
[7]Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı
[8]Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı
[9]Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Kliniği
[10]Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı
[11]Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı
[12]Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı
[13]Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı
[14]Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı
[15]Bilkent Şehir Hastanesi Hematoloji Kliniği
[16]Çam Ve Sakura Şehir Hastanesi Hematoloji Kliniği
[17]Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı
[18]Sanko Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı
[19]İstanbul Üniversitesi Çapa Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı
[20]Lokman Hekim Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı

Amaç: Yorgunluk, paroksismal nokturnal hemoglobinürisi (PNH) olan hastalar tarafından bildirilen en yaygın iyileşmeyen semptomlardan biridir. Bu çalışmada eculizumab tedavisi alan PNH hastalarının yorgunluk durumu ve yorgun olma haline etki eden faktörler yaşam kalitesi anketi ile değerlendirilmiştir.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmaya Türkiye'den 18 merkez katılmıştır. Eculizumab tedavisi alan PNH hastalarının yaşam kalitesi, Kronik Hastalık Tedavisinin Fonksiyonel Değerlendirmesi-Yorgunluk Ölçeği (FACIT-Fatigue) kullanılarak, yüz yüze yapılan anket ile değerlendirilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya 47 (%49,5) erkek, 48 (%50,5) kadın toplam 95 hasta katılmıştır. Anket anında ortanca yaş 46 (20-87) yıldı, 17 (%18) hasta 65 yaş ve üzeriydi. Hastaların demografik özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir. Hastaların %82,1'i (n=78) 900mg, %14,7'si (n=12)1200 mg ve %92,6'sı (n=88) 14 günde bir, %5,3'ü (n=5) 12 günde bir eculizumab alıyordu. Hastaların %18,9'unda (n=18) tromboz, %3,2'sinde (n=3) pulmoner hipertansiyon, %2,1'inde (n=2) renal yetmezlik, %14,7'sinde (n=14) diğer komplikasyonlar görülürken, %61,1'inde (n=58) PNH ilişkili herhangi bir komplikasyon gözlenmedi. Otuzbeş (%36,8) hasta en az bir kronik hastalık nedeniyle PNH ilişkili olmayan süreğen tedavi alıyordu, en sık kronik hastalıklar sırasıyla diyabet (%9,5) ve hipertansiyondu (%3,2). Hastaların %44,2'si (n=42) tedavi aldıkları merkeze ulaşmak için $\leq$1saat yolculuk yaparken, %55,8'i (n=53) >1 saat yolculuk yapıyordu.

En yüksek puan 10. sorudan (3,36$\pm$0,862) alınırken, en düşük puan 4. Soruya (2,11$\pm$1,057) verildi.Maksimum 52 puan alınabilen FACIT-yorgunluk ölçeğinde, 30 puan ve altı ağır yorgunluk olarak tanımlandı. Otuzdört hastada (%35,8) ağır yorgunluk saptandı. Kadınlarda erkeklere göre (sırasıyla, %47,9-%23,4; p=0,013), PNH dışında ek hastalığı olanlarda olmayanlara göre (sırasıyla, %52,9- %26,2; p=0.009), ek hastalık nedeniyle düzenli ilaç alanlarda almayanlara göre (sırasıyla, %48,6- %28,3; p=0,04), tedavi aldıkları merkeze ulaşmak için 1 saatten daha fazla yolculuk yapanlarda yapmayanlara göre (sırasıyla, %44,2-%23,8; p=0,039) daha fazla ağır yorgunluk saptandı. Total yorgunluk skoruyla tanı hemoglobin (Hb) değeri (p=0,015) ve anket anındaki Hb değeri (p=0,008) arasında pozitif korelasyon saptanırken, ek hastalık nedeniyle tedavi süresi arasında (P=0,049) negatif korelasyon saptanmıştır. Hastaların yorgunluk hissi Hb değeri arttıkça azalmış, ek hastalık nedeniyle ilaç kullanım süresi uzadıkça artmıştır. Tek değişkenli analizde ağır yorgunluk üzerine anket anındaki Hb değeri (p=0,036) ve ek hastalık nedeniyle ilaç kullanım süresi (p=0,033)

etkili bulunurken, tanı yaşı, anket anındaki yaşı, tanı ve anket anındaki LDH değerleri, LDH değişim miktarı, tanı Hb değerleri ve Hb değişim miktarı etkili bulunmamıştır (p>0,05). Çok değişkenli analizde bağımsız değişkenlerden anket anındaki Hb değeri (p=0,027), PNH dışında ek hastalık bulunması (p=0,01) ve ek ilaç kullanım süresinin uzunluğu (p=0,01) PNH hastalarının yorgun hissetmesine katkıda bulunurken cinsiyet ve tedavi merkezine uzaklığın etkisi bulunmamıştır (p>0,05) (Tablo 2). Hemoglobin değerindeki 1gr/dl'lik artış, ağır yorgunluk olasılığını %33,7 azaltmaktadır.

Sonuç: Eculizumab tedavisi alan PNH haslarının yorgunluk düzeyine Hb değeri, PNH dışında ek hastalık bulunması ve ek hastalık nedeniyle ilaç kullanım süresinin uzunluğu etkili bulunurken, yaş ve LDH düzeyinin yorgunluk üzerine etkisi saptanmadı.

Anahtar kelimeler: Paroksismal noktürnal hemoglobinüri, yaşam kalitesi, FACIT-yorgunluk ölçeği

Kaynaklar

1. Ueda, Y., et al., Effects of eculizumab treatment on quality of life in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in Japan. Int J Hematol, 2018. 107(6): p. 656-665.
2. Krishnan, S., et al., Literature Review of Fatigue Scales and Association with Clinically Meaningful Improvements in Outcomes Among Patients With and Without Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. Adv Ther, 2022. 39(5): p. 1959-1975.
3. Waheed, A., J. Shammo, and D. Dingli, Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: Review of the patient experience and treatment landscape. Blood Rev, 2024. 64: p. 101158.

Tablo 1. Hastaların Demografik Özellikleri

	Minimum	Maksimum	Ortamala	Std. Sapma
Anket anında yaş (yıl)	20	87	47,74	16,15
Tanı anında yaş (yıl)	4	79	39,35	16,57
Tanı anı LDH (IU/L)	150	7129	1199,16	1011,62
Tanı anı Hb (gr/dl)	3,4	14,1	8,66	2,15
Anket anı LDH (IU/L)	148	1857	305,18	250,98
Anket anı Hb (gr/dl)	6,6	15,7	10,96	2,311
LDH değişimi (tanı anı LDH)-(anket anı LDH)	-963,00	6882,00	900,13	1061,00
Hb değişimi (anket anı Hb)-(tanı anı Hb)	-4,50	11,40	2,35	2,76
Eculizumab maruziyet süresi (ay)	1,03	181,73	85,83	52,06
Ek ilaç kullanım süresi (ay)	1	179	84,32	51,33
LDH: Laktik dehidrogenaz, Hb: hemoglobin				

Tablo 2. PNH Hastalarının Yorgunluk Hissine Katkısı Olan Parametrelerin Çok Değişkenli Analizi

	P	Odds Oranı	95% Güven Aralığı	
			Alt limit	Üst limit
Cinsiyet	0,186	2,053	0,707	5,963
PNH dışında ek hastalık varlığı	**0,010**	3,917	1,392	11,018
Tedavi merkezine uzaklık (>1 saat)	0,093	2,430	0,862	6,850
Ek ilaç kullanım süresi	**0,010**	1,014	1,003	1,025
Anket anındaki hemoglobin değeri	**0,027**	0,748	0,578	0,967
Sabit	0,944	0,904		

Pediatrik Akut Lösemiler

TP-55 Referans Numarası: 221

AKUT LÖSEMİ TANILI 8-18 YAŞ ARASI ÇOCUKLARIN TEDAVİ BİTİMİNDEN 2 YIL SONRAKİ BİLİŞSEL İŞLEVLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Samet Çetin[1], Hale Ören[2], Şebnem Yılmaz[2], Özlem Tüfekçi Gürocak[1], Aynur Pekcanlar Akay[1]

[1]Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Ve Ergen Ruh Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı
[2]Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Bilim Dalı

Giriş: Akut lösemi geçmişi olan çocuklar geç dönemde bilişsel işlevlerinde bir takım eksiklikler yaşayabilmektedir. Bu eksiklikler çocukların akademik, sosyal ve ruhsal alandaki işlevselliklerini bozarak hayat kalitelerini olumsuz etkilemektedir.

Amaç: Bu çalışmada lösemi geçmişi olan çocukların sağlıklı yaşıtlarına göre bilişsel işlevlerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamız Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Hematoloji polikliniğinde takipli 42 lösemi geçmişi olan olgu grubu ve Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk, Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları polikliniğine başvurmuş 41 sağlıklı kontrol grubu ile gerçekleştirilmiştir. Hem ebeveynlerden hem de katılımcılardan bilgilendirilmiş onam alındıktan sonra tüm katılımcılara Wisconsin Kart Eşleme Testi (WKET), Stroop Testi-TBAG formu, İz Sürme Testi A ve B formu uygulanmıştır. Tüm katılımcıların ebeveynlerine sosyodemografik veri formu ve Çocuklar için Davranış Değerlendirme Ölçeği (ÇDDÖ, tüm katılımcıların öğretmenlerine Conner Öğretmen Derecelendirme Ölçeği (CÖDÖ) verilip doldurmaları istenmiştir.

Bulgular: Olgu grubunun ÇDDÖ tüm alt boyut skorları kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur (p<0.05). Olgu grubunun CÖDÖ tüm alt boyut skorlarının kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu görülmüştür. Standart risk kemoterapi protokolü alan olgu grubunun CÖDÖ-Kaygı (t=2.551, p=0.015), CÖDÖ-Hiperaktivite (t=3.019, p=0.004) ve CÖDÖ-Karşı Gelme (t=2.368, p=0.023) alt boyut skorlarının ortalamaları istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek saptanmıştır. Olgu grubu WKET, Stroop-TBAG ve İz-Sürme testinde sağlıklı kontrollere göre daha kötü performans göstermişlerdir. Kraniyal radyoterapi alan grubun Stroop2-süre ortalamaları daha yüksek bulunurken, almayan grubun İz-Sürme-B-hata skoru daha yüksek bulunmuştur. Orta-yüksek risk kemoterapi protokolü alan grup Stroop testinde genel olarak daha kötü performans sergilemiştir. Olgu grubundaki kadınlar WKET'te erkeklere göre daha kötü performans göstermiştir. Sekel öyküsü olan grupta Stroop5-hata skoru daha yüksek bulunmuştur. Tanı yaşı, tedavinin bittiği yaş ve tedaviden sonra geçen süre ile bilişsel test performansları arasında negatif korelasyon olduğu düşünülmüştür. Olgularda tedavinin verilme süresi ile ÇDDÖ- dikkat sorunları skoru (r=0.348, p=0.024) ve CÖDÖ-dikkat sorunları skoru (r=0.432, p=0.04) arasında orta düzeyde pozitif bir korelasyon saptanmıştır.

Sonuç: Lösemi tedavisinin geç dönemde dikkat, bellek, öğrenme, işlem hızı, yürütücü işlev, problem çözme gibi alanlarda eksiklere yol açabileceği söylenebilir. Belirtilen alanlarda eksikliğin şiddetinin kişilerarasında farklı oluşu biyolojik, sosyal ve psikolojik birçok faktörle açıklanabilir.

Anahtar kelimeler: Bilişsel işlev, çocuk ve ergen, geç dönem yan etki, lösemi

Kaynaklar

Brace KM, Lee WW, Cole PD, Sussman ES. Childhood leukemia survivors exhibit deficiencies in sensory and cognitive processes, as reflected by event-related brain potentials after completion of curative chemotherapy: A preliminary investigation. J Clin Exp Neuropsychol. 2019;41:814-31.

Mavrea K, Efthymiou V, Katsibardi K, Tsarouhas K, Kanaka-Gantenbein C, Spandidos DA, et al. Cognitive function of children and adolescent survivors of acute lymphoblastic leukemia: A meta-analysis. Oncol Lett. 2021 Apr;21(4):262.

van der Plas E, Schachar RJ, Hitzler J, Crosbie J, Guger SL, Spiegler BJ, et al. Brain structure, working memory and response inhibition in childhood leukemia survivors. Brain Behav. 2016 Dec 29;7(2):e00621.

Iyer NS, Balsamo LM, Bracken MB, Kadan-Lottick NS. Chemotherapy-only treatment effects on long-term neurocognitive functioning in childhood ALL survivors: a review and meta-analysis. Blood. 2015 Jul 16;126(3):346-53.

Jacola LM, Krull KR, Pui CH, Pei D, Cheng C, Reddick WE, Conklin HM. Longitudinal Assessment of Neurocognitive Outcomes in Survivors of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Treated on a Contemporary Chemotherapy Protocol. J Clin Oncol. 2016 Apr 10;34(11):1239-47.

Kemik İliği Yetersizliği ve Myelodisplastik Sendromlar

TP-56 Referans Numarası: 151

FANCONİ ANEMİLİ ÇOCUK VE ERGEN HASTALARDA CİLT BULGULARI

Emine Turkkan[1]

[1]Prof.dr.cemil Taşçıoğlu Şehir Hastanesi, Çocuk Hematoloji-onkoloji Kliniği

Giriş: Fanconi anemisi (FA), kalıtsal bir kemik iliği yetmezliği sendromudur. Maligniteye yatkınlık, fiziksel ve hormonal anormallikler, gelişimsel gerilik ve çeşitli genetik malformasyonlar ile karekterizedir. Bu hastalarda, ciltte farklılık gösteren bulgular söz konusudur. Cilt bulguları erken çıkan bulgular olmasına ragmen, sendromun tanısı için kullanılan spesifik bir bulgu yoktur.

Metod: Tek merkezden takip edilen, kemik iliği aspirasyonu ve mutasyon analizi ile FA tanısı konan 7 çocuk ve ergen hasta cilt bulguları açısından irdelendi.

Bulgular: Yaşları 10-18 arası değişen 4 kız, 3 erkek hasta değerlendirildi. Hastaların tümünde belirgin cilt bulguları olmasına ragmen tanının hematolojik sorunlar (anemi ve /veya trombositopeni) gelişmesine kadar geciktiği saptandı. Yedi hastada da tanı anında ciltte pigmentasyon bozuklukları olduğu gözemlendi. Hepsinde ciltte yaygın hiperpigmentasyon ve buna eşlik eden yüz, boyun ve gövdede 1-3 cm lik hipopigmente alanlar mevcuttu. Beş olguda ise sırt ve kollarda 3-5 cm lik hiperpigmente alanlar (cafe-au-lait lekelerine benzer) saptandı. Bir olguda aktinik keratoz vardı. Olguların altısında bu pigmentasyon bozukluklarının aile tarafından tanı konulmadan önce fark edildiği öğrenildi. Bir olgu dışında tüm olguların ebebeyinleri incelendiğinde, ebebeyinlerin en az birinde ciltte benzer hiperpigmente alanlar veya cafe-au-lait lekelerine benzer lekeler olduğu saptandı.

Tartışma: FA'de cilt bulguları olguların %80'inde bildirilmiştir. Bizim olgu serimizde tüm hastalarda cilt bulguları vardı. En sık görülen bulgu hiperpigmentasyondur. Erken evrelerde ortaya çıkması ve sık görülmesine ragmen cilt bulguları genellikle gözden kaçmakta ve tanı hematolojik manifestasyonlar gelişene kadar gecikmektedir. Özellikle pigmentasyon kusuru saptanan çocuk ve ergenlerin FA açısından taranması erken tanı için önemlidir.

Anahtar kelimeler: Fanconi anemi cilt

Kaynaklar

Zengin E. Fanconi anemili hastalarda dermatolojik patolojiler. Yalman N, editör. Fanconi Anemisi. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2021. p.55-8.

Kaçar AG, Celkan TT. Fanconi anemisi: Belirtiler, tanı kriterleri ve tedavi yaklaşımları. Yalman N, editör. Fanconi Anemisi. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2021. p.5-14.

Hiperpigmente zeminde hipopigmente alanlar

Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

TP-57 Referans Numarası: 273

GASTROİNTESTİNAL STROMAL TÜMÖRÜN MEDİKAL TEDAVİSİNDE ASCİMİNİB TİROZİN KİNAZ İNHİBİTÖRLERİNE BİR ALTERNATİF OLABİLİR Mİ? OLGU SUNUMU.

Burcu Altındağ Avcı[1], Burhan Turgut[2]

[1]Tekirdağ İsmail Fehmi Cumalıoğlu Şehir Hastanesi
[2]Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi

Giriş: Kronik miyeloid lösemi (KML), BCR:ABL1 füzyon geninin varlığıyla karakterizedir. Tirozin kinaz inhibitörlerinin (TKI'ler) ortaya çıkması, tedavisinde devrim yaratmıştır. Bir STAMP inhibitörü olan asciminib, birden fazla konvansiyonel TKI'ye yanıt vermeyen veya bunlara tolerans göstermeyen hastalar için umut verici bir seçenek olarak ortaya çıkmaktadır. Gastrointestinal Stromal Tümörler (GIST'ler) nadir görülen mezenkimal sarkomlardır. Altın standart medikal tedavide TKI'ler kullanılmaktadır. Ancak TKİ etkisi genellikle kalıcı hastalık kontrolü sağlamaz ve direnç nedeniyle 24 ay içinde nüks gerçekleşir. KML nedenli 2. kuşak TKİ kullanımı esnasında GİST tanısı alan olguyu sunuyoruz.

Olgu sunumu: 62 yaşında 2019 yılında KML tanısı alan erkek hastaya imatinib yanıtsızlığı nedeni ile 1. yılda nilotinib 2x200 mg başlanmıştır. 3 yıl derin moleküler remisyonda takip edildiği süreçte pelviste kitle tespit edildi. Cerrahi ekzisyon ile GİST tanısı aldı. medikal onkoloji kliniğince TKİ kullanılan süreçte GİST geliştiği için TKI dirençli kabul edildi. GİST tanı sonrası 3. Ayda KML remisyon kaybı oldu. Mutasyon saptanmadı. Hastaya asciminib 80 mg başlandı. GİST için cerrahi dışında adjuvan TKİ tedavisi uygulanmadı. Tedavinin 10. ayında hasta KML ve GIST açısından remisyondadır.

Sonuç: Bu olgu, asciminibin GIST hastalarında, özellikle standart TKI'lere karşı toleransı olmayan veya dirençli olanlarda uygulanabilir bir tedavi alternatifi olarak potansiyelini vurgulamaktadır. Bu hasta popülasyonunda asciminibin daha geniş hasta grubunda etkililik profilini belirlemek için daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: Asciminib, BCR::ABL1, Gastrointestinal Stromal Tümör, Kronik miyeloid lösemi.

Kaynaklar

Amirnasr, A., Sleijfer, S., & Wiemer, E. A. C. (2020). Non-coding RNAs, a novel paradigm for the management of gastrointestinal stromal tumors. International Journal of Molecular Sciences 21(18). https://doi.org/10.3390/ijms21186975. Journal of Clinical Oncology

Hughes T, Hochhaus A, Takahashi A, et al. ASC4FIRST, a pivotal phase 3 study of asciminib (ASC) vs investigator-selected tyrosine kinase inhibitors (IS TKIs) in newly diagnosed patients (pts) with chronic myeloid leukemia (CML): primary results. J Clin Oncol. 2024; 42(suppl 17):LBA6500.

Erişkin Akut Lösemiler

TP-58 Referans Numarası: 158

HEMATOLOJİK HASTALIKLARIN GELİŞİMİNDE COVID-19 PCR POZİTİFLİĞİ VE AŞILAMANIN ETKİSİ

Alparslan Ahmet Ceran[1], Cemal Koçak[2], Meltem Kurt Yüksel[3]

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

Amaç: Çalışmamızın temel amacı, SARS-CoV-2 PCR pozitifliğinin ve COVID-19 aşılarının hematolojik benign ve malign hastalıkların gelişimine etkisini incelemektir. Hematolojik hastalıkların, virüs enfeksiyonları veya aşılama gibi dış etkenlerle ilişkilendirilmesi, ancak bu ilişkinin tam olarak anlaşılmaması nedeniyle araştırmamız önem arz etmektedir. Bu çalışma, hematolojik hastalıkların COVID-19 enfeksiyonu veya COVID-19 aşılarının uzun vadeli etkileri olabileceği hipotezini değerlendirmeyi amaçlamaktadır.

Gereç ve Yöntem: Araştırmamız tek merkezli retrospektif bir çalışmadır. Bu çalışmada, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalına 11.03.2020(Türkiye'de COVID-19 vakası)-31.12.2023 tarihleri arasında hematolojik benign ya da malign hastalık tanısı alan hastalar incelenmiştir. Türkiye'de ilk COVID-19 vakası görüldükten sonra takip zamanı 3 farklı döneme ayrıldı. COVID-19 aşılaması başlayana kadarki süre "aşı öncesi dönem" ilk aşılama başladıktan (13.01.2021) sonraki bir yıl "yoğun aşılama dönemi" olarak isimlendirildi. Yanlılık olmaması için hastaların 13.01.2021 ve 13.01.2022 tarihlerinden sonra hematolojik tanı almasına kadar geçen süreler bu tarihlerden önce SARS-COV-2 PCR + ve COVID-19 aşıları olma durumlarına göre ayrı ayrı incelendi.

Bulgular: Belirlenen tarih aralığında 130,918 hasta kaydına ulaşıldı. Tekrarlayan poliklinik kayıtları çıkarıldı; patoloji tanısına ulaşılamayan hastalar, tıbbi kayıtlarına erişim izni olmayan ve exitus olan hastalar çalışmadan dışladıktan sonra 432(%93,1) hematolojik malign hastalık tanısı ve 32 (%6,9) hematolojik benign hastalık tanısı almış hasta tespit edildi. Malign hematolojik tanı alan hastaların yaş ortalaması 56,2±15,1 iken, benign tanı alanların yaş ortalaması 51,6±18,2 olarak belirlenmiştir.

Malign hematolojik hastalık tanısı alan 386 hastanın %89,4'ü en az bir doz COVID-19 aşısı olmuş, 46 hastanın (%10,6) aşı olmamıştır. Benign hematolojik hastalık tanısı alan 27 hasta (%84,4) en az bir doz COVID-19 aşısı olmuş, 5 hasta (%15,6) ise aşı olmamıştır. Malign grupta tanı öncesinde SARS-CoV-2 PCR negatif olan 223 hasta (%65,8), bir kez PCR pozitif olan 99 hasta (%29,2) ve en az iki kez PCR pozitif olan 17 hasta (%5,0) bulunmaktadır. Benign grupta ise tanı öncesinde PCR negatif olan 16 hasta (%66,7), bir kez PCR pozitif olan 6 hasta (%25,0) ve en az iki kez PCR pozitif olan 2 hasta (%8,3) saptandı.

13.01.2021 sonrasında tanı alan hastaların, aşılama başlamadan önce SARS-CoV-2 PCR sonuçlarına göre dağılımı; malign hematolojik hastalık tanısı alan PCR pozitif 41(%17,2) ve PCR negatif 196 (%82,7), benign hematolojik hastalık tanısı alan PCR pozitif 6 (%28,5) ve PCR negatif 15(%71,4) hasta olarak saptandı.13.02.2022 tarihinden sonra malign hematolojik hastalık tanısı alan hastalar içerisinde hiç aşı olmayan 17(%7,3) hasta en az bir doz aşı olan 215(%92,7) hasta, benign hastalık tanısı alan hastalar içerisinde hiç aşı olmayan 1(%6,6) en az bir doz aşı olan 14(%95,4) hasta saptandı.

Tanı öncesinde SARS-CoV-2 PCR pozitif olan 41(%17,2) hastanın malign hastalık tanısı alana kadar geçen sürenin ortanca değeri 414 gün olarak saptanmıştır. SARS-CoV-2 PCR negatif 196 (%82,7) hastanın tanı alana kadar geçen 561 gün ortanca süresine kıyasla istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha kısa bulunmuştur (p: 0,032). Benign hematolojik hastalık tanısı alan hastalarda ise, SARS-CoV-2 PCR pozitif olan 6 (%28,5) hastanın ortanca 618,5 gün ile tanı alırken, SARS-CoV-2 negatif olan 15(%71,4) 418 gün süre ile daha erken tanı almıştır. Ancak fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

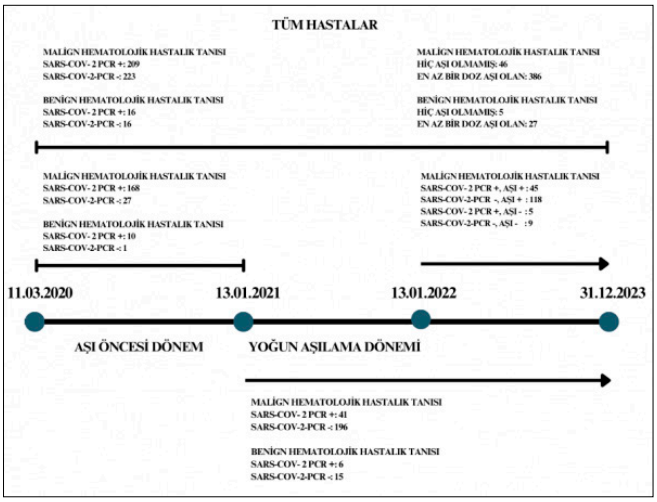
13.02.2022'den önce SARS-CoV-2 aşısı olanlar ve olmayanların hematolojik tanıya kadar geçirdiği süreler karşılaştırıldığında, hiç aşı olmayan 18 (%7,3) hastada ortanca süre 240,5 gün olup en az bir doz aşı olan 229(%92,3) hastada ortanca süre 312 gün ile daha uzun bulundu fakat istatiksel olarak anlamlı fark izlenmedi. Hematolojik benign hastalık tanısı alan hasta yeterli olmaması nedeniyle alt grup analizine alınmadı. Malign hematolojik hastalık tanısı alan hastalar için SARS-COV-2 PCR negatif hastaların aşı olma durumları, ilk iki doz aşı Sinovac ya da Biontech olması ve aşı doz sayıları değerlendirildiğinde tanıya kadar geçen süre üzerine istatiksel olarak anlamlı bir fark oluşturmadığı görüldü.

Sonuç: Çalışmamız SARS-CoV-2 pozitif hastaların, SARS-CoV-2 negatif hastalara göre daha kısa sürede hematolojik malignite tanısı aldığını göstermiştir. Bu durum virüsün potansiyel onkojenik etkiler nedeniyle olabileceği düşünülmüştür. Aşılama ile tanı süreleri arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Çalışmamızda farklı hematolojik hastalık türleri bir arada değerlendirilmiştir ancak yetersiz hasta sayısı nedeniyle alt grup incelemelerimiz yetersiz olmuştur. COVID-19 ve hematolojik hastalıklar arasındaki etkileşimi daha derinlemesine incelemek için ileride yapılacak çalışmalarda uzun takip süreleriyle geniş hasta popülasyonları içeren prospektif çalışmalar yapılması öneriyoruz.

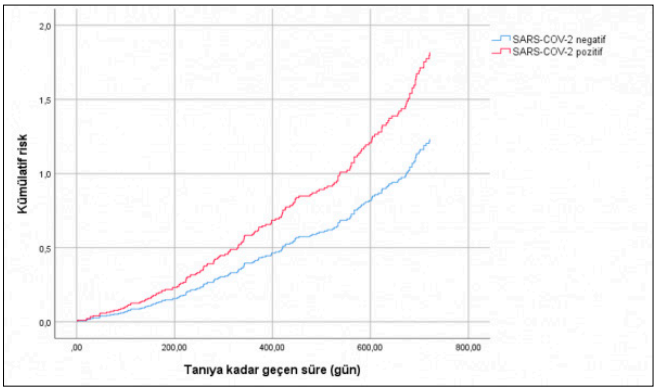
Anahtar kelimeler: COVID-19, SARS-CoV-2, COVID-19 Aşıları, Hematolojik Malign Hastalıklar, Hematolojik Benign Hastalıklar

Kaynaklar

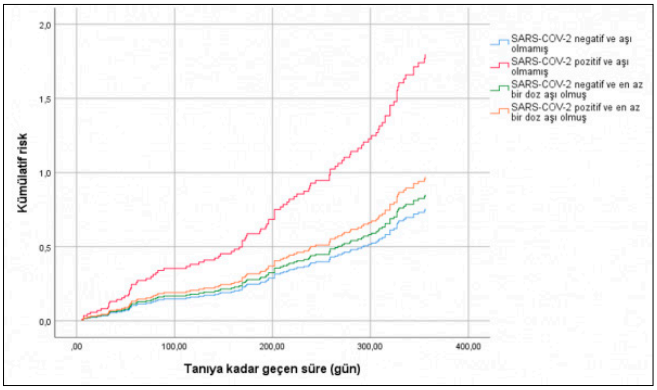
1. Zella D, Gallo RC. Viruses and Bacteria Associated with Cancer: An Overview. Viruses. 2021;13(6).
2. Weitzman MD, Fradet-Turcotte A. Virus DNA Replication and the Host DNA Damage Response. Annual Review of Virology. 2018;5(Volume 5, 2018):141-64.
3. Farinha P, Gascoyne RD. Helicobacter pylori and MALT Lymphoma. Gastroenterology. 2005;128(6):1579-605.
4. Ahmad FB, Cisewski JA, Miniño A, Anderson RN. Provisional Mortality Data - United States, 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2021;70(14):519-22.
5. Li J, Huang DQ, Zou B, Yang H, Hui WZ, Rui F, et al. Epidemiology of COVID-19: A systematic review and meta-analysis of clinical characteristics, risk factors, and outcomes. J Med Virol. 2021;93(3):1449-58.
6. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, Jones FK, Zheng Q, Meredith HR, et al. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. Ann Intern Med. 2020;172(9):577-82.



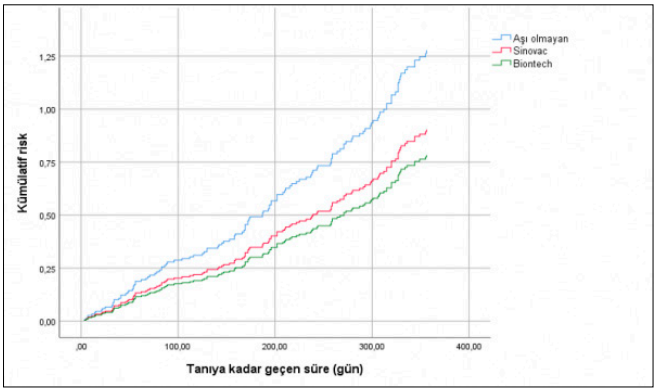
Şekil 1. Çalışmanın Zaman Çizelgesi



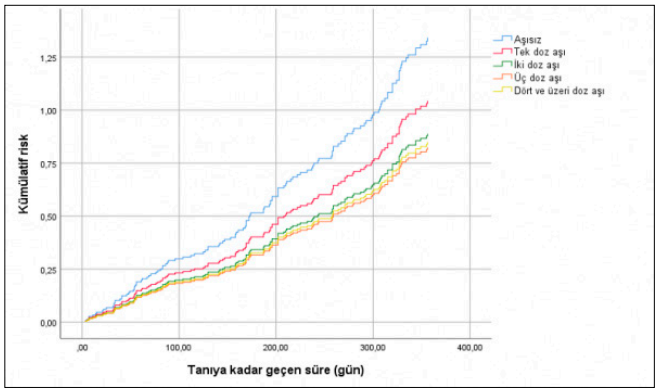
Şekil 2. SARS-COV-2 Pozitifliğinin Tanı Süresi Üzerine Etkisi



Şekil 3. SARS-COV-2 Pozitifliği ve Aşının Tanı Süresi Üzerine Etkisi



Şekil 3.4. COVID-19 Aşı Durumunun Tanı Süresi Üzerine Etkisi



Şekil 3.5. COVID-19 Aşı Doz Sayısının Tanı Süresi Üzerine Etkisi

Tablo 1. Hastaların Yaş, Cinsiyet ve Ek Morbidite Durumları

		Malign Hastalıklar		*Benign Hastalıklar*		*p*
		n	*%*	*n*	*%*	
YAŞ	Ortalama +SS	56,2±15,1		51,6±18,2		0,135
	Ortanca(min-maks)	58 (21-90)		50,5 (23-82)		
Cinsiyet	Kadın	180	41,7	17	53,1	0,280
	Erkek	252	58,3	15	46,9	
Komorbidite		201	46,5	12	37,5	0,421
Ek Hastalık	Hipertansiyon	127	29,4	6	18,8	0,279
	Diabetes Mellitus	57	13,2	5	15,6	0,600
	Diğer Ek Hastalıklar	121	28,0	9	28,1	0,814

Tablo 2. Bağımsız Değişkenlerin Malign Hematolojik Tanı Süresine Etkisini İnceleyen COX Regresyon Analizi- 1

		HR	*%95 GA*		*p*
			Alt sınır	*Üst Sınır*	
Model 1	Yaş	1,00	0,99	1,01	0,645
	Cinsiyet	1,00	0,73	1,38	0,985
	Komorbidite	0,89	0,64	1,26	0,515
	Vücut Kitle İndeksi	0,99	0,95	1,02	0,445
	COVID PCR Pozitifliği(ref.: SARS-CoV-2 negatif)	1,5	1,01	2,23	0,044
Model 2	COVID PCR Pozitifliği(ref.: SARS-CoV-2 negatif)	1,48	1,01	2,16	0,045

Tablo 3. Bağımsız Değişkenlerin Malign Hematolojik Tanı Süresine Etkisini İnceleyen COX Regresyon Analizi- 2

		HR	*%95 GA*		*p*
			Alt Sınır	*Üst Sınır*	
Model 1	Yaş	1,002	0,988	1,017	0,746
	Cinsiyet	1,066	0,709	1,602	0,759
	Komorbidite	0,992	0,648	1,519	0,971
	VKİ	0,978	0,929	1,029	0,394
	SARS-CoV-2 PCR Pozitif, Hiç Aşı Olmamış (ref.: SARS-CoV-2 PCR Negatif, Hiç Aşı Olmamış)	2,378	0,625	9,048	0,204
	SARS-CoV-2 PCR Negatif, En Az Bir Doz Aşı Olan (ref.: SARS-CoV-2 PCR Negatif, Hiç Aşı Olmamış)	1,127	0,435	2,920	0,806
	SARS-CoV-2 PCR Pozitif, En Az Bir Doz Aşı Olan (ref.: SARS-CoV-2 PCR Negatif, Hiç Aşı Olmamış)	1,284	0,475	3,474	0,622
Model 2	Yaş	1,002	0,988	1,017	0,753
	Cinsiyet	1,340	0,932	1,926	0,114
	Komorbidite	1,114	0,768	1,617	0,569
	VKİ	0,984	0,941	1,028	0,470
	Sinovac (ref.: Hiç Aşı Olmamış)	0,707	0,355	1,408	0,324
	Biontech (ref.: Hiç Aşı Olmamış)	0,612	0,322	1,165	0,135
Model 3	Yaş	1,006	0,992	1,020	0,432
	Cinsiyet	1,283	0,896	1,839	0,174
	Komorbidite	1,126	0,777	1,632	0,531
	VKİ	0,987	0,945	1,032	0,572
	Tek Doz Aşı Olan (ref.: Hiç Aşı Olmamış)	0,778	0,289	2,097	0,620
	İki Doz Aşı Olan (ref.: Hiç Aşı Olmamış)	0,662	0,340	1,288	0,225
	Üç Doz Aşı Olan (ref.: Hiç Aşı Olmamış)	0,614	0,313	1,204	0,156
	Dört ve Üzeri Doz Aşı Olan (ref.: Hiç Aşı Olmamış)	0,632	0,306	1,307	0,216

Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

TP-59 Referans Numarası: 420

PLAZMA HÜCRELİ LÖSEMİ: TEK MERKEZ KLİNİK DENEYİMİ

Gülçin Miyase Sönmez[1], Hanne Beyza Çavlı[2], Pervin Topçuoğlu[1]

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

Giriş: Plazma hücreli lösemi (PHL) periferik kanda dolaşan plazma hücreleriyle karakterize, nadir görülen fakat agresif bir plazma hücreli diskrazidir. Çalışmamızda kliniğimizde plazma hücreli lösemi tanısı ile takip edilen hastaların demografik, klinik ve laboratuvar özelliklerini değerlendirdik.

Yöntem: Çalışmamızda 2016 -2024 yılları arasında plazma hücreli lösemi tanısı ile merkezimizde takip edilen hastaların verileri geriye dönük olarak incelendi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 12 hastanın 6'sı primer PHL, 6'sı sekonder PHL tanısı almıştı. Medyan tanı yaşı 56 yıl (45 yıl-66 yıl) olan hastaların 5'i kadın (3 primer ve 2 sekonder PHL), 7'si erkekti (3 primer ve 4 sekonder PHL). Hastaların 5'inde hepatosplenomegali saptandı. 7 hastada kemikte litik lezyon olduğu görüldü. Organ tutulumu olan (santral sinir sistemi, böbrek, mesane, kemik, cilt) 5 hastanın 2'sinde santral sinir sistemi tutulumu mevcuttu. Tanı sırasında 5 hastanın Uluslararası Evreleme Sistemi (ISS) evre 3 idi. Tanı sırasında yapılan akım sitometri değerlendirmesinde hastaların medyan plazma hücre oranı periferik kanda %27 (%5.6 - %60) kemik iliğinde %60'tı (%21-%92). Hastaların çoğunda kötü prognostik değere sahip sitogenetik anomaliler, çoklu sayısal ve yapısal kromozomal değişiklikler mevcuttu. Hastaların genetik özellikleri ve PHL için aldıkları tedaviler tablo 1 ve 2 de gösterilmektedir. Sekonder PHL'li hastalar multiple myelom tanısıdan medyan 11.7 ay (6.8-32.4) sonra PHL tanısı almıştı. Tüm hastaların medyan sağkalımı 15.2 ay iken sekonder PHL de sağkalım belirgin olarak düşüktü (35.4 aya karşı 3.8 ay p<0.001) (Şekil 1). Takip edilen 12 hastanın 8 ü hastalık progresyonu ve araya giren enfeksiyonlar nedeni ile öldü. Halen 4 hasta (medyan takip süresi: 24.9 ay) hayatta ve remisyonda takip edilmektedir.

Tartışma: PCL, prognozun kötü, sağkalımın kısa olduğu bir malign monoklonal gamopatidir. 2021'de revize edilen tanı kriterlerine göre periferik kanda ≥%5 plazma hücresi bulunması PHL olarak tanımlanmaktadır (1). Primer ve sekonder PHL olarak 2 formu vardır. Son yıllarda sekonder

PHL vakalarında artış görülmekle beraber genellikle primer PHL daha sık görülür (2). Bizim çalışmamızda primer (6 hasta) ve sekonder (6 hasta) PHL olan hasta sayısı eşitti. PHL hastalarının tümör yükü de yüksektir. Bir çalışmada hastaların % 67'sinin tanı anında ISS evre 3 olduğu bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda ise hastaların %41.7'sinin (5 hasta) ISS evre 3 olduğu tespit edildi. Primer PHL'nin prognozu genel olarak kötüdür ve ortalama genel sağkalım 1 yılın altındadır (2). Yapılan bir çalışmada Primer PHL için sağkalım 15 ay olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda ise primer PHL için sağkalımın 35.4 ay olduğu saptandı. Nadir görülmesine rağmen kötü prognozu olan PHL hastalarıyle ilgili yapmış olduğumuz bu çalışma küçük bir kohortu kapsamaktadır. Bu konuda daha fazla hasta sayısını içeren daha kapsamlı çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

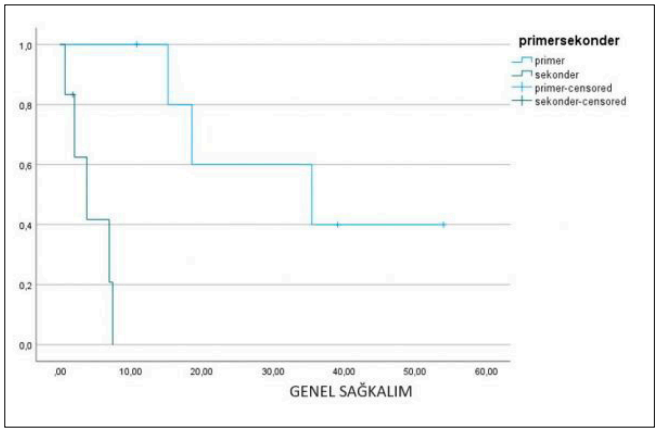
Anahtar kelimeler: Plazma hücreli lösemi, monoklonal gamopati, plazma hücre hastalıkları

Kaynaklar

1- Larrea C.F. ve ark. Primary plasma cell leukemia: consensus definition by the International Myeloma Working Group according to peripheral blood plasma cell percentage,Blood Cancer Journal (2021) 11:192 ; https://doi.org/10.1038/s41408-021-00587-0

2-Gundesen M.T. ve ark. Plasma Cell Leukemia: Definition, Presentation, and Treatment ,Curr Oncol Rep. 2019; 21(1): 8, Published online 2019 Jan 28. doi: 10.1007/s11912-019-0754-x

3-Bommannan K. ve ark. Plasma cell leukemia in North India: retrospective analysis of a distinct clinicohematological entity from a tertiary care center and review of literatüre Blood research 2016; 51(1): 23-30. Published online: 25 March 2016 DOI: https://doi.org/10.5045/br.2016.51.1.23



Şekil 1. Primer ve Sekonder PHL' de Sağkalım

Tablo 1. Hastaların genetik özellikleri

	Primer/ Sekonder PHL	*Genetik Özellikler*
Vaka 1	Sekonder	FGFR3 amplifikasyonu, D13s319 ve LAMP1 bölge kaybı (monozomi13/13q), 1 q amplifikasyonu artışı
Vaka 2	Primer	45,X,-Y,der(1)t(1;?)(p1?;?),+der(1)t(1;?)(p1?;?),-13,der(14) t(14;?), -15,-16,der(18), +mar1,+mar2[14].ish der(1)t(1;?) (ANGPTL1+, ABL2+), der(14)(5'IGH-,3'IGH+)/46,XY[6], IGH yeniden düzenlenmesi (5'IGH delesyonu), monozomi 15, monozomi 16, 1q amplifikasyonu (1q+ 13q del+ KOMPLEX KARYOTİP +
Vaka 3	Primer	46-49,X,-X,-2,del (4),del (6)(q), -12,del(12) (p), -13, der (14) t (11;14), +der (14) t (11;14), del (17) (p), +21,+mar1,+mar2,+mar3, inc (cp11)/46 XX (9), x kaybı, 6q delesyonu, 17p delesyonu, D13s319 ve LAMP1 bölge kaybı (monozomi13/13q) , IGH yeniden düzenlenmesi (tamamında 5'IGH delesyonu, 35 tanesinde 3'IGH artışı), t(11;14) (CCND1 amplifikasyonu), IGH amplifikasyonu
Vaka 4	Sekonder	D13s319 ve LAMP1 bölge kaybı (monozomi13/del 13q), del 17 p, 1 q artışı, trizomi 7, trizomi 8, tetrazomi 7, tetrazomi 8, t(4;14) , IGH , CCND1 VE FGFR3 amplifikasyonu,
Vaka 5	Primer	51,X,-X,+5,+7,der(8)t(X;8)(q?;p?),+11,+der(15)t(9;15),-16,+19,+21,+mar[17] çoklu sayısal ve yapısal değişiklikler görüldü, kompleks karyotip
Vaka 6	Sekonder	
Vaka 7	Primer	der (11), del 17p, der (17), t (11,14), der (14) t (11,14), del6q, t 119, 41-43 ,X,Y, del (6), (q), -8, -13,-18, der (19) add(19)(q), +mar (1), +mar (2),inç (cp17), 46, XY (3) ..ÇOKLU SAYISAL VE YAPISAL DEĞİŞİKLİK
Vaka 8	Sekonder	D13S319 ve LAMP1 bölgelerinin kaybı (monozomi 13 yada geniş bir 13q delesyonu)
Vaka 9	Primer	PTEN ekzon 6 mut, SETD2 geni ekzon 14 mut, TET2 geni ekzon 3 mut, t(11;14), IGH amplifikasyonu
Vaka 10	Sekonder	der(2) t(1;2), der(14) t(11;14), 1q artışı, CKS1B artışı, KRAS ekzon 3 mut, PTEN ekzon 6 mut
Vaka 11	Sekonder	46 XY, der (1), t(1;?), +der (1), t(1;?), +5,-7, der (7), -8,-11,+12,-13,der (14)-16,der (16), +mar (1), +mar (2),inc (cp20), 46, XY (4) .. ÇOKLU SAYISAL VE YAPISAL DEĞİŞİKLİK, IGH yeniden düzenlenmesi, t(4;14), IGH amplifikasyonu, CCND1 artışı, 13q del, LAMP1 amplifikasyonu, trizomi 8, trizomi 7, tetrazomi 17;
Vaka 12	Primer	D13s319 ve LAMP1 bölge kaybı (monozomi13/del 13q), 17p delesyonu, 1q21 (CKS1B) amplifikasyonu, t(11;14), IGH amplifikasyonu

Tablo 2. Hastaların aldığı tedaviler

	Primer/ Sekonder PHL	*Tedaviler*
Vaka 1	Sekonder	2XVCD, 3X VRD, 2Xkarfilzomib-pom-dex, 1X lipozomal doxo-pom-dex
Vaka 2	Primer	4 XVCD, 1 X Vel-DT-PACE, OPKHN, 1XVCD, 3 XDCEP
Vaka 3	Primer	2 X VRD, Hyper-CVAD, OPKHN, APKHN
Vaka 4	Sekonder	4 X VRD, OPKHN, 1 XDCEP,Dara -Vd
Vaka 5	Primer	2 X VCD, 1 X VDT-PACE, 6 X VRD
Vaka 6	Sekonder	1 X VCD, 1 X PomVelDex, 1 XDCEP
Vaka 7	Primer	3 X Vel-Dex, 1 XBortezomib+HyperCVAD, OPKHN, 3 X VVD (VEN+BORT+DEX), 1 X DCEP
Vaka 8	Sekonder	3 X CD, 3 XVCD, OPKHN, 3 X VCD, 1 X Len-Dex, 1 X Pom-Dex, 4 X KRD, VCD
Vaka 9	Primer	6 XVCD, OPKHN ,6 X VRD, 2. OPKHN, 11 xVVD
Vaka 10	Sekonder	4X VCD, OPKHN, LEN-DEX, 1 X DCEP, 2X Pom-Trametinib, APKHN
Vaka 11	Sekonder	4 XVCD, OPKHN, 1 X KRD
Vaka 12	Primer	3 X VCD, 5XDaraVelDex, 1 X DCEP, OPKHN, 7 XVenPomDex, 13 X Elranatamab

Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

TP-60 Referans Numarası: 366

STEROİD REFRAKTER GRAFT VERSUS HOST HASTALIĞINDA FOTOFEREZ KULLANIMI VE YANITLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ, TEK MERKEZ DENEYİMİ

Melis Bektaş[1], Aslı Çiftçi[1], Güldane Cengiz Seval[1], Selami Koçak Toprak[1], Pervin Topçuoğlu[1], Muhit Özcan[1], Önder Arslan[1], Taner Demirer[1], Meltem Kurt Yüksel[1]

[1]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı

Giriş: Ekstrakorporeal fotoferez (ECP), aferez yoluyla hücrelerin toplanmasını, ışığa duyarlılaştırıcı (8-metoksisoralen) eklenmesini, ürünün UV-A ışığıyla aydınlatılmasını ve ürünün hastaya infüzyonunu içeren bir tedavidir. Günümüzde Allojenik hematopoetik hücre nakli (AHKHN) sonrasında gelişen graft-versus host hastalığını (GvHD) tedavi etmek için kullanılmaya başlanmıştır. Kronik GvHD'nin cilt, gastrointestinal (GİS), oküler, oral, pulmoner ve karaciğer ECP'nin yüksek yanıt oranı, steroide dirençli hastalarda genel sağkalımdaki iyileşme, akut ve kronik GVHD'de ECP'yi ikinci basamak tedavilerden biri haline getirdi.

Amaç: Akut ve kronik GVHD tanılı ECP uygulanan hastalarda fotoferezin seans ve süresi ile steroid ve ruksolitinib kullanımı arasındaki ilişki, sağkalıma etkisini araştırmak

Materyal Metod: Ocak 2015-Temmuz 2024 arasında akut veya kronik GVHD tanısı alan ve steroid ve/veya ruksolitinib kullanan ve ECP yapılan 37 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Hepsinin nakil tarihleri, verici tipi, nakil hazırlık tedavileri, immunsupresifler, uygulanan ECP seans sayı ve süresi, steroid ve ruksolitinib kullananların dozları ve kullanım süreleri, GVHD akut veya kronik, organ tutulum yerleri ve patolojisi değerlendirildi. ECP sonrası yanıt durumu NIH 2014 kriterlerine göre tam yanıtlı, kısmi yanıtlı, yanıtsız olarak ayrıldı.

Bulgular: 37 hasta, 27'si akut, 10'u kronik GVHD tanılı, 36'sı allojenik biri otolog nakil sonrası tanı aldı. 13'ü kadın,24'ü erkekti. Tanı dağılımı: 6'sı AML, 7'si MDS, 4'ü ALL, 2'si KMPH, 2'si İmmun yetmezlik, birer hastada AA, NHL, HL, KLL, PTHL vardı. GVHD organ tutulumuna göre: 28 cilt, 23'ü GİS, 7'si oral, 7'si oküler, 14'ü karaciğer, 6'sı akciğer, 2'si eklem, 1'i renal GVHD vardı. Patolojisi akut üst GİS GVHD olan 16 hastanın 6'sı, Alt GİS GVHD 17 hastanın 7'sinde derece 3-4 GVHD vardı. Tedavide hepsi steroid, 16'sı ruksolitinib almıştı. ECP hepsine yapılmıştı. Yanıtlıların ortanca ECP seans sayısı 23.5 ay, kısmi yanıtlıların 36 ay, yanıtsızların 10.5 aydı. Hazırlık rejimine göre myeloablatif (MAC) alan 28, RIC 8 hasta vardı. İmmunsupresif olarak Siklosporin (CSA), Metotreksat (MTX) alanların toplam sağkalım (OS) süresi CSA, Mikofenolat mofetil (MMF) veya Takrolimus, MMF alan hastalara göre daha uzun bulundu. (p=0,03,p=0,032) Ruksolitinib 2x5mg/kg/gün alan 7 ve 2x10mg/kg/gün alan 19 hasta vardı. Dozlar arası OS farkı bulunmadı. Ancak ortanca yaşam süresi 2x10mg/kg/gün daha uzundu. (median=8.1;10.87) 1mg/kg/gün metilprednizolon başlanan 20, 2mg/kg/gün başlanan 17 hasta vardı. 1mg/kg/gün başlanan hastaların OS daha uzun bulundu. (p=0.04) 5 hasta alfa-1 antitripsin, 4'ü mezenkimal kök hücre almıştı. OS katkısı gösterilemedi. Verici tipi MRD olanlar MUD ve Haploidentik nakillere göre OS daha fazla bulundu. (p=0.012) Nakille GVHD ortaya çıkma süresi, OS arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Ölen 20 hasta vardı. 18'i ECP'ye yanıtsız, 1'i kısmi ve 1'i tam yanıtlıydı. ECP seans ve süresi arttıkça cilt ve oral GVHD yanıt oranının arttığı tespit edildi (p=0.03), GİS için anlamlı bulunmadı.

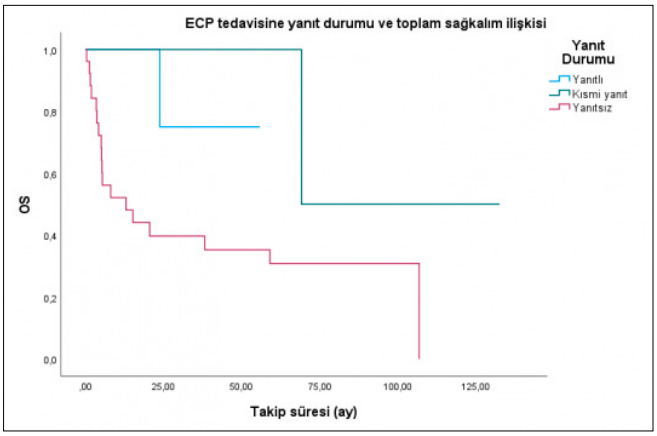
Tartışma: Steroide dirençli GvHD olan hastaların prognozunun kötü olduğu bilinmektedir ve tedavisinde Janus kinaz (JAK)1/2 inhibitörü olan ruksolitinib, mevcut en iyi tedaviye göre daha yüksek yanıt oranları göstermiş ve bu nedenle hem akut hem de kronik GvHD'de faydalı bulunmuştur. Ruksolitinibin, GvHD dahil olmak üzere T hücresi aracılı bağışıklık hastalığında uygulanan ECP ile birleştirilmesiyle iyi tedavi sonuçları elde edilir. Çalışmamızda ECP'nin kronik cilt GVHD sağkalımına katkısı daha yüksekti.

Sonuç: ECP seans ve süresi arttıkça kronik GVHD tedavi yanıtı artarken akut GVHD için anlamlı bulunmadı. Bu konuda daha fazla randomize kontrollü prospektif çalışmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Graft versus host hastalığı, Ekstrakorporeal fotoferez

Kaynaklar

Connelly-Smith L et al. Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice - Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Ninth Special Issue. J Clin Apher. 2023 Apr;38(2):77-278.



Grafik 1. ECP tedavisine yanıt veren hastaların toplam sağ kalım eğrisi

50. ULUSAL HEMATOLOJİ KONGRESİ

29 Ekim-2 Kasım 2024, ANTALYA

Bildiri Özetleri

Poster Bildiriler

■ Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar

P-01 Referans Numarası: 4

KRONİK LENFOSİTİK LÖSEMİ HASTALARINDA HİF 1 ALFA GEN EKSPRESYONU

Elif Mert[1]

[1]Mersin Toros Devlet Hastanesi

Amaç: Kronik lenfositer lösemi (KLL) matür, ancak fonksiyonel olarak yetersiz olan monklonal B lenfositlerin kan, kemik iliği, lenf nodları, dalak ve diğer lenfatik organ ve dokularda birikimi ile oluşan bir hastalık olup uzun yaşam süresi ve yavaş seyir ile karakterize, erişkinde görülen en sık lösemi türüdür.Bu çalışmada Hipoksi ile indüklenen faktör-1 alfa (HIF-1α)'nın kronik lenfositik lösemi hastalarının lenfositlerinde gen ekspresyon düzeyinin belirlenmesi ve bu hastalıkta prognostik değerinin olup olmadığının incelenmesi araştırılmıştır. Yapılan literatür taramasında kronik lenfositik lösemide HF1A geninin ifade düzeyinin araştırıldığı herhangi bir çalışmaya ulaşılamamıştır. Yapılması planlanan çalışma özgün bir çalışmadır.

Yöntem: Bu çalışma retrospektif, analitik çalışma tasarımı ve olgu-kontrol çalışma tasarımı şeklinde planlanmıştır. 01.12.2020 - 01.06.2022 tarihleri arasında Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Hematoloji polikliniğine başvurup, dahil edilme ve dışlanma kriterine göre 41 kronik lenfositer lösemi hastası ve 45 kronik lenfositer lösemi olmayan (kontrol grubu) toplamda 86 kişinin anamnez, fizik muayene, laboratuvar ve görüntüleme tetkikleri incelenmiştir. Mersin Üniveristesi erişkin hematoloji bölümünce dahil ve dışlanma kriterlerine uyan hastalardan ve sağlık bireylerden 2 cc kan örneği alınmıştır. Alınan periferik kan örneğinden kit ile total mRNA izolasyonu yapılmış olup kit ile elde edilen mRNA örnekleri daha sonra tersine polimeraz zincir reaksiyonu (Reverse Transcriptase-Polymerase Chain Rection: RT-PCR) yapılarak komplementer DNA (cDNA)'lar elde edilmiştir. Belirlenen HIF1A genini hedefleyen primer ve problar ile her gen için üç tekrar olacak şekilde RT- PCR (Applied Biosystems® ViiA™ 7 Real-Time PCR System) yapılmış ve PCR ürünleri yine aynı sistem aracılığı ile analiz edilmiştir.

Bulgular: HIF1 alfa gen expresyon değerleri deney ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermiştir ($p<0.001$). HIF1 alfa gen expresyon değerleri kontrol grubuna kıyasla deney grubunda daha yüksek bulunmuştur. HIF1 alfa gen expresyon değerleri 1.basamak tedavi alan ve almayanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermiştir ($p=0.026$). HIF1 alfa gen expresyon değerleri 1. Basamak tedavi almayanlara kıyasla alanlarda daha yüksek bulunmuştur. HIF1 alfa gen expresyon değerleri 2.basamak tedavi alan ve almayanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermiştir ($p=0.012$). HIF1 alfa gen expresyon değerleri 2. Basamak tedavi almayanlara kıyasla alanlarda daha yüksek bulunmuştur.

Sonuç: HIF1A gen ifade düzeyinin kronik lenfositik lösemili hastalarda sağlıklı bireylerden daha fazla ifade edildiği gözlemlenmiş olup, ve KLL'de HIF1A gen ekspresyon düzeylerinin hastalığın patalojisi ve prognozu üzerinde etkili olduğu gösterilebilir.

Anahtar kelimeler: KLL: Kronik lenfositer lösemi HİF1 ALFA: Hipoksi ile indüklenen factor 1 alfa CLB:Klorambusil FLD: Fludarabin PCR: Polimeraz zincir reaksiyonu NCI/WG: National Cancer Institute Working Group IWCLL :International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia LDT:Löksoit loubling time

■ Erişkin Akut Lösemiler

P-02 Referans Numarası: 6

DİC TABLOSUYLA GELEN AML M3 TANILI GEBE HASTADA TEDAVİ SIRASINDA GELİŞEN ATRA SENDROMU: OLGU SUNUMU

Müjde Altınay Bozan [1]

[1]Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ad
[2]Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı

Giriş ve Amaç: Akut promiyelositik lösemi (APL), all-trans-retinoik asit (ATRA) tedavisinin bulunmasından sonra akut miyeloid lösemilerin en iyileştirilebilir formu olmuştur. Bununla birlikte, ATRA tedavisi sırasında ateş, solunum sıkıntısı, pulmoner infiltrasyonlar, plevral ve perikardiyal efüzyon, hipotansiyon ve akut böbrek yetmezliği ile karakterize ATRA sendromu gelişebilmektedir. Burada, ATRA tedavisi sırasında nefes darlığı, ödem ve plevral efüzyon gelişen ve deksametazon 2x10mg iv tedavi ile kısa sürede düzelen 24 haftalık gebe olgusu sunulmaktadır.

Olgu: 42 yaşında 24w(G12P8A3Y7) gebe kadın hasta;halsizlik,yorgunluk,sırtta morarma,gece terlemesi,hemoptizi,şikâyetiyle polikliniğimize başvurdu.Fizik muayenede hastada sırt bölgesinde belirgin olmak üzere yaygın ekimozlar mevcuttu.Ateş;37^{0}C,kan basıncı 110/60mm/hg,Nb;76/dakika. Hastamıza yapılan laboratuvar tetkiklerinde Hb;9.4g/dL WBC;2,96×103/L,Nötrofil;1.3×103/L,PLT;34×103/L,Aptt ise 33.9sn,Pt:16.3 sn,Inr:1.45 D dimer:6511ng/ml,Fibrinojen:0.57 g/l.Periferik kan incelenmesinde; granüllü, auer rod içeren, promyelosit benzeri blastik hücreler izlendi. Kemik iliği aspirasyon, biyopsi, flow sitometri ve sitogenetik inceleme sonucu t(15;17) pozitif APL tanısı konuldu.Hasta mevcut haliyle DİC tablosunda olup fetal iyilik ve öneriler için kadın doğum hastalıklarına konsulte edildi.Hastada terminasyon düşünülmedi.Hastadan yazılı onam alınarak yüksek riskli olarak kabul edilip indüksiyon (idarubicin+cytarabine) ve ATRA tedavisi başlandı.Fibrinojen düşüklüğü için TDP verildi.Tedavinin 7.gününde hastanın her iki bacağında gode bırakır tarzda ödem,ani başlayan nefes darlığı ve kilo artışı nedeniyle ATRA sendromu ile uyumlu bulundu.Toraks usgde solda 16 mmlik plevral efüzyon görüldü. ATRA kesildi ve Deksametazon 2*10 mg/gün tedavisi başlandı.Tedavinin 3.gününde DİC tablosu tekrar edince hastada ATRA tedavisi yeniden başlandı.Takiplerde oda havası satürasyonu %98 izlenen hastanın yakınmaları ve fizik muayene bulguları tamamen geriledi.Hastanın Deksametazonu azaltılarak kesildi.

Sonuç: APL'nin hamilelikte tanı prosedürü, hamilelik dışı dönemdeki ile aynıdır. Kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi gebelikte güvenli bir şekilde yapılabilir Tedavideki verilen ATRA nın ise Embriyo toksisitesi riski tedaviyi sınırlayan esas durumdur. Hamilelik sırasında APL nadir olduğu için, hamilelik sırasında hormonal ve immünolojik değişikliklerin neden olduğu immünsüprese durumun ve mevcut ilaçların sınırlamalarının hamilelikte APL'nin patogenezini ve prognozunu etkileyip etkilemediği belirsizdir. Literatürde ATRA ya bağlı anne ve fetüs adına ciddi bir komplikasyon bildirilmemiş olup 2-3.trimesterda daha güvenlidir.ATRA, AML-M3 tanılı hastalarda yüz güldüren sonuçlar vermesine rağmen, ATRA sendromuna neden olabilmektedir. Tedavi sırasında ayırıcı tanı açısından güçlüklere neden olan sepsis, pnömoni, aşırı sıvı yüklenmesi, konjestif kalp yetersizliği, kan transfüzyonu reaksiyonları gibi ATRA sendromu benzeri tabloya yol açan nedenler açısından dikkatli değerlendirme gerektirmektedir. Erken tanı konularak steroid tedavisi ile hızlı ve tam yanıt alınabileceği akılda tutulmalıdır.

Anahtar kelimeler: AML, ATRA, DİC,GEBE

Kaynaklar

Tuğba Önyılmaz1, Serap Argun Barış2, İlknur Başyiğit2, Ayfer Gedük3,Akut Myeloid Lösemi-M3 Tedavi Sırasında Gelişen Atra Sendromu,January 2016Respiratory Case Reports 5(1):15-17

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-03 Referans Numarası: 7

HIZLI SEYREDEN BİR TÜMORAL EVRE MİKOZİS FUNGOİDES OLGUSU

Muzaffer Keklik[1], Salih Levent Çınar[2], Rıza Şimşek[3], Leylagül Kaynar[1, 4]

[1]Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Hematoloji, Kayseri, Türkiye
[2]Erciyes Üniversitesi, Dermatoloji Bilim Dalı, Kayseri, Türkiye
[3]Erciyes Üniversitesi, İç Hastalıkları Bilim Dalı, Kayseri, Türkiye
[4]Medipol Üniversitesi, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Giriş ve Amaç: Primer deri lenfoması esas olarak deriyi tutan ancak ileri evrede kan, lenf nodu ve iç organlara yayılabilen lenfoma türü olup Hodgkin dışı lenfomaların %5'ini oluşturur. Bu olguların da yaklaşık %40'ı mikozis fungoides (MF)'tir. Prognozda deri tutulumunun tipi ve yaygınlığı önemli bir faktör olup, yama ve plak evresinde tedaviye yanıt çok iyi iken, tümöral evre ve eritrodermik deri tutulumunda prognoz kötüdür. Bu yazıda, son derece agresif seyreden bir tümoral evre MF olgusunu sunmayı amaçladık.

Olgu: 58 yaşında yurt dışı uyruklu erkek hasta, sağ bacak cildinde gelişen ağrılı, kaşıntılı yaygın lezyonlar şikayeti ile başvurduğu dış ülkedeki merkezde mikozis fungoides (MF) tanısı almış. Topikal steroid tedavisine yanıt alınmaması üzerine lezyon eksizyonu ve ve greft uygulaması yapılmış. PUVA ve retinoik asit tedavilerine de yanıt alınamayan hasta

merkezimize başvurdu. Fizik muayenede; sağ bacakta gluteal bölgeden başlayıp ayak sırtına kadar uzanan diffüz ödem ve mor kahverenkli diskolorasyonun eşlik ettiği plak izlendi. Ayrıca mid gluteal, üst bacak orta 1/3 alanda belirgin kümeleşme eğiliminde nodüller ve tümöral lezyonlar mevcuttu (Resim). Diz lateralinde de nekrotik ve hemorajik krutların izlendiği ülser, ayak sırt lateralinde 1 adet skarla iyileşmiş ülser izlendi (Resim 2). Sağ bacak cildindeki lezyondan alınan biyopsi sonucu; blastik transformasyon, tümoral evre MF olarak sonuçlandı. Çekilen PET-CT'de yaygın nodal ve ekstranodal (kemik/kemik iliği/cilt-cilt altı yağlı doku/kas/dalak) tutulumlar saptanan hastaya cilt lezyonlarındaki akıntılar nedeniyle yoğun pansuman, parenteral antibiyotik ve albümin desteğinde gemsitabin-brentiksumab tedavisi planlandı. Ancak hasta, 1. kürün 10. gününde hastalık progresyonuyla kaybedildi.

Tartışma: Tümöral evredeki MF olgularında prognoz oldukça kötü olup, hastamızı yaygın nodal ve ekstranodal tutulumlar nedeniyle derhal başladığımız gemsitabin-brentiksumab tedavisi sırasında kaybettik. Literatürde CD30+ olgularda sistemik kemoterapiye eklenen brentiksumab ile olumlu sonuçlar bildirilmiş, tedavi esnasında sık rastlanan periferal nöropati ve bitkinlik açısından dikkatli olunması önerilmiştir. Agresif seyreden tümöral evre deri lenfomalarında lezyon kalınlığının prognostik önemi konusunda da çalışmalar devam etmektedir.

Anahtar kelimeler: Mikozis fungoides, primer deri lenfoması

Kaynaklar

1. Brumfiel CM, Patel MH, Puri P, et al. How to Sequence Therapies in Mycosis Fungoides. Curr Treat Options Oncol. 2021 Sep 27;22(11):101. doi: 10.1007/s11864-021-00899-0.
2. Muñoz-González H, Molina-Ruiz AM, Requena L. Clinicopathologic Variants of Mycosis Fungoides. Actas Dermosifiliogr. 2017 Apr;108(3):192-208. doi: 10.1016/j.ad.2016.08.009. Epub 2016 Nov 18.

Resim 2

Resim 1

■ Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

P-04 Referans Numarası: 8

OTOLOG KÖK HÜCRE NAKLİ SÜRECİNDE FOURNİER GANGRENİ GELİŞEN BİR HODGKİN LENFOMA OLGUSU: SEBEP HANGİ RİSK FAKTÖRÜ?

Muzaffer Keklik[1], Kadir Demirkutlu[2], Mihriban Yıldırım[1], Mehmet Akif Akpınar[3], Merve Sancar Yetikcan[4], Handan Deligöz[5], Ayşegül Ulu Kılıç[4]

[1]Erciyes Üniversitesi, Hematoloji Bölümü, Kayseri, Türkiye
[2]Erciyes Üniversitesi, İç Hastalıkları Bölümü, Kayseri, Türkiye
[3]Erciyes Üniversitesi, Genel Cerrahi Bölümü, Kayseri, Türkiye
[4]Erciyes Üniversitesi, Enfeksiyon Hastalıkları Ve Klinik Mikrobiyoloji Bölümü, Kayseri, Türkiye
[5]Erciyes Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Kayseri, Türkiye

Giriş ve Amaç: Fournier gangreni, özellikle immün suprese hastalarda görülen ve oldukça ağır seyreden bir polimikrobiyal enfeksiyon olup, acil müdahale edilmezse hızla ilerleyerek perineal ve genital fasiya nekrozuna, hatta ölüme yol açabilir. Risk faktörleri arasında DM, HIV, malign hastalıklar yanısıra DM tedavisi için kullanılan sodyum-glikoz-ko-transporter 2 (SGLT-2) inhibitörü olan empagliflozin de bulunmaktadır. Bu yazıda, Otolog Kök Hücre Nakli (OKİT) sürecinde Fournier gangreni gelişen bir Hodgkin Lenfoma olgusunu, DM ve empaglifozin öyküsüne istinaden literatürde ilk olgu olarak sunmayı amaçladık.

Olgu: 47 yaşında, 20 yıldır DM öyküsü olan erkek hasta, mikst sellüler tip Hodgkin Lenfoma tanısıyla standart KT, RT ve brentiksumab tedavisi sonrası tam remisyon elde edilememesi üzerine OKİT kararı ile yatırıldı. 2 yıldır DM tedavisi için kullandığı SGLT-2 inhibitörü kesilerek insülin tedavisine geçildi. Karmustin, etoposid ve siklofosfamid protokolü ile OKİT yapılan hastanın, OKİT + 8. günde perianal ve skrotum bölgesinde ağrı ve ödem şikayeti olması üzerine yapılan görüntüleme tetkiklerinde; bilateral skrotum cildinde diffüz ödem, perineal bölgede özellikle sağda yaygın amfizematöz gaz dansiteleri ve dansite artımları saptandı (Resim 1). Mevcut klinik ve radyografik bulgular sonucunda Fournier gangreni tanısı konan hastaya geniş spektrumlu antibiyotik (meropenem) desteği yanısıra Üroloji ve Genel Cerrahi tarafından cerrahi debridman yapıldı. OKİT + 14. günde nötrofil ve platelet engraftmanı olan hastanın yara yeri kültüründe proteus mirabilis üremiş olup mevcut meropenem tedavisine ve günlük pansumanlarına devam edilmektedir.

Tartışma: Fournier gangreni, nadir görülmekle birlikte ciddi komplikasyonları olan ve hatta mortal seyredebilmesi nedeniyle yönetimi son derece önem arz eden bir tablodur. Tedavinin temelini uygun antibiyotik desteğinde cerrahi debritman oluşturur. Risk faktörleri olarak immunsupresyon yapan HIV, kanser, DM gibi hastalıklar sayılsa da; SGLT-2 inhibitörleri anlamında farkındalığın artırılması önemlidir. Bizim hastamızda risk faktörü olarak DM, Hodgkin lenfoma, KT, RT, OKİT yanısıra empaglifozin kullanım öyküsü de vardı. Renal tubullerden glukoz geri emilimini önleyerek etki eden bu ajanın idrarla glukoz atılımını artırması nedeniyle nadiren de olsa Fornier gangrenine yol açabileceği bildirilmektedir. Olgumuzda, yarılanma ömrü 12 saat olan ilacın OKİT öncesi dönemde kesilmesine rağmen, 2 yıldır kullanılmasına bağlı olarak bu tabloya yol açabilmiş olması muhtemeldir. Bir süredir DM tedavisinde yaygın olarak kullanılan SGLT-2 inhibitörlerinin immün suprese hastalardaki yan etkileri açısından farkındalık oluşturulması önemlidir.

Anahtar kelimeler: Diyabetes Mellitus, Empaglifozin, Fornier gangreni, Lenfoma, Otolog kök hücre transplantasyonu,

Kaynaklar

1. Khokhar F, Hernandez C, Mahapatra R. Fournier's Gangrene in an HIV-Positive Patient on Empagliflozin for the Treatment of Diabetes Mellitus. Cureus. 2022 Jun 19;14(6):e26083. doi: 10.7759/cureus.26083. eCollection 2022 Jun.
2. Ubaid A, Naeem A, Waheed F. Empagliflozin-Associated Fournier Gangrene. Am J Ther. 2019 Nov 27;28(4):e495-e497. doi: 10.1097/MJT.0000000000001101.

Resim 1

■ Kemik İliği Yetersizliği ve Myelodisplastik Sendromlar

P-05 Referans Numarası: 15

KEMİK İLİĞİNDE DİSPLAZİ BULGULARI OLUP İZOLE NÖTROPENİ İLE TAKİP EDİLEN ERİŞKİN DİSKERATOZİS KONJENİTA OLGUSU

Yaşar Türker[1], Alparslan Merdin[2]

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

Giriş: Diskeratozis konjenita, ciltte hiperpigmentasyon, tırnak distrofisi ve mukozal lökoplaki ile seyredebilen ve takiplerinde malignite gelişim riski de olabilen herediter multisistemik bir hastalık olarak bilinir. Bu olguda, hematoloji kliniğimizde izole nötropeni ile takip edilen erişkin bir diskeratozis konjenita vakasını sunmayı amaçladık.

Olgu: 24 yaşında, ciltte hiperpigmentasyonu olan ve diskeratozis konjenita ile takipli olan erkek hastaya nötropeni nedeni ile yapılan kemik iliği biyopsisinde myeloid seride displastik bulgular görüldü. Hastanın cildinde kuruluk olup özellikle yüzde malar bölgede yoğun olmak üzere tüm vücutta hiperpigmentasyonları mevcuttu. (Resim 1) Hastanın burun kökünde basıklık, gözlerin dışa doğru ayrık olması gibi sendromik özellikleri de mevcuttu. (Resim 1)

Hastanın akciğer muayenesi normal olup, lenf nodu muayenesinde ele gelen patolojik periferal lenfadenopatisi yoktu, dalak kot altı 2 cm ele geliyordu.

Hastanın ultrasonografisinde dalak boyutu 168 mm olup karaciğer parenkimi normal idi.

Hastanın yapılan laboratuvar tetkiklerinde; Hemogram: WBC:2200/mikrolitre, Nötrofil:600/mikrolitre, Lenfosit:1000/mikrolitre, Hemoglobin:13.1 gr/dL, MCV:74.2 fL(Femtolitre), Trombosit:152000/mikrolitre idi. Biyokimya: Glukoz:86, Kreatinin:0,45, AST:31, ALT:25, LDH:553, GGT:20 idi.

Beta glukozidaz ve sfingomyelinaz enzim aktivitelerinde eksiklik yoktu. Glukoz 6 Fosfat Dehidrogenaz enzim düzeyi ile/ Pirüvat Kinaz enzim düzeyleri normal aralıkta idi. ANA/Anti DS DNA/ANCA: negatif idi. Haptoglobulin ve beta 2 mikroglobulin düzeyleri normal aralıkta idi.

Romatoloji bölümü, hastada inflamatuar bağ-doku hastalığı düşünmedi.

Periferik yaymasında : Blast izlenmedi, atipik mononükleer hücre izlenmedi, displazi izlenmedi, eritrositlerde fragmantasyon izlenmedi.

Hastanın kemik iliği aspirasyon/biyopsisinde granülositer seride displastik bulgular mevcuttu. Kemik iliği kromozom analizi ise 46,XY(20) idi.

Sık enfeksiyon geçirme kliniği olmayan hasta nötropeni ile ünitemizde takip edilmektedir.

Tartışma: Diskeratozis konjenita hastalarının kemik iliği yetmezliği gelişme ihtimali açısından da takiplerinde dikkatli olunmalıdır. Bu hastalarda, akut lösemi/MDS (myelodisplastik sendrom) hastalıklarının gelişebileceği veya eşlik edebilen diğer malignitelerin de gelişebileceği olasılığı akılda tutulmalıdır (1,2). Hastaların takiplerinde aplastik anemi veya akut lösemi gelişecek olur ise allojenik kök hücre nakli açısından da hastaların verici araştırmalarının gerektiğinde hızlı bir şekilde planlanması yapılmalıdır.

Anahtar kelimeler: Miyelodisplazi, nötropeni, diskeratozis konjenita, splenomegali

Kaynaklar

1. Alter BP, Giri N, Savage SA, Rosenberg PS. Cancer in dyskeratosis congenita. Blood. 2009 Jun 25;113(26):6549-57.
2. Alter BP, Giri N, Savage SA, Peters JA, Loud JT, Leathwood L, Carr AG, Greene MH, Rosenberg PS. Malignancies and survival patterns in the National Cancer Institute inherited bone marrow failure syndromes cohort study. Br J Haematol. 2010 Jul;150(2):179-88.

Resim 1. Diskeratozis konjenita ile takipli erişkin erkek hasta.

■ Hematolojik Malignitelerde Sitogenetik ve Moleküler Biyoloji / İmmunofenotipleme

P-06 Referans Numarası: 32

AKUT MİYELOİD LÖSEMİ VE MİYELODİSPLASTİK SENDROM TANILI HASTALARDA MEFV GEN MUTASYON SIKLIĞI VE PROGNOSTİK ÖNEMİ

Ömer Işık[1], Ahmet Mert Yanık[2], Fatma Arıkan[2], Meral Mengüç[2], Asu Fergün Yılmaz[2], Tayfur Toptaş[2], Ayşe Tülin Tuğlular[2], Işık Atagündüz[2]

[1]Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim Ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı
[2]Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Hematoloj Bilim Dalı

FMF'den sorumlu olan MEFV geni 10 exon'dan oluşur ve 16. kromozomun kısa kolunda lokalize (16p13.3) olup 781 aminoasid içeren protein pyrin'i kodlar. MEFV gen mutasyonlarının normal pyrin yapısını ve diğer proteinlerle etkileşimini bozarak apoptoziste azalmaya, inflamasyonda ve NF-kB aktivitesinde artışa yol açabileceği ileri sürülmektedir. Pyrin IL-1B inhibisyonuyla normal apoptozisi sağlar. NF-KB apoptozisin düzenlenmesini ve neoplastik dönüşümle ilişkili genleri etkileyebilir. Apoptoziste etkili genlerin AML ve MDS patofizyolojisine etkileri bilinmektedir. MEFV ekspresyonu öncelikle miyeloid lösemik hücre serisinde bildirilmiştir. Literatürde AML ve MDS'de MEFV gen mutasyon sıklığının arttığını gösteren çok az sayıda çalışma vardır ve prognostik önemi bilinmemektedir. Bu nedenle çalışmamızda AML ve MDS tanılı hasta gruplarında MEFV mutasyon sıklığı ve prognostik öneminin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Çalışmamızda 2021-2023 yılları arasında Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde takip edilen AML ve MDS tanılı toplam 80 hastanın MEFV gen mutasyon sıklığı değerlendirildi ve 186 kişiden oluşan sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldı. Aynı zamanda hastaların tanı

anındaki laboratuvar değerleri, biyopsi sonuçları, prognostik risk grupları, tedavi yanıtları, tedavi süreleri, relaps ve sağ kalım verileri değerlendirilerek. MEFV gen mutasyon varlığının hastalık seyri üzerine etkileri araştırıldı.

Çalışmaya 53'ü AML ve 27'si MDS tanılı 80 hasta alındı. MEFV mutasyon sıklığı MDS grubunda (%33,3, n=9), kontrol grubundan (%19,9, n=37) daha sık bulunmuş olsa da fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,113). M694V, V726A, M680I ve E148Q mutasyonları MDS grubunda kontrol grubundan daha sık saptandı (tümü için p>0,05). Her iki grupta da M694I ve K695R mutasyonu saptanmadı.

AML grubunda MEFV mutasyon sıklığı kontrol grubuna göre sınırda yüksek bulundu ve fark istatistiksel olarak anlamlılık göstermedi (sırasıyla; %20,8 ve %19,9, p=0,890) M694V ve V726A mutasyonları kontrol grubunda daha sık; M680I, K695R ve E148Q mutasyonları AML grubunda daha sık saptandı ancak farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.. Her iki grupta da M694I mutasyonu saptanmadı.

MDS grubunda erkek hasta oranı MEFV mutasyonu olan grupta, MEFV mutasyonu olmayan gruptan istatistiksel anlamlı daha yüksek bulundu. (sırasıyla; %66,7, n=6; %22,2 n=4; p=0,039). MEFV mutasyonlu MDS hastalarında tanı yaşı daha erken, takip süresi kısalmıştı. Mortalitenin daha erken ortaya çıktığı izlendi. Tanıda daha düşük hemoglobin ve yüksek LDH değerleri gözlendi. Transfüzyon ihtiyacı daha fazla görüldü. MEFV mutasyonu taşıyan MDS hastalarında daha yüksek oranda blast artışı görüldü ve tanı tarihinden itibaren daha kısa süre içerisinde blastik transformasyon geliştiği gözlendi ancak aradaki fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı.

AML grubunda erkeklerde MEFV mutasyonu daha sık görüldü. MEFV mutasyonu olan hastalar daha erken yaşta tanı almıştı. Hemoglobin ve trombosit değerleri tanı sırasında daha düşüktü. Mutasyonu taşıyan hastalarda birinci basamak sonrası tedavi refrakterliğinin daha sık izlendiği saptandı. AML hastalarında MEFV gen mutasyonu taşıyan hastalarda relapssız sağ kalım oranları daha düşük görüldü.

AML ve MDS tanılı hastalarda MEFV gen mutasyon sıklığında kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlılığa ulaşan bir artış saptanmamıştır. MDS'de M694V, V726A, M680I, E148Q mutasyon sıklığı; AML'de M680I, K695R, E148Q mutasyon sıklığı kontrol grubuna göre artmıştır. MDS hastalarında MEFV mutasyonu olan hastalarda hastalığın daha kötü (erken blastik dönüşüm, daha yüksek oranda blast artışı görülmesi) seyrettiği gözlenmiştir. AML tanılı hastalarda birinci basamak tedaviye refrakterlik oranlarında artış, relapssız sağ kalım oranlarında azalma görülmüştür. MDS ve AML tanılı hastalarda MEFV mutasyon sıklığının arttığını ileri süren az sayıda çalışma vardır fakat hastalık seyri üzerine etkilerini araştıran çalışma mevcut değildir. Çalışmamızda AML ve MDS hastalarında MEFV gen mutasyonu sıklığında sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı bir artış izlenmemiştir. Bu hastalıklara eşlik eden MEFV mutasyonu varlığının hastalık seyrini olumsuz etkilediği ancak istatistiksel bir anlamlılığa ulaşılamadığı saptanmıştır.

Anahtar kelimeler: Akut Miyeloid Lösemi, Miyelodisplastik Sendrom, FMF, Ailevi Akdeniz Ateşi, Pyrin, MEFV

Kaynaklar

Touitou I. The spectrum of Familial Mediterranean Fever (FMF). European journal of human genetics 2001;9:473-483.

Oktenli C, Sayan O, Celik S, Erikci AA, Tunca Y, Terekeci HM, Umur EE, Sanisoglu YS, Torun D, Tangi F, Sahan B, Nalbant S. High frequency of MEFV gene mutations in patients with miyeloid neoplasm. Int J Hematol. 2010 Jun;91(5):758-61. doi: 10.1007/s12185-010-0577-x. Epub 2010 May 1. PMID: 20437121.

Celik S, Erikci AA, Tunca Y, Sayan O, Terekeci HM, Umur EE, et al. The rate of MEFV gene mutations in hematolymphoid neoplasms. Int J Immunogenet. 2010;37:387–91.

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-07 Referans Numarası: 35

KARDİYAK TUTULUMLA BAŞVURAN MARJİNAL ZON LENFOMA OLGUSU

Özge Özsoy[1], Ali Tekbaş[2], Vahap Okan[3], Handan Haydaroğlu Şahin[4]

[1]*Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı*
[2]*Gaziantep Üniversitesi Şehir Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı*
[3]*Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı*
[4]*Gaziantep Liv Hastanesi, Hematoloji Kliniği*

Giriş: Marjinal zon lenfomaları (MZL), Non-Hodgkin Lenfomaların %7'sini oluşturan çoğunlukla yavaş seyirli heterojen malignitelerdir. Tutulum bölgesine göre mukoza ile ilişkili lenfoid dokunun ekstranodal MZL'si (Maltoma), nodal ve splenik olmak üzere üç gruba ayrılmaktadır. En sık görülen ekstranodal bölgeler arasında mide (%30), oküler adneks (%12), deri (%10), akciğer (%9) ve tükürük bezi (%7) yer almaktadır (1,2).

Ailede lenfoma öyküsü MZL için belirgin bir risk faktörüdür. Diğer risk faktörleri arasında enfeksiyöz ajanlar, Sjögren sendromu, SLE ve Hashimoto tiroiditi gibi otoimmün bozukluklardır.

Sistemik semptomlar, semptomatik splenomegali, sitopeni, ilerleyici nodal hastalık tedavi endikasyonlarıdır.

Tedavi seçenekleri arasında splenektomi, Rituksimab monoterapisi ve Rituximab-Bendamustin, R-CVP, R-Chop, Rituximab-Lenalidomid gibi kemo-immünoterapiler yer almaktadır (3-5).

Kardiyak tutulumla başvuran, acil müdahale gerektiren, kemoimmunoterapiyle tam yanıt alınan, remisyonda tedavisi devam eden ileri yaş Marjinal zon lenfoma tanılı hastamızı olgu olarak sunmaktayız.

Olgu: Bel ağrısı, sırtta ve belde ele gelen kitle şikayetiyle tarafımıza başvuran 71 yaş kadın hastadan alınan anamnezde hastanın gut dışında kronik bir hastalığı olmadığı, düzenli ilaç kullanımının olmadığı, şikayetlerine B semptomlarının eşlik etmediği öğrenildi.

Hastanın yapılan tetkiklerinde ılımlı anemisi (Hb 11.4 gr/dl), yüzeyel usgde; sağ scapula medialinde 34*19 mm ve lomber bölgede 54*24 mm düzensiz sınırlı, vaskülarite gösteren heterojen hipoekoik lezyonlar izlendi.

Lenfoproliferatif hastalık? öntanısıyla istenen Pet-ctde; sağ akciğer alt lobda 35*30 mm, sağ uyluk medialinde yaklaşık 35*29 mm hipermetabolik karakterde multiple düzensiz sınırlı yumuşak doku dansiteli nodüler/kitlesel lezyonlar başta olmak üzere, C1-C2 vertebra, sağ juguler bölgede, supraklavikuler alanda, baş-boyun, toraks-mediasten, abdomende, her iki hemithoraks plevra yapılarında, çeşitli cilt-cilt altı dokularda hafif hipermetabolik karakterde yaygın multiple lezyonlar ve belirgin splenomegali izlendi.

Scapula altındaki kitleden yapılan eksizyonel biyopsi sonucu; Matür B hücreli lenfoid neoplazi (Marjinal zon lenfoması) olarak raporlandı.

Hastaya tedavi öncesi yapılan Ekokardiyografide; sağ atriyumu tamamen dolduran 4.9*5.6 cmlik kitle izlendi.

Kardiyoloji ve kardiyovasküler cerrahi ortak konseyde hastanın hayati riskinin bulunduğu ve acil açık kalp cerrahisi yapılması gerektiğine karar verildi. Hasta ve yakınlarının operasyonu kabul etmemesi nedeniyle hastaya kemoterapi verilmesi planlanarak hasta interne edildi. Kardiyoloji tarafından düşük molekül ağırlıklı heparin ve 3 güne bir Ekokardiyografi takibi önerildi. Hastaya R-Benda ilk kürü sonrasında yapılan Ekokardiyografi takiplerinde kardiyak kitlede küçülme olduğu gözlendi. Kardiyoloji önerisiyle Asetilsalisilik asit 100 mg ve haftalık Ekokardiyografi takibine ayaktan devam etmek üzere hasta taburcu edildi. 2.kür sonrasında kitlenin tamamen kaybolduğu gözlendi ve tedavi 4 küre tamamlanarak kontrol Pet-Ct çekildi. Hastanın tam remisyonda olduğu ve normal Ekokardiyografi bulgularının olduğu gözlemlenerek tedavinin 6 küre tamamlanması planlandı.

Sonuç: İndolen lenfoma olan nodal Marjinal zon lenfoma tanılı hastada, tutulum bölgesi nedeniyle hayati risk oluşturan, kliniği nedeniyle acil tedavi gerektiren hastayı büyük cerrahi operasyondan kurtaran kemoimmunoterapiyle alınan hızlı ve tam yanıt nedeniyle olgumuzu sunulmaya değer gördük.

Anahtar kelimeler: Marjinal zon lenfoma, kemoimmunoterapi

Kaynaklar

1. Cheah CY, Seymour JF. Marginal zone lymphoma: 2023 update on diagnosis and management. Am J Hematol. 2023 Oct;98(10):1645-1657. doi: 10.1002/ajh.27058. Epub 2023 Aug 21. PMID: 37605344.

2. Alderuccio JP, Kahl BS. Current Treatments in Marginal Zone Lymphoma. Oncology (Williston Park). 2022 Apr 6;36(4):206-215. doi: 10.46883/2022.25920956. PMID: 35436062.

3.Cheah CY, Zucca E, Rossi D, Habermann TM. Marginal zone lymphoma: present status and future perspectives. Haematologica. 2022 Jan 1;107(1):35-43. doi: 10.3324/haematol.2021.278755. PMID: 34985232; PMCID: PMC8719063.

4.Sindel A, Al-Juhaishi T, Yazbeck V. Marginal Zone Lymphoma: State-of-the-Art Treatment. Curr Treat Options Oncol. 2019 Dec 5;20(12):90. doi: 10.1007/s11864-019-0687-5. PMID: 31807935.

5.Merli M, Arcaini L. Management of marginal zone lymphomas. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2022 Dec 9;2022(1):676-687. doi: 10.1182/hematology.2022000362. PMID: 36485086; PMCID: PMC9901419.

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-08 Referans Numarası: 36

ÇÖLYAK HASTALIĞI ÖYKÜSÜ BULUNAN EVRE 4 MANTLE CELL LENFOMA OLGUSU: NADİR BİR İLİŞKİNİN KLİNİK YANSIMASI

Duygu Sanay[1]

[1]Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi

Mantle Cell Lenfoma (MCL), agresif bir B-hücreli non-Hodgkin lenfomasıdır ve tüm lenfoma vakalarının yaklaşık %6-8'ini oluşturur. MCL, genellikle orta yaş ve üzeri erkeklerde görülür ve sıklıkla ileri evre hastalık ile teşhis edilir. MCL'nin patogenezi, siklin D1'in aşırı ifadesi ve buna bağlı hücre döngüsü düzenlemesindeki bozulmalarla karakterizedir. Bu bozulmalar, 11;14 translokasyonu gibi genetik anomalilerle ilişkilidir ve MCL hücrelerinin kontrolsüz proliferasyonuna yol açar. Çölyak hastalığı, gluten içeren gıdalara karşı gelişen kronik bir immün yanıttır ve bağırsak mukozasında hasara neden olur. Çölyak hastalığı ve MCL arasındaki ilişki nadiren rapor edilmiş olup, her iki durumun birlikte görülmesi, potansiyel bir immün disfonksiyon ve kronik inflamasyon bağlamında incelenmektedir. Bu bağlamda, çölyak hastalığı olan bireylerde lenfoproliferatif hastalıkların gelişim riskinin artabileceği öne sürülmüştür. Sunulan olgu, çölyak tanısı olan, yaygın asit ve plevral efüzyon ile başvuran ve kemik iliği tutulumu ile karakterize evre 4 MCL vakasıdır. Bu olgu, MCL'nin nadir görülen klinik özelliklerini ve çölyak hastalığı ile olan potansiyel ilişkisini vurgulamaktadır. Literatürde, MCL ve çölyak hastalığı arasındaki ilişkinin tam olarak anlaşılamamış olması, bu olgunun önemini daha da artırmaktadır. Bu bildiri, mevcut bilgiler ışığında, hem çölyak hastalığının hem de MCL'nin yönetiminde karşılaşılan zorlukları ve klinik karar verme sürecindeki önemli noktaları ele almayı amaçlamaktadır.

Anahtar kelimeler: mantle cell lenfoma.çölyak hastalığı

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-09 Referans Numarası: 38

FOLİKÜLER LENFOMADAN AGRESİF LENFOMAYA DÖNÜŞÜM; İKİ OLGU

Oğuzhan Yıldız[1], Atakan Tekinalp[2], Anıl Eryiğit[3], Raziye Kazandere[3], Sinan Demircioğlu[2], Mustafa Merter[2]

[1]Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji
[2]Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji
[3]Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları

Giriş: Foliküler lenfoma (FL), lenfatik sistemdeki B hücrelerinden köken alan bir non-Hodgkin lenfoma türüdür. Bu tümör yavaş büyüyen bir doğa sergiler genellikle uzun bir süre asemptomatik kalır (1). Kronik lenfositik lösemi (KLL) ve FL gibi indolen lenfomalar zamanla diffüz büyük B hücreli lenfomaya (DLBCL) transforme olabilir. Richter transformasyonu ya da Richter sendromu denilen bu dönüşüm sıklıkla kronik lenfositik lösemiden olsa da FL'nin DLBCL'ya transformasyonu yaklaşık %2-10 oranda bildirilmiştir (2). Sitogenetik özellikleri de içeren bazı risk faktörlerine bağlı olarak prognozu genellikle kötüdür (3). Bu posterde FL tanısı alan ve biri ilk sıra tedavi ile remisyon elde edilen, diğeri tedavi sırasında progrese olan DLBCL'ya tranforme olmuş 2 olguyu sunmaktayız.

Olgu-1: 52 yaşında erkek hasta, epigastrik alanda, sağ kasıkta ve sağ ekstremitede ağrı, sağ bacakta şişlik şikayetleri ile tarafımıza başvurdu. B semptomları olmayan ve fizik muayenesinde anlamlı bulgu saptanmayan hastanın bilgisayarlı tomografisinde (BT), retroperitonial alanda abdominal aortayı çevreleyen ve her iki psoas kasına invaze 9 cm yumuşak lezyon tespit edildi. Eksizyonel biyopsi sonucunda foliküler lenfoma tanısı aldı (CD79a, BCL-6, CD10, BCL-2 pozitif, CD25, CD23, SİKLİN D1, MUM-1, C-MCY negatif ve Ki67 indeksi %15–20 arasındadır). PET/BT görüntülemede bilateral servikal, prevasküler bilateral üst ve alt paratrekeal subkarinal ve bilateral parasternal bölgede büyüğü 14 mm çapında artmış bazıları artmış FGD tutulumu gösteren (SUVmax 7.22) lenf nodları izlendi. Kemik iliği biyopsisinde tutulum yoktur. Hasta evre-3 kabul edildi, bası semptomları olması nedeniyle de Rİtuksimab-Bendamustin kür protokolü başlandı. Üç kür sonrası kısmi yanıt elde edilmesi üzerine tedavi 6 küre tamamlandı. Tedavi tamamlanmasından sonra çekilen PET/BT'de bilateral inguinal alanda yeni gelişen LAP'lar tespit edildi. Eksizyonal biyopsi ile MYC, BCL-2 ve BCL-6 genleri için polizomi amplifikasyon ile uyumlu patern gözlenen, germinal merkez kökenli DLBCL tanısı konuldu. Hastaya DA-R-EPOCH tedavisi başlandı. Üç kür tedavi sonrası tam yanıt edilen hastanın tedavisi halen devam etmektedir.

Olgu-2: 53 yaş kadın hasta gece terlemesi, ateş, kilo kaybı ve sağ servikal bölgede şişlik şikayetleri ile tarafımıza başvurdu. Fizik muayene, servikal USG ve MR görüntülemeri ile bilateral supraklavikular, bilateral servikal, bilateral submandibular ve submental en büyüğü 20x16 mm çaplı çok sayıda lenf nodu tespit edildi. Servikal gölgeden yapılan eksizyonel biyopsi ile FL tanısı konuldu (CD20, Bcl-2, Bcl-6, CD10, CD5, CD3, CD43, CD23 pozitif, Cyclin-D1 negatif). PET/BT'de diğer bölgelere ek olarak 20x22 mm çaplarda paraaortik, çölyak ve iliak lenf nodları izlendi. Kemik iliği biyopsisinde de tutulum tespit edildi. Evre 4 kabul edilen hastaya, semptomatik olması nedeniyle rituksimab-bendamustin tedavisi başlandı. Üç kür sonrası kısmen semptomları gerileyen hastanın interim PET/BT'sinde lenf nodlarının gerilemediği, sol iliak alanda yeni bir lenf nodu geliştiği görüldü. Lenf nodlarının eksiyonal ya da tru-cut örneklemeye uygun olmaması ve PET/BT'de kemik iliği aktivasyonu görülmesi üzerine yeniden kemik iliği biyopsisi yapıldı. Biyopsi germinal merkez ile uyumlu DLBCL olarak raporlandı. Hastaya DA-R-EPOCH protokolü başlandı. Hasta henüz iki kür tedavi almış olmakla birlikte halen tedavisi devam etmektedir.

Tartışma: KLL'de, Richter transformasyon gelişim risk faktörleri (LDH yüksekliği, ekstranodal tutulum, progresif lenfadenopati, monoklonal gammopati varlığı ve semptomatik hastalık) tanımlanmaya çalışmışsa da FL'den DLBCL dönüşüm riskini öngören herhangi bir klinik veri mevcut değildir (4). Her iki olguda yaygın tutulum olması, ilk olguda tedaviden hemen sonra ikinci olguda tedavi altında yeni lenf nodları gelişmesi, transformasyon açısından risk olarak değerlendirilebilir. FL'den DLBCL'ya dönüşüme ait olgu düzeyinde yayınlar mevcuttur. Genel olarak tedavi seçenekleri ve kök hücre nakli, Bruton Kinaz inhibitörleri ya da venetoklaks gibi yeni ajanlarla ilgili veriler KLL'den transforme olan hastalardan elde edilmiştir. Yine bu hasta grubunda yoğun kombinasyon kemoterapisi ilgili retrospektif veriler mevcuttur. Olgularımızda, merkez deneyimi ve literatür bilgisi ışığında tercih ettiğimiz doz modifiye R-EPOCH önerilen bir tedavi protokolü olup toplam yanıt oranı %40 ve medyan progresyonsuz sağ kalım 3,6 ay olarak raporlanmıştır (5). Olgu sayıları arttıkça tedavi planının sitogenetik özellikler, hasta performansı, hastalık yükü, kök hücre nakline uygunluk durumu ve ulaşılabilirlik dikkate alınarak yapılacağı kanısındayız.

Anahtar kelimeler: Foliküler lenfoma, transformasyon, diffüz büyük B hücreli lenfoma

Kaynaklar

1. Singh R, Shaik S, Negi B, Rajguru J, Patil P, Parihar A, et al. Non-Hodgkin's lymphoma: A review. J Fam Med Prim Care. 2020;9(4):1834.
2. Tsimberidou AM, O'Brien S, Kantarjian HM, Koller C, Hagemeister FB, Fayad L, et al. Hodgkin transformation of chronic lymphocytic leukemia: The M. D. Anderson Cancer Center experience. Cancer. 2006;107(6):1294–302.
3. Davies AJ, Rosenwald A, Wright G, Lee A, Last KW, Weisenburger DD, et al. Transformation of follicular lymphoma to diffuse large B-cell lymphoma proceeds by distinct oncogenic mechanisms. Br J Haematol. 2007;136(2):286–93.
4. Robertson LE, Pugh W, O'Brien S, Kantarjian H, Hirsch-Ginsberg C, Cork A, et al. Richter's syndrome: A report on 39 patients. J Clin Oncol. 199311(10):1985–9.
5. Rogers KA, Huang Y, Ruppert AS, Salem G, Stephens DM, Heerema NA, et al. A single-institution retrospective cohort study of first-line R-EPOCH chemoimmunotherapy for Richter syndrome demonstrating complex chronic lymphocytic leukaemia karyotype as an adverse prognostic factor. Br J Haematol. 2018;180(2):259–66.

■ Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

P-10 Referans Numarası: 41

PRİMER MİYELOFİBROZİS'TE ALLOJENEİK KÖK HÜCRE NAKLİ TEK MERKEZ DENEYİMİ

Zeynep Arzu Yeğin[1], Zübeyde Nur Özkurt[1], Emine Merve Savaş[1], Şeyma Yıldız [1], Münevver İrem Kök[1], Münci Yağcı[1]

[1]Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı

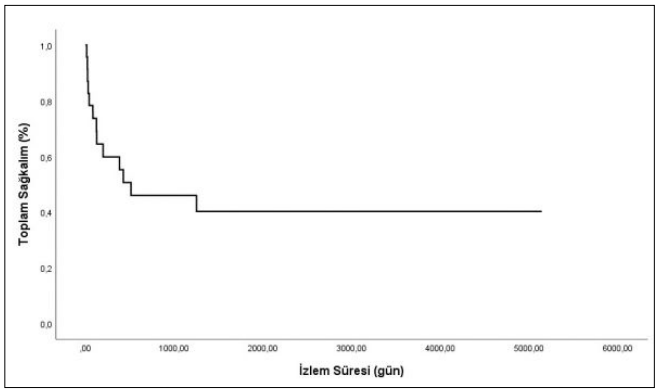
Allojeneik kök hücre nakli (AKHN), yüksek riskli primer miyelofibrozis'te (PMF) şifa sağlayan tek tedavi yaklaşımı olarak yerini korumaktadır. Bununla birlikte, gelişen risk değerlendirme yöntemleri ve destek tedavi yaklaşımlarına rağmen, hala yüksek morbidite ve mortalite riski taşımaktadır (1-4). Bu geriye dönük çalışmada, AKHN yapılan toplam 23 MF (15 hasta PMF, 6 hasta postpolistemik MF, 2 hasta postET MF) hastası [yaş: 55 (18-67) yıl; E/K: 12/11] incelendi. Hastaların 6'sı (%28.6) yüksek riskli,

14'ü (%66.6) orta-2 ve 1'i (%4.8) orta-1 riskli olarak değerlendirildi. Nakil öncesi 18 hastada (%78.3) kararlı hastalık, 5 hastada (%21.7) kısmi yanıt sağlandı. Allojeneik vericilerin 14'ü HLA 10/10 uyumlu kardeş (%60.9), 4'ü 10/10 uyumlu akraba dışı (%17.4), 1'i 9/10 uyumlu akraba dışı (%4.3) ve 4'ü haploidentik idi (%17.4). Hastaların %95.7'sine azaltılmış yoğunlukta hazırlama rejimi uygulandı. Graft versus host hastalığı (GvHH) profilaksisi olarak 5 hastada siklosporin-metotreksat (%21.7), 18 hastada (%78.3) siklosporin-mikofenolat mofetil kullanıldı. Posttransplant siklofosfamid 5 hastaya (%21.7), ATG 4 hastaya (%17.4) uygulandı. Hasta ve nakil özellikleri Tablo 1'de detaylandırılmıştır. Ortanca 426 (14-5140) günlük izlem süresince, akut GvHH 7 hastada (%30.4), kronik GvHH 6 hastada (%26.1) gözlendi. Üç hastada (%30.4) primer graft yetmezliği gelişti. Toplam 4 hastada (%17.4) nakil sonrası Ruksolitinib kullanıldı. Değerlendirilebilen 16 hastanın 12'si (%75) tam yanıt, 4'ü (%25) kararlı hastalık olarak değerlendirildi. Moleküler yanıt 10 hastada elde edildi. Altı hastada (%26.1) relaps gelişti. Ortanca 426 (14-5140) günlük izlem süresi sonunda toplam sağkalım olasılığı %40.3 olarak hesaplandı (Şekil 1). 100 günlük transplant ilişkili mortalite %26.3 olarak belirlendi. Tek değişkenli analizde, sağkalım üzerine etkili faktörler; primer graft yetmezliği (p=0.03) ve nakil sonrası sağlanan en iyi yanıt (p=0.003) iken, ilk 100 günlük mortalite üzerine etkili olan faktörler; EBMT risk durumu (p=0.05), uygulanan GvHH profilaksisi (p=0.034), sinüzoidal obstrüksiyon sendromu gelişimi (p=0.029), diyaliz gereksinimi (p=0.01) ve primer graft yetmezliğiydi (p=0.03). Relaps gelişimi üzerine anlamlı etkili olan tek faktörün nakil öncesi ECOG performans durumu olduğu görüldü (p=0.023). Çok değişkenli analizlerde istatistiksel anlamlılık gözlenmedi. Bu durumun sınırlı hasta sayısı ile ilişkili olabileceği düşünüldü. Çalışmamızdaki yüksek transplant ilişkili mortalite ve primer graft yetmezliği oranları, hasta grubunun görece yüksek risk özellikleri taşıması, nakil öncesi hastalık durumu ve splenomegali ile ilişkilendirilebilir. Bu hasta grubunda AKHN'nin hastalık ilerlemeden erken dönemde yapılması ve splenomegalinin etkin tedavisi önem taşımaktadır. Nakil sürecinde verici seçimi, uygulanan hazırlama rejimi ve GvHH profilaksisi de nakil başarısını etkileyen faktörler arasındadır. Moleküler kalıntı hastalık izlemi ve idame tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesi nakil sonrası hastalığın kontrolü için önemlidir **(3,4).** Bu çalışmada elde edilen sonuçların daha geniş hasta serilerinde yapılan ileriye dönük çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: Primer miyelofibrozis, allojeneik kök hücre nakli, prognoz

Kaynaklar

1. Harrison CN, Kiladjian JJ, Koschmieder S et al. Myelofibrosis: Current unmet needs, emerging treatments, and future perspectives. Cancer 2024;130(12):2091-2097. doi: 10.1002/cncr.35244.
2. Polverelli N, Bonneville EF, de Wreede LC et al. Impact of comorbidities and body mass index on the outcomes of allogeneic hematopoietic cell transplantation in myelofibrosis: A study on behalf of the Chronic Malignancies Working Party of EBMT. Am J Hematol 2024;99(5):993-996. doi: 10.1002/ajh.27262.
3. Kröger N, Bacigalupo A, Barbui T et al. Indication and management of allogeneic haematopoietic stem-cell transplantation in myelofibrosis: updated recommendations by the EBMT/ELN International Working Group. Lancet Haematol 2024;11(1):e62-e74. doi: 10.1016/S2352-3026(23)00305-8.
4. Polverelli N, Farina M, D'Adda M et al. How we manage myelofibrosis candidates for allogeneic stem cell transplantation. Cells 2022;11(3):553. doi: 10.3390/cells11030553.



Şekil 1. Ortanca 426 (14-5140) günlük izlem süresi sonunda toplam sağkalım olasılığı %40.3 olarak değerlendirildi

Tablo 1. Hasta ve Nakil Özellikleri

Hasta yaşı (yıl) [ortanca(aralık)]	55 (18-67)
Verici yaşı (yıl) [ortanca(aralık)]	45 (21-58)
Cinsiyet (erkek/kadın)	12/11
Tanı [n(%)]: Primer miyelofibrozis / PostPV miyelofibrozis / PostET miyelofibrozis	15 (65.2) / 6 (26.1) / 2 (8.7)
Risk durumu (n=21) (DIPPS plus) [n(%)]: Orta-1 / Orta-2 / Yüksek	1 (4.8) / 14 (66.6) / 6 (28.6)
Nakil öncesi JAK2 mutasyon durumu (n=20) [n(%)]: Pozitif / Negatif	13 (65) / 7 (35)
Nakil öncesi CALR mutasyon durumu (n=11) [n(%)]: Pozitif / Negatif	2 (18.2) / 9 (81.8)
Splenomegali [n(%)]	17 (73.9)
Splenomegali (cm) [ortanca(aralık)]	18 (12.5-30)
Splenektomi [n(%)]	1 (5.9)
Nakil öncesi Ruksolitinib kullanımı [n(%)]	12 (52.2)
ECOG performans durumu [n(%)]: 0-1 / ≥2	19 (82.6) / 4 (17.4)
HCT-CI (komorbidite indeksi) (n=22) [n(%)]: Düşük (0) / Orta (1-2) / Yüksek (≥3)	9 (40.9) / 8 (36.4) / 5 (22.7)
EBMT skoru (n=20) [n(%)]: Düşük (0-3) / Orta (4) / Yüksek (>4)	9 (45) / 8 (40) / 3 (15)
Tanı-transplant arası süre (gün) [ortanca(aralık)]	374 (87-4754)
Nakil öncesi hastalık durumu [n(%)]: Kısmi yanıt / Kararlı hastalık	5 (21.7) / 18 (78.3)
Verici tipi [n(%)]: HLA 10/10 uyumlu kardeş / HLA 10/10 uyumlu akraba dışı / HLA 9/10 uyumlu akraba dışı / Haploidentik	14 (60.9) / 4 (17.4) / 1 (4.3) / 4 (17.4)
Hazırlama rejimi [n(%)]: Azaltılmış yoğunlukta/miyeloablatif olmayan (FluMel-FluCyBu-TBIFluCy) / Miyeloablatif (CyBu)	22 (95.7) <18 (78.3) / 1 (4.3) / 3 (13.1)> / 1 (4.3)
Graft versus host hastalığı (GvHH) profilaksisi [n(%)]: CSA-MTX / CSA-MMF	5 (21.7) / 18 (78.3)
Posttransplant Siklofosfamid [n(%)]	5 (21.7)
ATG [n(%)]	4 (17.4)
Ortanca ürün CD34+ hücre sayısı [ortanca(aralık)]	5 (3.3-5.5)
Mezenkimal kök hücre profilaksisi [n(%)]	4 (17.4)
Nötrofil engrafmanı (gün) [ortanca(aralık)]	14 (11-26)
Platelet engrafmanı (gün) [ortanca(aralık)]	18 (13-62)
Akut GvHH [n(%)]	7 (30.4)
Kronik GvHH [n(%)]	6 (26.1)
Sitomegalovirüs reaktivasyonu [n(%)]	13 (56.5)
BKV ilişkili hemorajik sistit [n(%)]	3 (13)
Sinuzoidal obstrüksiyon sendromu [n(%)]	7 (30.4)
Engrafman sendromu [n(%)]	1 (4.3)
Febril nötropeni [n(%)]	20 (87)
Diyaliz gereksinimi [n(%)]	7 (30.4)
Primer graft yetmezliği [n(%)]	3 (13)
Nakil sonrası JAK2 mutasyon durumu (n=10) [n(%)]: Pozitif / Negatif	1 (10) / 9 (90)
Nakil sonrası Ruksolitinib kullanımı [n(%)]	4 (17.4)
Nakil sonrası sağlanan en iyi yanıt (n=16) [n(%)]: Tam yanıt / Kararlı hastalık	12 (75) / 4 (25)
Relaps [n(%)]	6 (26.1)
İzlem süresi (gün) [ortanca(aralık)]	426 (14-5140)

Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-11 Referans Numarası: 57

FOLİKÜLER LENFOMA VE HODGKİN LENFOMA, İKİ HEMATOLOJİK KANSER BİRLİKTELİĞİ-OLGU SUNUMU

Ferda Can[1], Aliye Serpil Sarıfakıoğulları[1], Özge Soyer Kösemehmetoğlu[1], Sema Akıncı[1], Şule Mine Bakanay Öztürk[1], Tekin Güney[1], İmdat Dilek[1]

[1]Ankara Bilkent Şehir Hastanesi

Giriş: Farklı hematolojik kanserler hastalık veya tedavi seyrinde nadir de olsa birlikte görülebilmektedir. Literatürde vaka ve vaka serileri şeklinde foliküler lenfoma (FL) ve Hodgkin lenfoma (HL) birlikteliği ve nadir de olsa FL dönüşüm HL bildirilmiştir (1,2). Olguda, FL tanısıyla tedavi verilip sonrasında HL tanısı konulmuş vaka sunulmuştur.

Olgu Sunumu: Yirmi beş yaşında kadın hasta sol kolda dirsek üstünde şişlik nedeniyle yapılan biyopsi sonucu grade 3 foliküler lenfoma gelmesi üzerine tarafımıza yönlendirilmişti. Bilinen bir hatsalığı ve kullandığı ilacı olmayan hastanın fizik incelemede sol kol dirsek bölgesinde yaklaşık 7x5 cm boyutunda kızarık, akıntılı epitroklear, her iki boyun ve kasık bölgesinde en büyüğü 3 cm, her iki koltuk altında en büyüğü 5 cm çok sayıda büyümüş lenf bezleri mevcuttu. Hastanın dış merkezde bakılmış patoloji sonucu merkezimizde de grade 3 foliküler lenfoma olarak doğrulandı. Karaciğer tutulumu da mevcut olan hastaya evre IV hastalık tanısıyla rituksimab, siklofosfamid, adriamisin, vinkristin, prednizolon tedavisi verildi. 6 kür tedavi sonrasında metabolik tam yanıt izlenen izlenen hastanın tedavi bitiminden 4 ay sonra tanı alanı olan sol epitroklear lenfbezi bölgesinde ilerleyici şişlik nedeniyle yapılan biyopsi sonucu klasik HL ile uyumlu geldi. Tanı ve nüks patoloji preparatları farklı patologlar tarafından incelendi ve iki lenfoma tanısı doğrulandı. İki kür adriamisin, bleomisin, dekarbazin ve vinblasyin tedavisi sonrasında kısmı yanıt tespit edildi. Üçüncü kür sonrasında ilerleyici hastalık tespit edilen hastanın biyopsisi tekrar edildi. Biyopsi sonucu HL ile uyumlu geldi. İfosfamid, karboplatin, etoposid (ICE) tedavisi verildi. İki kür Ice tedavisi sonrası kısmi yanıt elde edilen hastadan otolog kök hücre nakli için kök hücre toplaması yapıldı. Nakil öncesi yapılan görüntülemede ilerleyici hastalık tespit edilen hastaya brentuksimab, bendamustin tedavisi verildi. İki kür sonrası kısmi yanıt elde edildi. Üçüncü kür sonrası otolog kök hücre nakli yapıldı.

Sonuç: Birliktelik gösteren veya FL dönüşümü sıklıkla Hodgkin dışı lenfomalar arasında tespit edilmektedir. FL ve HL tespit edilen vakamızda FL komponenti tedaviye yanıt verse de nüksde tespit edilen HL oldukça dirençli bir seyir göstermiş olup otolog kök hücre nakil tedavisine giden hastamızda tedavi yanıtı takip edilmektedir. Farklı lenfoma tiplerinin birlikteliğinin nadir de olsa olabileceği akılda tutulmalı patolojik değerlendirmeler zamanında ve en uygun şekilde yapılmalıdır.

Anahtar kelimeler: Foliküler lenfoma; hodgkin lenfoma; kompozit lenfoma; transformasyon

Kaynaklar

1. Ishida T, Sato M, Kamoda Y, Hirao M, Iizuka H, Kida M, Hashimoto H, Miura S, Morikawa T, Usuki K. [Transformation of follicular lymphoma to classical Hodgkin lymphoma during observation]. Rinsho Ketsueki. 2022;63(6):544-549. Japanese. doi: 10.11406/rinketsu.63.544.
2. Huang Y, Hu S, Larson DP, Shi M, He R, Dave BJ, Greiner TC, Fu K, McPhail ED, Ketterling RP, Medeiros LJ, Yuan J. Composite Classic Hodgkin Lymphoma and Follicular Lymphoma: A Clinicopathologic Study of 22 Cases With Review of 27 Additional Cases in the Literature. Am J Surg Pathol. 2022 Jun 1;46(6):793-800. doi: 10.1097/PAS.0000000000001828. Epub 2022 Jan 24. PMID: 35067515.

Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar

P-12 Referans Numarası: 60

ROSAİ DORFMAN HASTALIĞI, HEMATOLOJİK NADİRLERDEN BİR VAKA SUNUMU

Ferda Can[1], Aliye Serpil Sarıfakıoğulları[1], Özge Soyer Kösemehmetoğlu[1], Tekin Güney[1], Sema Akıncı[1], Şule Mine Bakanay Öztürk[1], İmdat Dilek[1]

[1]Ankara Bilkent Şehir Hastanesi

Giriş: Rosai-Dorfman Hastalığı (RDH); çoğunlukla kendini sınırlayıcı, kendiliğinden iyileşmenin sıklıkla izlendiği, lenf bezi büyüklüğü, kan sayımında değişiklikler ve yapısal bulgular ile kendisinin gösteren Langerhans dışı nadir bir histiyositozdur (1,2,3). Klinik seyri başta lenfoproliferatif bozukluklar olmak üzere birçok dahiliye hastalık ile karışabilmektedir. Ayırıcı tanının iyi yapılması ve doğru bir histopatolojik değerlendirme hastalık için önem arz etmektedir.

Olgu: Otuz altı yaşında kadın hasta tarafımıza anemi ve lenfadenomegali nedeniyle yönlendirilmişti. Bilinen bir sistemik hastalığı olmayan hastanın kilo kaybı ve ele gelen beze şikayeti mevcuttu. Fizik incelemede boyun, koltuk altı ve kasık bölgesinde en büyük boyutu yaklaşık 2-2.5 cm olan çok sayıda lenf bezi büyüklüğü mevcuttu. Hastanın laboratuvar testlerinde normokrom, normositer anemisi ile sedimentasyon ve C-reaktif protein yüksekliği vardı. Hastanın enfeksiyon açısından sorgusu veya fizik incelemesinde enfeksiyon odağı yoktu. Enfeksiyon hastalıkları tarafından istene testlerde patoloji saptanmadı. Koltuk altı lenfadenomegaliden yapılan trucut biyopsi sonucu tanısal olmayan hastanın ekzisyonel biyopsi sonucu sinüs histiyositoz reaksiyonu- Rosai Dorfman ile uyumlu geldi. Kemik iliği biyopsisinde tutulum izlenmedi. Lenfadenomegalisi küçülen kilo kaybı duran hasta takibe alındı.

Sonuç: RDH oldukça nadir, tanı sürecinde uzama olan bir hematolojik hastalık olup kendiliğinden iyileşmeler ile takip edilebilen bir durumdur.

Anahtar kelimeler: Rosai Dorfman; lenfoproliferatif; lenfadenopati

Kaynaklar

1. Werneck Rodrigues DO, Wolp Diniz R, Dentz LC, Costa MA, Lopes RH, Suassuna LF, Cintra JRD, Domenge C. Case Study: Rosai-Dorfman Disease and Its Multifaceted Aspects. J Blood Med. 2024 Mar 11;15:123-128. doi: 10.2147/JBM.S436720. PMID: 38495774; PMCID: PMC10941986.
2. Lasheras-Pérez MA, Martín-Torregrosa D, Unamuno-Bustos B. Rosai-Dorfman disease. Med Clin (Barc). 2024 May 17;162(9):e26. English, Spanish. doi: 10.1016/j.medcli.2023.09.029. Epub 2023 Dec 26. PMID: 38151371.
3. McClain K, Dimitrion P. Mixed histiocytic disorders: Nature versus nurture? Br J Haematol. 2024 Jul;205(1):20-21. doi: 10.1111/bjh.19511. Epub 2024 May 19. PMID: 38763166.

Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-13 Referans Numarası: 63

HİPERVİSKOZİTENİN AKSİNE HAYATI TEHDİT EDEN EDİNSEL KOAGÜLOPATİ VAKASI: LENFOPLAZMASİTİK LENFOMA

Mihriban Yıldırım[1], Neslihan Mandacı Şanlı[1], Özge Boyraz[1], Ali Ünal[1]

[1]Erciyes Üniversitesi

Giriş: Waldenstrom makroglobulinemisi (WM), lenfoplazmasitik lenfomanın bir varyantı olan, kanda yüksek düzeyde monoklonal immünoglobulin M (IgM) proteini ile karakterize, nadir görülen ve yavaş ilerleyen bir hastalıktır [1]. Klinik özellikler arasında anemi, trombositopeni, hepatosplenomegali, lenfadenopati ve nadiren hiperviskozite sendromu bulunur. Kemik iliğinde %10'dan fazla IgM monoklonal proteini salgılayan lenfoplazmasitik hücrelerin varlığı tanıyı doğrular [2]. Dolaşımdaki IgM'nin sonuçları, görme bulanıklığı, baş ağrısı ve nadiren inme ve komayı içeren, çoğunlukla nörolojik olan hiperviskozite semptomları olarak ortaya çıkar [3]. Burada, koagülasyon parametrelerinde uzama tespit ettiğimiz, kanama ile başvuran, WM tanısı koyduğumuz vakayı literatüre katkı amaçlı sunmayı amaçlıyoruz.

OLGU RAPORU: Dış merkezde yaklaşık 6 aydır kanama parametrelerinde bozuklup olup araştırılan ancak tanı konulamayan 62 yaş kadin hasta acil servise siyah dışkılama şikayetiyle basvuruyor. Yaklaşık 4-5 aydır kilo kaybı ve karın ağrısı şikayeti olan hastanın bilinen anjiyoödem öyküsü mevcut. Muayenesinde hepatosplenomegali ve sol üst kadranda hassasiyet dışında özellik yoktu.

Hemogramda Beyaz Küre Sayımı 3.2x10'3/uL (4,8-10,7),Hemoglobin 10.3 gr/dl (12-16),Platelet 198x10'3/ul(130-400),nötrofil 1.74x10'3/uL (2.2-4.8),lenfosit 0.48 x10'3/uL (1.3-2.9) idi. Diğer kan tetkiklerinde PT(Protrombin Zamanı) 55.7 sn (10-14), INR 5.8 (0,8-1,2), aPTT (Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı) 97.5 sn (25-36), Faktör V < %5.8 (50-120), Faktör X <%5.5 (50- 120), Faktör IX %30.6 (50-120), Faktör VIII <%0.4 (50-150), koagülasyon faktör inhibitörleri (F8,F9 harici inh) pozitif saptandı. Karışım testinde faktör düzeylerinde düzelme olmadı. Otoimmün markerlar negatif, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri normal olarak saptandı. Hastanın periferik kan flow sitometrisinde lenfoid serinin %38'i oranında CD5/CD19-, FMC7+ karakterli KAPPA monoklonalitesine sahip B hücre grubu saptandı.

Batın ultrasonda karaciğer boyutu yaklaşık 19,5 cm, dalak boyutu yaklaşık 20 cm olarak görüntülendi. Yapılan PET görüntülemesinde; dalak parankiminde SUV max: 8.4 olan tutulum saptandı.

Hastanın kappa 492 mg/L (6-22), lambda 128 mg/L (8-27), IgM 1318 mg/dL yaklaşık 5 kat yüksek (40-230), serbest kappa/lambda oranı 3.8 olarak geldi.

Kemik iliği aspirasyon yaymasında lenfoplazmasiter hücre artışı izlendi. İmmünhistokimyada CD38, C138, KAPPA ve LAMBDA ile hafif artmış politipik plazma hücreleri olan bulgular LPL açısından anlamlı olarak geldi.

Kanda yüksek IgM proteini,hepatosplenomegali,anemi,koagülasyon testlerinde bozukluk ve kemik iliğinde lenfoplazmasitik hücre infiltrasyonu olan hastamıza lenfoplazmasitik lenfoma (LPL) tanısı konuldu.Hastaya 375 mg/m^2'den 3 doz ritüksimab ve 1 kür CVP (Vinkristin, Siklofosfamid,

Prednizon) kemoterapisi verildi. Sonrasında bakılan IgM 35 mg/dL, aPTT 21.7 sn ve PT 14.2 sn olarak geldi. Koagülasyon faktör inhibitörleri saptanmadı. R-CVP ile tedaviye devam edilmesi planlandı.

Tartışma-Sonuç: Lenfoplazmasitik lenfoma, plazmasitoid lenfositler ve plazma hücrelerinden oluşan, genellikle kemik iliği ve bazen lenf düğümleri ve dalağı tutan, plazmasitik farklılaşmaya sahip olabilen diğer küçük B hücreli lenfoid neoplazmların hiçbirinin kriterlerini karşılamayan bir neoplazm olarak tanımlanmaktadır. İnsidansı yılda 100.000 kişide 0,38 olan, çok nadir görülen bir hastalıktır [4]. Etiyoloji belirsizdir ve vakamızda da spesifik bir çevresel veya mesleki maruziyet yoktu.

WM'yi morfolojik olarak teşhis etmek genellikle zordur çünkü kemik iliğindeki lenfoplazmasitoid hücreler olgun lenfositlere veya plazma hücrelerine benzeyebilir. İmmünofenotipik olarak, LPL hücreleri genellikle CD19, CD20 ve kappa hafif zincirini eksprese ederler. Ek olarak, CD38 ve/veya CD138 plazma hücrelerini tanımlamak için kullanılabilir. Kemik iliğinin ve lenf düğümleri, dalak ve karaciğer gibi ekstramedüller bölgelerin malign B hücreleri tarafından infiltrasyonu ve yüksek IgM seviyeleri pansitopeni, organomegali ve hiperviskozite ile ilişkili semptomlara katkıda bulunur.

Rituximab bazlı tedavi, WM'li hastaların çoğu için tercih edilen başlangıç tedavisi olabilir. Hızlı hastalık kontrolü gerektiğinde, siklofosfamid bazlı tedavinin kullanılması uygun bir seçim olabilir.

Sonuç olarak; koagülasyon testlerinde bozukluk, faktör inhibitör pozitifliği saptanan bu ilginç vakada anemi ve hepatosplenomegali dışında WM'nin yaygın klinik özellikleri görülmemiştir. Hiperviskozite sendromu ile başvuran LPL vakalarının aksine bizim vakamız, koagülasyon parametrelerinde bozukluk neticesinde kanamayla başvurmuştur. LPL'nin böyle bir klinik tabloyla prezente olabileceği, klinisyenlerin aklında tutması gereken bir durumdur.

Anahtar kelimeler: Waldenstrom makroglobulinemi, Lenfoplazmasitik lenfoma

Kaynaklar

1. Costa PZ, Chorão P, Póvoa A, Vieira P, Cabrera H, Mendes O, et al. Waldenström macroglobulinemia and cerebral venous thrombosis: From diagnosis to complication. Case Rep Med 2019;2019:3. Article ID 9581605. doi:10.1155/2019/9581605.
2. Arjunan A, Rai H. Central nervous system involvement by Waldenstrom macroglobulinemia: A case report of the Bing-Neel syndrome. Case Rep Hematol 2019;2019: 3. Article ID 4075960. doi: 10.1155/2019/4075960
3. Sethi B, Butola KS, Kumar Y. A diagnostic dilemma: Waldenström's macroglobulinemia/plasma cell leukemia. Case Rep Pathol 2012;2012:271407.
4. Wang H, Chen Y, Li F, Delasalle K, Wang J, Alexanian R, et al. Temporal and geographic variations of Waldenstrom macroglobulinemia incidence: A large population based study. Cancer 2012;118:3793-800.

Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları

P-14 Referans Numarası: 65

ANTİKOAGÜLAN KULLANIMLARI SONRASI ANAFİLAKTOİD ŞOK GEÇİREN HASTADA RİVAROKSABAN DESENSİTİZASYONU: OLGU SUNUMU

Damla Çağla Patır[1], Nigar Abdullayeva[1], Züleyha Galata[2], Ümitcan Ateş[2], Kutay Kırdök[2], Tuğba Mermer[3], Şükriye Miray Bozgül[4], Reyhan Gümüşburun[2], Elif Ertuna[5], Devrim Bozkurt[4], Aytül Zerrin Sin[2], Mahmut Töbü[1]

[1]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı
[2]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Allerji Ve İmmünoloji Bilim Dalı
[3]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı
[4]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Yoğun Bakım Bilim Dalı
[5]Ege Üniversitesi Eczacılık Fakültesi

Giriş: Antikoagülasyonda son yirmi yılda tromboembolik hastalığın önlenmesi ve yönetimi için daha fazla sayıda ajan; heparinler ve K vitamini antagonistlerine ek olarak, trombin ve faktör Xa'yı doğrudan hedef alan antikoagülanlar geliştirilmiştir. Rivaroksaban, 5 ila 9 saatlik yarı ömre sahip oral direkt faktör Xa inhibitörüdür. Rivaroksaban, venöz tromboembolik hastalığın önlenmesi ve tedavisinde, atriyal fibrilasyonlu hastalarda inme önlenmesinde ve iskemik kalp hastalığında kullanılmaktadır. (1) Burada çoklu tromboz öyküsü olan ve antikoagülanlara karşı anafilaktoid reaksiyon geliştiren bir olgunun, rivaroksaban desensitizasyonu sonrası allerjik reaksiyon gelişmeden profilaksisine devam edebildiği bir deneyim sunulmuştur.

Olgu: Kırk iki yaşında kadın hasta hematoloji polikliniğine kullanmış olduğu fondaparinuxun temin sorunu sebebi ile başka bir antikoagülan ilacın reçete edilmesi için başvurdu. Tıbbı özgeçmişi incelendiğinde hastanın 10 yıl önce her iki üst ekstremite ve alt ekstremitede tromboz öyküsünün olduğu öğrenildi. Faktör v leiden heterozigot mutasyonu ve mthfr heterozigot mutasyonu mevcut olan hastanın ailesinde tromboz öyküsü de olan bireyler olup bu sebeple ömür boyu antikoagülan tedavi planı mevcuttu. Hastanın enoksaparin sodyum, varfarin, tinzaparin sodyum, rivaroksaban kullanımı sonrasında tıbbi kayıtlarından anafilaktik şok geçirdiği görüldü. Bu sebeple fondaparinux ile mevcut antikoagülan tedavisine sorunsuz bir şekilde devam etmekteymiş. Temin sorunu olan hasta için polikliniğimizden yeni nesil oral antikoagülan ilaçlardan apixaban reçete edildi. Allerji ve immunoloji bölümü ile görüşüldü. Hasta gözetim altında ilacı kullandı. Kullandıktan 30 dakika sonra hastada anafilaktik şok gelişti. Hastaya adrenalin ile müdahale edildi. Antikoagülan tedavisi zaruri olan hasta için allerji ve immunoloji tarafından rivaroksaban desensitizasyonu önerildi. Hasta dahiliye yoğun bakım ünitesine yatırıldı. 1 günlük desensitizasyon protokolü sonrası 20 mg rivaroksaban ile hastanın tedavisine devam edildi. Poliklinik kontrollerinde allerjik herhangi bir sorun olmadığı görüldü.

Tartışma: Desensitizasyon, ilaç aşırı duyarlılığının immünolojik sonuçlarını değiştiren ve geçici toleransla sonuçlanan, ilaç aşırı duyarlılığı reaksiyonu olan hastanın güvenli bir şekilde kesintisiz ilaç tedavisi almasını sağlayan bir işlemdir. İlaç kesildiğinde veya tedaviye ara verildiğinde, hastanın ilaca karşı aşırı duyarlılığı geri dönebilmektedir. IgE aracılı reaksiyonlar için desensitizasyon, mast hücrelerinin ve bazofillerin söz konusu spesifik ilaca karşı geçici toleransıyla sonuçlanır. Duyarsızlaştırma sırasında mast hücresi aktivasyonu ve inflamatuar mediatör salınımı inhibe edilir. Ek olarak, IgE aracılı reaksiyonları olan hastaların çoğunda duyarsızlaştırmadan sonra cilt hassasiyetinde azalma gözlemlenir ve bazı vakalarda protokolün sonunda cilt testi negatif olabilmektedir.(2,3) Bizim vakamızda erken tip grade 3 ilaç allerjisi mevcuttu. Yeni nesil oral antikoagülan ilaçlar ile ilgili desensitizasyon vakaları literatürde nerdeyse hiç yoktur. Tarafımızca yapılan rivaroksaban desensitizasyonu bu tarz vakalarda denenebilecek bir yöntem olarak akılda tutulabilir.

Anahtar kelimeler: Faktör V Leiden Mutasyonu, Yeni Nesil Oral Antikoagülan, İlaç desensitizasyonu

Kaynaklar

1. Author:Lawrence LK Leung, MD,Section Editor:Pier Mannuccio Mannucci, MD Deputy Editor:Jennifer S Tirnauer, MD, Direct oral anticoagulants (DOACs) and parenteral direct-acting anticoagulants: Dosing and adverse effects. Uptodate 2024
2. Yang BC, Castells MC. Utilizing Biologics in Drug Desensitization. Curr Allergy Asthma Rep 2023; 23:1.
3. Castells M. Drug Hypersensitivity and Anaphylaxis in Cancer and Chronic Inflammatory Diseases: The Role of Desensitizations. Front Immunol 2017; 8:1472.

Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları

P-15 Referans Numarası: 69

PAGET SCHROETTER SENDROMU VE HOMOZİGOT FAKTÖR V LEİDEN MUTASYONU BİRLİKTELİĞİ: OLGU SUNUMU

Damla Çağla Patır[1], Nigar Abdullayeva[1], Doğuş Berk Kuzucu[2], Mahmut Töbü[1]

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

Giriş: Üst ekstremitenin derin venlerindeki (brakiyal, aksiller veya sefalik venler) tromboz semptomatik vakaların yalnızca %5'ini oluşturur fakat hastane kaynaklı trombozların yaklaşık %50'sini oluşturur(1-3). Üst ekstremite trombozlarının %80'e varan büyük çoğunluğu kalıcı bir venöz kateterin varlığından kaynaklanır(4). Sebepsiz vakalar genellikle Paget-Schroetter sendromu olarak da bilinen "efor" trombozuna ikincildir. Genç hastalarda daha sık rastlanan Paget-Schroetter sendromunun damar mikro travması ve egzersizden kaynaklanan lokal kas hipertrofisi kombinasyonuna ikincil olduğu düşünülmektedir. Önceden yorucu üst ekstremite kullanımı veya egzersiz öyküsü sıklıkla mevcuttur(4,5). Burada paget schroetter sendromu düşünülen ve faktör V leiden homzigot genotipte mutasyon saptanan bir vakayı paylaştık.

OLGU: On dokuz yaşında kadın hasta, sağ kolda ağrı ve şişlik şikayeti sebebi ile başvurdu. Yapılan sağ kol venöz doppler ultrasonografi raporunda; bazilik ven fossa cubiti seviyesi proksimal ve distal kesiminde lümen içerisinde trombüs mevcuttur, şeklinde yorumlandı. Hasta ileri tetkik

edildiğinde faktör V leiden homozigot genotipte mutasyonu saptanmış ve hastanın son 2 aydır yoğun antrenman yaptığı ve sutopu sporu ile ilgilendiği öğrenildi. Onun dışında ilaç kullanımı ve kronik hastalık öyküsü yoktu. Daha önce geçirdiği tromboz öyküsü yoktu. Hastaya 3 ay boyunca düşük molekül ağırlıklı heparin başlandı. Kontrol doppler usg sinde mevcut trombüsün kaybolduğu görüldü. Hastanın mevcut antikoagülasyonuna yeni nesil oral antikoagülan ile bir yıl boyunca devam etmesi önerildi. Bu süre zarfında sporu bırakan hastada yeni gelişen tromboz olmadı.

Tartışma: Sunulan olgu, Paget-Schroetter sendromunun tipik bir örneğini temsil etmektedir. Genç yaş, yoğun fiziksel aktivite, özellikle de üst ekstremiteyi kullanan sporlar ve faktör V Leiden mutasyonu gibi risk faktörlerinin bir arada bulunması, tanıyı güçlendirmektedir. Bu sendromun patofizyolojisinde damar mikro travması ve egzersiz, kas hipertrofisi (yoğun egzersiz sonucu gelişen kas hipertrofisi, subklavian vene baskı yaparak venöz akışı bozar ve tromboz riskini arttırır), trombofililer katkı sağlamaktadır. Düşük molekül ağırlıklı heparin ve yeni nesil oral antikoagülanlar, tromboz oluşumunu önlemede ve mevcut trombüsün büyümesini engellemede etkilidir. Büyük trombuslarda veya şiddetli semptomlarda trombolitik tedavi düşünülebilir. Tıbbi tedaviye yanıt vermeyen veya tekrarlayan tromboz vakalarında cerrahi yöntemler (trombektomi, by-pass, first rib rezeksiyonu) gerekebilir(6)

Anahtar kelimeler: Paget-Schroetter sendromu, üst ekstremite derin ven trombozu, faktör V Leiden mutasyonu, sporcu trombozu, antikoagülasyon

Kaynaklar

1. Isma N, Svensson PJ, Gottsater A, et al. Upper extremity deep venous thrombosis in the population-based Malmo thrombophilia study (MATS). Epidemiology, risk factors, recurrence risk, and mortality. Thromb Res 2010;125(6):e335-e338.
2. Winters JP, Callas PW, Cushman M, et al. Central venous catheters and upper extremity deep vein thrombosis in medical inpatients: the Medical Inpatients and Thrombosis (MITH) Study. J Thromb Haemost 2015;13(12):2155-2160.
3. Munoz FJ, Mismetti P, Poggio R, et al. Clinical outcome of patients with upper-extremity deep vein thrombosis: results from the RIETE Registry. Chest 2008;133(1):143-148.
4. Kucher N. Clinical practice. Deep-vein thrombosis of the upper extremities. N Engl J Med 2011;364(9):861-869.
5. Joffe HV, Goldhaber SZ. Upper-extremity deep vein thrombosis. Circulation 2002;106(14):1874-1880.
6. Ageno W, Beyer-Westendorf J, Garcia DA, et al. Guidance for the management of venous thrombosis in unusual sites. J Thromb Thrombolysis 2016;41(1):129-143.

Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-16 Referans Numarası: 76

DİFFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMANIN EKSTRANODAL TUTULUMU: BİLATERAL ADRENAL KİTLE

Ahmet Doğan[1], Özge Özsoy[1], Vahap Okan[2], Handan Haydaroğlu Şahin[2]

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

GİRİŞ: Diffüz büyük B Hücreli lenfoma (DBBHL), erişkinlerdeki non-Hodgkin lenfomaların (NHL) en sık görülen tipi olmakla birlikte her sene yeni tanı konulan olguların %30-%40'ını oluşturmaktadır. İleri yaş hastalığıdır ve yaş ile insidansı artar(1,2). Hastaların 1/3'ünde B semptomları (gece terlemesi, ateş, kilo kaybı) vardır. Ekstranodal tutulum hastaların %40'ında görülmektedir. En sık tutulan ekstranodal bölge gastrointestinal sistemdir ve onun dışında kemik, tükrük bezi, karaciğer, adrenal, deri, serviks, meme ve santral sistemi olmak üzere hemen hemen her bölge tutulabilir(3). Bunlar arasında adrenal bezler, diffüz lenfomaların %25'inde tutulur. Tanı için histopatolojik inceleme gerektiren Primer adrenal DBBHL spesifik klinik belirtileri olmayan oldukça malign bir tümördür, 1 yıllık sağkalım oranları yaklaşık %17,5 olarak bildirilmiştir ve bu yüzden erken tanı ve tedavi gerektirir(4).

Bu olgu sunumunda, ekstranodal bilateral sürrenal bezde tutulum yapan DBBHL hastasını paylaşmayı uygun gördük.

Olgu: 63 yaşında hipertansiyon tanılı erkek hasta Eylül 2023 tarihinde yaklaşık iki aydır olan karında şişkinlik, bulantı, kusma, dispeptik yakınmalar ve halsizlik şikayetiyle başvurdu. Hastanın yapılan fizik muayenesinde vitalleri stabildi, umblikal bölge hassastı, organomegali, defans ve rebound yoktu. Periferik lenfadenopati, ödem, sarılık yoktu.

Laboratuvar tetkiklerinde; tam kan sayımında beyaz küre 4300/mm3; hemoglobin 12,7 g/dl; C-reaktif protein 14,6 mg/L; sedimantasyon 32 mm/h; LDH 236 U/L; karaciğer fonksiyon testleri ve kolestaz değerleri normal idi.

Hastanın abdomen ulstrasonunda (USG) sol surrenal lojda 38x28 mm boyutunda, sağ surrenal lojda 68x46 mm boyutunda barsak ansından net ayrımı yapılamayan heterojen hipoekoik lobüle konturlu alan izlenmiş. Usg sonucuna göre hastadan abdomen tomografi (BT) istendi. BT raporunda bilateral sürrenal glandlara ait belirgin bir patoloji dikkati saptanmaması dikkat çekmiştir. Hastanın detaylı görüntülemesi yapılması planlandı ve hastaya kontrastlı adrenal manyetik rezonans (MR) çekildi. MR raporunda sağ böbrek üstü bezinde yaklaşık 6x4 cm boyutunda, sol böbrek üstü bezi lojunda 7,4x4 cm boyutunda lobüle konturlu, heterojen yapıda, post kontrastlı serilerde kontrast tutan, yer yer kistik dejenerasyon alanları içeren çift fazlı çalışmalarda baskılanmayan öncelikle feokromasitoma lehine değerlendirilen kitlesel lezyonlar şeklinde raporlandı.

Hipertansiyon tanısı olan hastanın ACTH 47,8 pg/mL; kortizol 18,26 µg/dL; aldosteron 99 pg/mL; renin 6,71 ng/mL/h; 24 saatlik idrarda metanefrin 2 µg/gün ; dopamin 284 µg/gün; normetanefrin 45 µg/gün idi.

Yapılan tetkikleri normal gelen hastanın anamnezi detaylandırıldığında geceleri ateş terlemesi olduğu, son birkaç ayda istemsiz yaklaşık 14 kilo verdiğini söyledi. Hastadan Pozitron emiston tomografisi (PET) istendi. PET raporunda sağ sürrenal lojda aksiyel kesitlerde en geniş yerinde yaklaşık 65x36 mm boyutlarında belirgin hipermetabolik karakterli lobüle konturlu kitlesel lezyon (SUVmax:23), sol sürrenal lojda yaklaşık 45x35 mm boyutlarında belirgin hipermetabolik karakterli kitle lezyonu (SUVmax: 19,8) saptanmıştır ve malign patolojiler? olarak değerlendirilmiş, diğer vücut bölgelerinde malignite lehine değerlendirilecek belirgin patolojik FDG tutulumu saptanmamıştır. Hastanın sol sürrenal bezinden tru-cut biyopsi alındı. Biyopsi patolojisinde Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma (DBBHL) çıkması üzerine hastaya R-CHOP (Rituksimab, Siklofosfamid, Adriamisin, Vinkristin, Prednizolon) protokolü her 21 günde bir tekrarlanmak üzere başlandı. Üç kür tedavi sonrası çekilen PET görüntülemesinde anlamlı düzeyde regresyon gelmesi üzerine kemoterapi 6 küre tamamlandı. Hastaya 6 kür R-CHOP verildikten sonra kontrol PET çekildi ve mevcut PET bulguları eski PET tetkiki ile karşılaştırıldığında; her iki sürrenal glandlardaki hipermetabolik lezyonların tama yakın kaybolduğu gözlendi ve tam/tama yakın regrese hastalık ile uyumlu olarak değerlendirildi. Aktif şikayeti olmayan genel durumu iyi olan hasta üç ay aralıklarla takibe gelmektedir. Takiplerinde kontrol PET çekilerek takibi yapılması planlandı.

SONUÇ: Primer adrenal lenfomalar genellikle bilateraldir ve genellikle ateş, kilo kaybı, halsizlik gibi şikayetlerle birliktelik gösterir. PET görüntülemesinde yoğun FDG tutulumu gösteren bilateral adrenal kitlelerde ayırıcı tanıda feokromasitoma, adenomlar, tüberküloz dışında nadir görülse de lenfoma da akla getirilmeli ve erken tedavi şansı açısından biyopsi yapılıp patolojiye gönderilerek tanı netleştirilmelidir(4). Bizim olgumuzda da nadir görülen bilateral adrenal tutulumlu DBBHL olgusunu sunarak literatüre katkı sağlamak istedik.

Anahtar kelimeler: adrenal kitle, lenfoma, ekstranodal tutulum

Kaynaklar

1. Gogia A, Das CK, Kumar L, Sharma A, Tiwari A, Sharma MC, and Mallick S. Diffuse large B-cell lymphoma: An institutional analysis South Asian J Cancer. 2018 Jul-Sep;7(3):200-2. [CrossRef]
2. Nimmagadda RB, Digumarti R, Nair R, et al. Histopathological pattern of lymphomas and clinical presentation and outcomes of diffuse large B cell lymphoma: A multicenter registry based study from India. Indian J Med Paediatr Oncol. 2013;34:299-304. [CrossRef]
3. Freedman AS. Clinical manifestations, pathologic features, and diagnosis of diffuse large B cell lymphoma. Search. 2011;1–42.
4. Fan, Zhi-Nan, et al. "Primary adrenal diffuse large B-cell lymphoma with normal adrenal cortex function: A case report." World Journal of Clinical Cases 10.2 (2022): 709.

■ Pediatrik Akut Lösemiler

P-17 Referans Numarası: 82

HİPERLÖKOSİTOZ VE İNTRAKRANİAL HEMORAJİ İLE BAŞVURAN İNFANT AKUT MİYELOBLASTİK LÖSEMİ

Nihan Bayram[1], Şahin Sincar[2], Dilek Ece[3], Hakan Sarbay[3], Zeynep Doğusan[4], Abdullah Avni Atay[3], Barış Malbora[3]

[1]Elazığ Fethi Sekin Şehir Hastanesi, Çocuk Hematoloji Ve Onkolojisi Kliniği
[2]Elazığ Fethi Sekin Şehir Hastanesi, Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi
[3]İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi, Gaziosmanpaşa Hastanesi, Çocuk Hematolojisi Ve Onkolojisi Kliniği
[4]İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi, Gaziosmanpaşa Hastanesi, Kök Hücre İşleme Ünitesi

Giriş: Hiperlökositoz, total lökosit sayısının AML için 50.000, ALL için 100.000/mm^3 üzerinde olması olarak tanımlanır ve kanama, tromboembolik, nörolojik ve pulmoner komplikasyonlarla ilişkilidir. Bu olgu sunumunda hiperlökositoz ve intrakranial kanama ile başvuran üç aylık bir infant AML olgusunu sunmayı amaçladık.

Olgu Sunumu: Üç aylık kız hasta, uykudan uyanmama ile başvurdu. Fizik incelemesinde genel durum orta-kötü, ağrılı uyarana yanıtlı ancak letarjik, taşikardik, solunum sesleri bilateral eşit ve doğal, karaciğer ve dalak ikişer cm palpabl idi. Öyküsünde gün içerisinde karyola yüksekliğindeki beşikten düştüğü öğrenildi. Tetkiklerinde WBC 474.000/mm^3, Hb 4,3 g/dL, PLT: 23.000/mm^3; LDH: 1379 U/L, ürik asit 5,1 mg/dL böbrek fonksiyonları, serum elektrolitleri, karaciğer transaminazları normaldi. Hastanın periferik yaymasında çok büyük ve granüllü, bazıları monositoid çekirdekli M4/5 tipi miyeloblastlar görüldü. Akım- sitometri sonucu AML (CD33+, CD34-, CD38+, CD117+, HLA-DR+, MPO+, CD45+) olarak raporlandı. Kranial BT'sinde solda daha belirgin olmak üzere her iki serebral hemisferde subdural hematom olan hasta eritrosit, trombosit ve taze donmuş plazma ile transfüzyonlarının ardından hematom boşaltılması için operasyona alındı. İşlemin ardından ekstübasyonu tolere etmedi ve yoğun bakım ünitesinde entübe olarak izleme devam edildi. AML BFM 2019 protokolü pre-faz algoritması izlenerek tedavi başlandı. Algoritmaya göre hastaya lökoferez veya *exchange* transfüzyon planlanması gerekiyordu ancak hastanın hemodinamisi stabil olmadığı için sitotoksik tedavi başlandı. Beyaz küre sayısı tedavinin 3. gününde 98.000/mm^3'e kadar düştü. Ancak entübe izlenmeye devam eden hastanın kranial BT'sinde orta hatta sağa doğru şift oluşturan ve 18 mm çapa ulaşan subdural hematom ve bilateral frontoparietal lobda subaraknoid kanama izlendi. Hasta ikinci defa hematom boşaltılması için opere edildi. Tedavinin 5. gününde beyaz küre sayısı 50.000/mm^3'e düşen hastanın AIE bloğu başlanırken diagnostik LP'sinde direkt bakı, hücre sayımı ve sitoloji ile hücre görülmedi. Ancak hasta intrakranial kanama ile başvurduğu için intratekal tedavilerine BOS tutulumu kabul edilerek başlandı. Hastanın AIE blok 2. gününde genel durumu düzelmeye başladı, 5. gününde ekstübe oldu. Hastanın genetik çalışmalarında MLL geni KMT2A/AFF1 translokasyonu pozitifti. AML BFM 2019 protokolüne göre yüksek risk grubunda olan hasta kemik iliği transplantasyon merkezi ile konsülte edildi, allojenik kök hücre nakli endikasyonunun bulunduğu kararı verildi ve AIE bloğun ardından nakil merkezine kabul edildi. Takiplerinde bilateral supratentorial beyin parankiminde ensefalomalazi gelişen hastanın Lansky/Karnovsky skorları %60'ın altında olduğu için kök hücre transplantasyonu endikasyonunun dışında kaldı ve HAE blok verilerek idame tedavisine geçildi. Hasta şu anda idame tedavisinin 4. ayında ve 1 yaşında remisyonda izlemdedir.

Tartışma: Akut miyeloid löseminin hiperlökositoz ile prezente olması, ağır komplikasyonlar ile ve kötü prognoz ile yakından ilişkilidir. Başvuru beyaz küre sayısının 100.000/mm3 ve üzerinde olması hem indüksiyon sırasında ölüm ile, hem de daha düşük 5 yıllık olaysız sağ kalım ve genel sağ kalım ile ilişkilidir1. En sık görülen komplikasyonlar metabolik komplikasyonlar ve akut böbrek yetmezliği, koagülopati ve koagülopatiye bağlı kanamalar, pulmoner lökostazise bağlı solunum yetmezliğidir2. KMT2A/AFF1 translokasyonu, FAB sınıflamasına göre M5 alt tipi ve hastanın 1 yaş altında olması da hastayı kötü prognozlu yapan diğer kriterlerdi3,4.

2017'de Katakura ve ark.'ın sunduğu 15 yaşında kız hasta hiperlökositoz ve intraserebral hemoraji ile başvurmuş, ancak cerrahi gereksinimi olmamış ve sitotoksik tedavinin hemen başlanması ile hasta sağ kalmıştır[5]. Bizim bu olgu raporunda sunduğumuz hastamız başvuru yaşının 3 ay olması, başvuru lökosit sayısının 474.000/mm^3 olması, M5 morfolojisinde olması, KMT2A/AFF1 translokasyonunu taşıması, intrakranial hemoraji ile birlikte tanı almış olması ile kötü prognozlu bir hasta idi. Her ne kadar öyküsünde gün içerisinde beşikten düşme olsa da koagülopatisine bağlı intrakraniyal kanama ile başvurmuştu ve indüksiyonun ikinci gününe dek taze donmuş plazma ihtiyacı devam etti. Sitotoksik tedavi esnasında rasburikaz profilaksisi aldı ve ciddi metabolik komplikasyon yaşamadı.

Sonuç: Akut lösemilerde hiperlökositoz ve hastanın hiperlökositozun komplikasyonları ile başvurmuş olması her ne kadar prognozu kötüleştiren bir prezentasyon olsa da, sitoredüksiyona vakit kaybedilmeden başlanması ve gerekli destek tedavilerin uygulanması hayat kurtarıcı olmaktadır.

Anahtar kelimeler: Akut myeloid lösemi, infant akut myeloid lösemi, hiperlökositoz, intrakranial kanama

Kaynaklar

1. Lu-Hong Xu, Jing-Wen Wang, Yin Wang, Feng-Ying Yang. Hyperleukocytosis predicts inferior clinical outcome in pediatric acute myeloid leukemia. Hematology. 2020 Dec;25(1):507-514.
2. N J Bunin, C H Pui. Differing complications of hyperleukocytosis in children with acute lymphoblastic or acute nonlymphoblastic leukemia. J Clin Oncol. 1985 Dec;3(12):1590-5.
3. Aoli Zhang, Lipeng Liu, Suyu Zong, Lixian Chang, Xiaojuan Chen, Wenyu Yang, Ye Guo, Li Zhang, Yao Zou, Yumei Chen, Yingchi Zhang, Min Ruan, Xiaofan Zhu. Pediatric acute myeloid leukemia and hyperleukocytosis with WBC count greater than 50 × 109/L. Int J Hematol. 2023 Dec;118(6):737-744.
4. Romy E van Weelderen, Christine J Harrison, Kim Klein, Yilin Jiang, Jonas Abrahamsson, Todd Alonzo et al. Optimized cytogenetic risk-group stratification of KMT2A-rearranged pediatric acute myeloid leukemia. Blood Adv. 2024 Jun 25;8(12):3200-3213.
5. Yumi Katakura, Yoshikazu Yamaguchi, Tetsuya Miyashita, Masafumi Idei, Tasuku Yoshida, Yuko Matsuda, Shunsuke Takaki, Aki Kamijo, Osamu Yamaguchi, Takahisa Goto. Hyperleukocytosis Complicated by Intracerebral Hemorrhage and Spurious Hypoxemia: A Case Report and Literature Review. A A Case Rep. 2017 Sep 15;9(6):159-161.

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-18 Referans Numarası: 85

REFRAKTER PRİMER MEDİASTİNAL BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMA HASTADA BLİNATUMOMAB DENEYİMİ

Ömer Şeker[1], Merve Kakcı[1], Osman Can Öztürk[1], Berrak Çağla Arslan[1], Sinem Namdaroğlu[1], Hikmetullah Batgi[1], Semih Başçı[1], Mehmet Ali Özcan[1]

[1]Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı

Giriş: Primer mediastinal büyük b hücreli lenfoma (PMBBHL) tüm hodgkin dışı lenfomaların %2,3 oluşturmaktadır[1]. Hastalığın tedavisindeki amaç küratif olup bu nedenle genç hastalarda ilk basamakda DA-R-EPOCH (doz ayarlı rituksimab, etoposid, prednizolon, vinkristin, siklofosfamid, doksorubisin) ileri yaş kırılgan hastada ise ön planda R-CHOP (rituksimab, siklofosfamid, doksorubisin, vinkristin, prednizolon) kemoterapisi tercih edilmektedir. Hastalığın primer refrakter veya erken relapsında (<12 ay) kimerik antijen reseptör (CAR)-T hücre tedavisi önerilmektedir[2]. CAR-T hücre tedavisine erişim engelleri, hekimleri kurtarma tedavileri ve sonrasında konsolidatif amaçlı otolog kök hücre destekli yoğun kemoterapilere yönlendirebilmektedir.

Bu olgu sunumumuzdaki amaç ise erken relaps (3 ay) sonrası kurtarma tedavisine refrakter hastada blinatumomab deneyimimizi, mevcut tedavi seçeneklerini tüketmiş hastalarda alternatif tedavi yaklaşımını ve yönetimini çözümlemek için özetledik.

Olgu Sunumu: 25 yaşında kadın hasta primer mediastinal büyük b hücreli lenfoma tanısı almış olup hastaya ilk sıra 6 kür DA-R-EPOCH tedavisi verildi. Kontrol PET-BT görüntülemesinde progresif hastalık görülen hastaya, kurtarma tedavisi olarak 2 kür R-GDP verilmesine rağmen progresif hastalık görülmesi üzerine; hastaya kademeli doz artışı yaparak 60 mikrogram/gün üzerinde hedeflenen doz planlandı ve kür süresi 28 gün olarak planlandı ve infüzyon olarak verildi. Hastada advers olay olarak doz artışlarında febril olmayan ateş izlendi. 2 kür Blinatumomab tedavisi tamamlandıktan sonra çekilen ara PET-BT de tama yakın yanıt görüldü. 6 hafta sonra yapılan toraks bilgisayarlı tomografisinde tam yanıt görüldü.

Sonuç: Agresif B hücreli lenfomalarda erken relaps, progresif hastalık veya çoklu sıra tedavilere rağmen klinik yanıt alınamamış hastalarda; ülkemizde önerilen tedavi seçeneklerinin sınırlı olması ve yeni ajanlara ulaşımın (CAR-T Hücre tedavisi, CD20xCD3 bispesik antikorlar (Glofitamab, Epcoritamab), Anti-CD19 monoklonal antikorlar (tafasitamab, loncastixumab), Anti-CD 79b monklonal antikor Polatuzumab) zorlukları nerdeniyle pan B lenfosit markerı olan CD19 yönelik CD19xCD3 bispesifik antikor

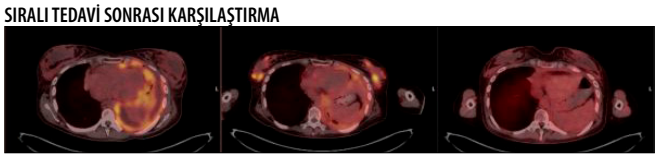
olan Blinatumomabı bu nedenle uygulamış olduk. Literatürde de benzer tecrübelerin olması nedeniyle ülkemizdeki uygun hastalarda sınırlı tedavi seçenekleri arasında düşünmekte faydalı olabileceği kanısına varmış bulunmaktayız.

Anahtar kelimeler: Refrakter B hücre lenfoma, anti CD19 antikor, blinatumomab

Kaynaklar

1. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9166827/
2. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf

SIRALI TEDAVİ SONRASI KARŞILAŞTIRMA



■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-19 Referans Numarası: 87

MERKEZİ SİNİR SİSTEMİ TUTULUMLU ALK+ ANAPLASTİK BÜYÜK HÜCRELİ LENFOMA OLGUSUNDA ALEKTİNİB TEDAVİSİ

Ekin Kırcalı[1], Selin Merih Urlu[1], Uğur Şahin[1], Önder Arslan[2], Muhit Özcan[2]

[1]*Medicana International Ankara Hastanesi*
[2]*Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi*

Giriş: Anaplastik büyük hücreli lenfoma (ABHL), CD30 ifade eden büyük anaplastik hücrelerle karakterize bir periferik T hücreli lenfoma tipidir. ALK ifadesine göre ikiye ayrılır. ALK (+) ABHL tedavisinde kullanılan ALK inhibitörlerinden alektinibin, birinci nesil ALK inhibitörlerinden krizotinibden 5 kat daha etkin olduğu, merkezi sinir sistemine (MSS) daha iyi geçtiği ve daha az yan etkiye sebep olduğu bilinmektedir. Bu olguda, CD30 inhibitörü brentuksimabla kombine kemoterapi altındayken MSS tutulumu gelişince alektinib kullanılmıştır.

Olgu: 21 yaşında erkek hasta, kuşak tarzında karın ağrısı, bulantı ve kusmayla başvurduğunda batında mezenterde, pankreasta, inguinalde 35 mm çapına ulaşan kitleler tespit edildi. Tanı anında hastanın ECOG performans skoru 1' di. Tam kan sayımında ılımlı anemi dışında bulgu yoktu. Sol eksternal iliak bölgedeki patolojik görünümlü lenf nodu tam eksize edildi. Biyopsi sonucu beklenirken hastada klinik pankreatit ve kitle bası bulguları olduğundan önce metilpredniozolon ve vinkristinle prefaz tedavi, ardından da acil bir kür CHOP uygulandı. Lenf nodu patoloji sonucu ALK (+) anaplastik büyük hücreli lenfomayla uyumlu çıkınca 1 kür brentuksimab vedotin (BV) de verildi. Tanı anında kemik iliği tutulumu yoktu. Evreleme PET' inde tutulan bölgeler şöyleydi: "Sol supraklaviküler 31x17 mm sol seviyede 1B, bilateral seviye 2A-2B, sol supraklaviküler alanda ve santral boyun (seviye 6) multiple LAP SUVmax: 28,9.

-Mediasten: büyüğü subkarinal 22x18 mm, sağ üst alt, paratrakeal, subkarinal, bilateral hiler, bilateral interlober multiple lap SUVmax: 28,7

-Abdomen: mezenterik 35x22 mm SUVmax: 35

-Pankreas: büyüğü gövde proksimalinde 22 mm çapta multiple hipodens kitle SUVmax: 31

-Pelvis: sol eksternal iliak 31x22 mm SUVmax:

-İskelet: sağ frontal, ol humerus, sağ skapula, sternum, vertebral kolon, bilateral kostalar, pelvis, sol femur başı ve bilateral femur proksimali SUVmax: 30"

Hastaya ikinci kür tedavide BV-CHP verildi. İkinci kürden yaklaşık 2 hafta sonra baş ağrısıyla başvurduğunda kontrastlı beyin MR' ında ventriküllerin çevresinde ve pons seviyesinde kontrast tutulumu görüldü (şekil 1). Hasta servise yatırılarak tedavisi yüksek doz metotreksat, sitarabin, tiyotepa ve ALK inhibitörü alektinib (2x 300 mg, p.o.) olarak düzenlendi. Ayrıca intratekal tedaviler (metotreksat, sitarabin, deksametazon) de uygulanmaya başlandı. İkinci kür sonunda kontrol beyin MR' de gros patolojik tutulum kayboldu. G-CSF ile otolog kök hücre toplandı. Hasta moleküler kalıntı hastalık için halen intratekal tedavi almaktadır ve otolog kök hücre nakli planlanmıştır. Şu ana kadar hastada alektinible ilişkili yan etki görülmemiştir.

Tartışma: ALK (+) lenfomalar genel olarak ALK (-) anaplastik büyük hücreli lenfomalardan daha iyi prognoza sahiptir. Ancak dirençli/ nüks hastalıkta sağkalım oranları oldukça düşer. ALK (+) ABHL' de MSS tutulumu oldukça nadirdir. Bu hastalarda kurtarma tedavisi verilip ardından elde edilen yanıta göre otolog ya da allojeneik kök hücre nakline ilerlenir. BV, bu hastalıkta uzun dönem sonuçları ALK ifadesinden bağımsız şekilde olumlu etkiler ancak BV yanıtlı olmayan hastalarda ortanca sağkalım 3 aya kadar düşmektedir.

Alektinib, etkin bir oral tirozin kinaz inhibitörüdür ve ALK' yi krizotinibden yaklaşık 5 kat daha güçlü inhibe eder. Ayrıca akciğer kanseri çalışmalarından gelen verilere göre krizotinib direncinde de etkilidir. Alektinibin bu hasta grubunda nasıl kullanılacağına dair standart bir rehber bilgisi olmamakla birlikte bu vakada kök hücre nakline köprü +/- idame tedavi olarak planlanmıştır.

Anahtar kelimeler: anaplastik büyük hücreli lenfoma, ALK, alektinib

Tedavi öncesi patolojik kontrastlanma

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-20 Referans Numarası: 96

BELİNOSTAT TEDAVİSİ İLE 3 YILDIR REMİSYONDA İZLENEN BİR RELAPS/REFRAKTER PERİFERİK T HÜCRELİ LENFOMA OLGUSU

Burak Dumludağ[1], Duygu Gül[1], Selim Sayın[1], Melda Cömert[1], Meltem Aylı[1]

[1]*Gülhane Eğitim Ve Araştırma Hastanesi*

Giriş: Periferik T hücreli lenfomalar (PTHL) non hodgkin lenfomaların %10-15 ini oluşturan agresif seyirli nadir bir alt türüdür. Nadir görülen bu hastalığın tedavisi zor, sağ kalımı düşüktür. Standart bir tedavi şeması olmayıp, CD30'a yönlendirilmiş bir antikor-ilaç konjugatı olan Brentuksimab vedotin (BV) ile kombine edilen CHP (siklofosfamid, doksorubisin, prednizolon) ve benzeri rejim ilk basamak tedavide kullanılmaktadır. Genel olarak hastaların 2/3 ü relaps ya da refrakter olup, bu hastalarda ortalama progresyonsuz sağkalım 4 ay, genel sağ kalım 7 ay civarındadır. Son yıllarda kurtarma rejimlerinin yanı sıra relaps refrakter (RR) hastalarda hedefe yönelik tedavilerin kullanımı giderek yaygınlaşmaktadır. Bunlardan Belinostat; histon deasetilaz (HDAC) inhibitörüdür. Bu RR PTHL olgusunda 4. Basamak tedavide Belinostat başlanmış olup, 27 kürlük tedavi sonrası halen progresyonsuz takip edilmektedir.

Olgu: 59 yaş erkek hasta, Mayıs 2021'de gece terlemesi, koltuk altı ve kasıkta şişlikler nedeniyle başvurdu. Yapılan muayenesinde aksiller ve inguinal lenfadenopatileri saptanan hastaya inguinal bölgeden yapılan biyopsi periferik T hücreli lenfoma olarak geldi. Tanı anı R-IPI orta risk olarak değerlendirildi. Hastaya CHOEP (siklofosfamid, doksorubusin, etoposid, vinkristin, metilprednizolon) tedavisi başlandı. CD 30 pozitif olan hastaya Brentuksimab başlanması planlandı ancak 1. Kür sonrası

nötropenik ateş nedeniyle servise yatırılan hastanın perianal bölgedeki apse alanı nekroza ilerlemesi nedeniyle kolostomi açıldı. Klinik stabilitesi sağlananan hastaya BR-CHP (brentuximab, siklofosfamid, doksorubusin, metilprednizolon) protokolü 3 kür verildi. Yapılan PET-BT'de tam yanıt elde edilmesi üzerine Kasım 2021 de BEAM (Karmustin, Etoposid, ARA-C, Melfalan) hazırlama rejimi ile otolog kök hücre nakil yapıldı. Nakil sonrası idame Brentuximab'ın 2. kürü sonrası kontrol PET-BT'sinde relaps ile uyumlu saptanması nedeniyle hastaya 4. hat tedavide Belinostat tedavisi başlandı. 4 kür Belinostat tedavisi sonrası dalak dışında tutulum gözlenmeyen hastanın tedavisine devam edildi. Kemik iliği biyopsisi ve ara PET-BT değerlendirilmelerinde tam cevapta izlenen hastanın Ağustos 2024 de 28. kür tedavisi ile halen remisyonda takip edilmektedir.

Sonuç: Matür T lenfositleri ve NK hücrelerin malign proliferasyonu ile karakterize PTHL agresif seyirli lenfomalardır. İlk basamak tedaviler sonrası bizim hastamızda da olduğu gibi relaps sık görülmektedir. Relapslarda kurtarma kemoterapileri yanıt oranlarının sınırlı olması nedeniyle hedefe yönelik tedavi rejimleri giderek daha sık tercih edilmektedir. Belinostat bir histon deasetilaz inhibitörüdür ve BELIEF çalışmasında objektif yanıt oranı %26, tam yanıt oranı %10.8, yanıt süresi 13.6 ay olarak saptanmıştır. BV ve otolog kök hücre nakli sonrası relaps gözlenen hastada 4. Basamakta Belinostat tedavisi başlanmış ve 28 ay gibi uzun süre progresyonsuz sağkalım elde edilmiştir. Tedavi sürecinde hastada yönetilebilir yan etkiler gözlenmiştir.

Anahtar kelimeler: BELİNOSTAT, PERİFERİK T HÜCRELİ LENFOMA, RELAPS REFRAKTER

Kaynaklar

O'Connor OA, Horwitz S, Masszi T, Van Hoof A, Brown P, Doorduijn J, Hess G, Jurczak W, Knoblauch P, Chawla S, Bhat G, Choi MR, Walewski J, Savage K, Foss F, Allen LF, Shustov A. Relaps veya Refrakter Periferik T-Hücreli Lenfomalı Hastalarda Belinostat: Pivotal Faz II BELIEF (CLN-19) Çalışmasının Sonuçları. J Clin Oncol. 2015 Aug 10;33(23):2492-9. doi: 10.1200/JCO.2014.59.2782. Epub 2015 Jun 22. PMID: 26101246; PMCID: PMC5087312.

Hematolojik Malignitelerde Sitogenetik ve Moleküler Biyoloji / İmmunofenotipleme

P-21 Referans Numarası: 97

MİKS FENOTİP AKUT LÖSEMİLERİN (MPAL) YAPAY ZEKA PROGRAMLARI İLE İZLENMESİ

Abdullah Demir[1,2], Ayşe Yiğit[2,3], Hüsniye Dağdeviren[2,4], Sıdıka Gülkan Özkan[5,6], Hasan Atilla Özkan[5,6], Gülderen Yanıkkaya Demirel[1,2]

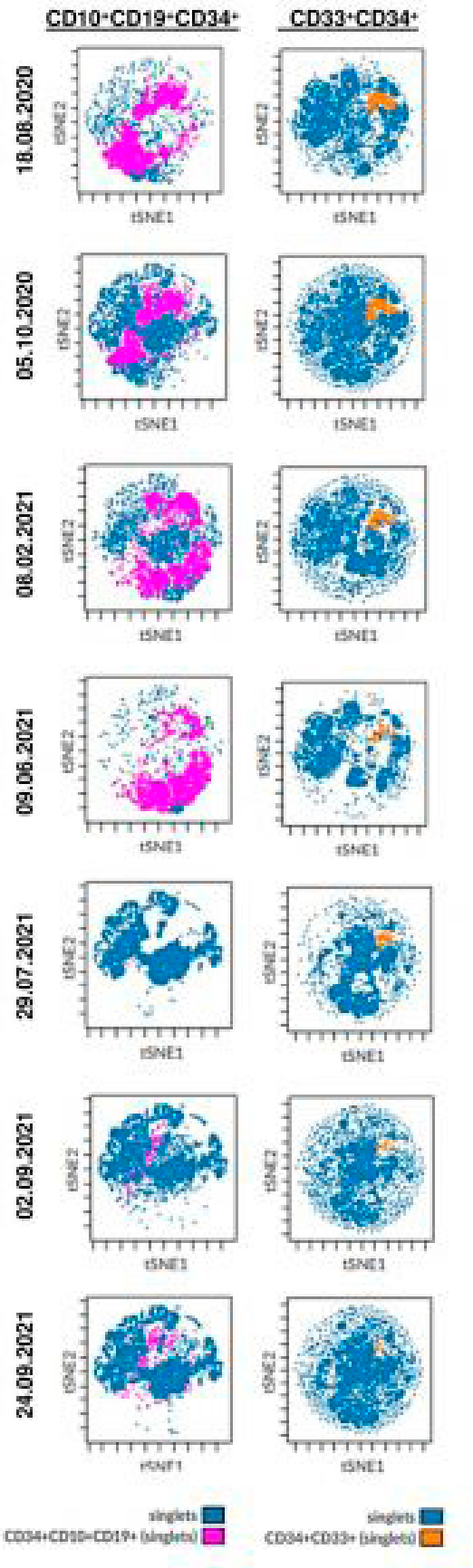
[1]Yeditepe Üniversitesi İhtisas Hastanesi, Kök Hücre Laboratuvarı, İstanbul, Türkiye
[2]Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İmmünoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
[3]Gdańsk Tıp Üniversitesi, Gdańsk, Polonya
[4]Würzburg Üniversitesi Hastanesi, Deneysel Moleküler Tıp Merkezi, Kök Hücre Laboratuvarı, Würzburg, Almanya
[5]Yeditepe Üniversitesi İhtisas Hastanesi, Erişkin Hematoloji, İstanbul, Türkiye
[6]Medical Park Göztepe Hastanesi, Erişkin Hematoloji Ve Kemik İliği Nakil Ünitesi, İstanbul, Türkiye; Bahçeşehir Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji, İstanbul, Türkiye

Yapay zeka, sağlığın geleceğindeki dönüşümünün ön saflarında yer alır. Özellikle lösemi gibi karmaşık hastalıkların tanı ve takibinde hem klinikte hem de araştırmalarda yapay zeka teknolojilerinin kullanımı önem taşımaktadır. Bu sunumda; c-ALLa pozitif B-prekürsör akut lenfoblastik lösemi ve akut myeloid lösemi (AML) klonları saptanan, miks fenotip akut lösemi (MPAL) özellikleri taşıyan bir hastanın kemik iliği aspirasyon örneklerinde farklı zamanlarda incelenen akan hücre ölçer verilerinin Cytobank (Beckman Coulter, ABD) yapay zeka aracı ile işlenerek tanı-tedavi-takip süreçlerinin izlenmesi ile ilgili bulgular sunulmuştur. viSNE analizi ile yedi farklı zaman diliminde kemik iliği aspirasyon örneklerinde B ve myeloid hücre kökenli blastları kümelenerek incelenmiştir. Bu inceleme ile B hücre ve myeloid kökenli blastların farklı zamanlarda artan ve azalan hücre kümelerinin görselleştirilmesi ve takibi mümkün kılınmıştır. Sonuç olarak, Cytobank ve benzeri yapay zeka araçları, lösemi gibi karmaşık hastalıkların süreç içinde görselleştirilerek incelenmesine olanak tanıyan ve tedavi takibini kolaylaştıran unsurlar olarak değerlendirilmektedir. Yakın gelecekte yapay zeka araçlarının sadece lösemi için değil birçok farklı hematolojik hastalığın incelenmesine katkıda bulunma potansiyelinin yüksek olduğu öngörülmektedir.

(Bu hasta sonuçları incelendiğinde tüm araştırmacılar Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde çalışmaktaydı)

Anahtar kelimeler: Yapay zeka; Miks fenotip akut lösemi (MPAL); Cytobank; viSNE; İmmünfenotipleme

B hücre kökenli ve myeloid blastların farklı tarihlerdeki immünfenotipleme sonuçlarına göre yapılan viSNE kümeleme analizi.



■ Hematolojik Malignitelerde Sitogenetik ve Moleküler Biyoloji / İmmunofenotipleme

P-22 Referans Numarası: 98

BİKLONAL LENFOMALARIN KARMAŞIK DİNAMİKLERİ – KLİNİĞİMİZDEN 3 ÖZGÜN VAKA SUNUMU

Abdullah Demir*[1,2], Can Bilgin*[3], Gülderen Yanıkkaya Demirel[1,2], Figen Atalay[4,5], Elif Birtaş Ateşoğlu[4,5]

[1]*Yeditepe Üniversitesi İhtisas Hastanesi, Kök Hücre Laboratuvarı, İstanbul*
[2]*Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İmmünoloji Anabilim Dalı, İstanbul*
[3]*Dış Araştırmacı*
[4]*Yeditepe Üniversitesi İhtisas Hastanesi, Erişkin Hematoloji, İstanbul*
[5]*Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji, İstanbul*

Hematopoetik kökenli kanserler, dinamik ve heterojen hastalıkların geniş bir grubunu temsil eder. Uzun yıllar boyunca bu kanserlerin tek bir hücre klonunun genişlemesi ile oluştuğu düşünülmüştür. Ancak modern tanı yöntemlerinin gelişmesiyle birlikte, literatürde hem solid kanserlerde hem de hematolojik malignitelerde biklonal/poliklonal vakaların bildirilmesi, monoklonal paradigma üzerine yeni bir bakış açısı kazandırarak araştırmacıların dikkatini çekmiştir.

Amaç: Bu çalışmada, merkezimizde tespit edilen üç biklonal lenfoma vakasında elde edilen farklı hücre klonlarının immünfenotipleme ile incelenmesi ve lenfoma olgularının bimodal/multimodal orijinli yönleri ile değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Vaka serimizde yer alan hastalardan alınan periferik kan ve kemik iliği aspirasyon örnekleri, çok parametreli akan hücre ölçer kullanılarak değerlendirilmiştir. Örnekler Yeditepe Üniversitesi Hastanesi Kök Hücre Laboratuvarı tarafından validasyonu yapılmış standardize antikor panelleri ile boyanmış ve Navios 10C/3L akan hücre ölçer sistemi (Beckman Coulter, ABD) ile analiz edilmiştir. Her bir hasta için immünofenotipleme sonuçları Kaluza Yazılımı (Beckman Coulter, ABD) ile değerlendirilmiştir.

Bulgular: Çalışmamızda üç farklı biklonal lenfoma vakası sunulmuştur. Birinci vaka, iki farklı B-hücreli kronik lenfositik lösemi (B-KLL) klonunu gösterirken, diğer iki vakada sınıflandırma yapılamamış iki farklı lenfoma klonu tespit edilmiştir. İmmünfenotipik analizler, bu klonların farklı yüzey belirteçleri ve immünoglobulin profilleri ile birbirinden ayrıldığını net bir şekilde ortaya koymuştur.

Sonuç: Çalışmamızda sunduğumuz üç vaka, karsinogenez teorilerinin daha geniş yönleri ve multiklonal kökenleri de kapsayacak şekilde yeniden değerlendirilmesi gerektiğini ortaya koymaktadır. Bu alanda yapılacak ileri araştırmalar, özellikle bimodal/multimodal hematolojik malignitelerin patogenezinin daha iyi anlaşılmasını sağlayacak ve kişiselleştirilmiş tedavi stratejilerinin geliştirilmesine katkıda bulunacaktır. Gelecekte, biklonal lenfoma gibi karmaşık hastalıkların tanı ve tedavisinde daha hassas yöntemlerin uygulanması, hasta sağkalımını iyileştirme potansiyeline sahiptir.

*(*Yazarlar eşit katkıda bulunmuştur)*

Anahtar kelimeler: Biklonal lenfoma, Hematolojik maligniteler, Multiparametrik akan hücre ölçer, İmmünfenotipleme

■ Erişkin Akut Lösemiler

P-23 Referans Numarası: 105

DE-NOVO AML HASTALARINDA TANI ANINDAKİ KEMİK İLİĞİ RETİKÜLİN FİBROZİS VARLIĞININ YOĞUN VE AZALTILMIŞ YOĞUNLUKLU İNDÜKSİYON TEDAVİSİ BAŞARISI ÜZERİNDEKİ ETKİSİ

Murat Yıldırım[1], Selim Sayın[1], Ertuğrul Çelik[2], Batuhan Erdoğdu[1], Kübra Özen[3], Meltem Aylı[1]

[1]*Gülhane Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Ankara*
[2]*Gülhane Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Patoloji, Ankara*
[3]*Gülhane Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik*

Giriş: Kemik iliği retikülin fibrozisi (KİF) çeşitli hematolojik hastalıklarda kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir. Bununla birlikte, akut miyeloid lösemi (AML) tedavi sonuçları üzerindeki etkisi belirsizliğini korumaktadır. Bu çalışmanın amacı, hem yoğun remisyon indüksiyon kemoterapisi (IC) hem de düşük yoğunluklu kemoterapi (RIC) alan AML hastalarında KİF laboratuvar değerleri, indüksiyon tedavisi başarısı ve sağkalım üzerindeki potansiyel etkisini araştırmaktır.

Materyal ve Metod: 2016-2023 yılları arasında yeni tanı konmuş 178 yetişkin AML tanılı hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların tedavi öncesi kemik iliği biyopsisi fibroz derecesine (fibroz yok, hafif MF-1 veya belirgin MF-2/MF-3) ve indüksiyon tedavisi yoğunluğuna yoğun kemoterapi veya azaltılmış yoğunluk kemoterapi olarak kategorize edildi. Tanı anında KİF olanlar ile olmayanlar indüksiyon tedavisi başarısı, nötrofil/trombosit iyileşme süreleri, sağkalım verileri ve fibrozisteki iyileşme açısından karşılaştırılmıştır.

Bulgular: Hastaların %66,9'unda herhangi bir derecede (derece ≥1) KİF mevcuttu (%37,1 derece 1, %29,8 derece ≥2). Fibrozisi olan ve olmayan hastalar arasında başlangıç laboratuar verileri (periferik lökosit sayısı, serum LDH düzeyi ve kemik iliği blast oranları (sırasıyla p=0,911,p=0,147,p=0,723)) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. İndüksiyon tedavisi sonrası tam cevap oranları IC grubunda, fibrozisi olmayan hastalar için %68,2 ve fibrozisi olanlar için %56,8 idi (p=0,421). RIC grubunda ise hem fibrozis hem de fibrozis olmayan hastalar için %20 idi (p=0,523). İndüksiyon tedavisinden sonra nötrofil ve trombosit iyileşme süreleri arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (sırasıyla IC hastaları p=0.910, p=0.260). Ortalama toplam sağkalım (OS), relapsız sağkalım (RFS), ne IC (OS: 327,9 vs 467,5 gün, p=0,724; RFS: 377,2 vs 264,4 gün, p=0,429) ne de RIC gruplarında (OS: 329,4 vs 378,4 gün, p=0,141; RFS: 390,8 vs 340,4 gün, p=0,157) KİF olanlar ve olmayan hastalar arasında anlamlı farklılık göstermemiştir. KİF derecesi indüksiyon tedavisi sonrası hastaların %82'sinde değişmeden kalmıştır.

Sonuç: Çalışmamız hem IC hem de RIC tedavisi alan yeni tanı konmuş AML hastalarında, tanı sırasında KİF varlığının ve derecesinin, indüksiyon tedavisini takiben CR oranlarını, OS, RFS veya hematolojik iyileşmeyi önemli ölçüde etkilemediği göstermiştir. Bu bulgular, başlangıçtaki KİF'nin AML'de güçlü bir bağımsız prognostik faktör olmayabileceğini düşündürmektedir. Ancak, bu sonuçları doğrulamak ve KİF'nin AML prognozu ve tedavi sonuçlarındaki rolünü daha fazla aydınlatmak için daha büyük prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: akut miyeloid lösemi, fibrozis, indüksiyon, retikülin.

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-24 Referans Numarası: 106

AYNI SERVİKAL LENF NODUNDA B HÜCRELİ LENFOMA VE TÜBERKÜLOZ İLİŞKİLİ LENFADENİTİN EŞ ZAMANLI GÖRÜLMESİ

Burçak Demir[1], Abdülkadir Karışmaz[1], Gülben Erdem Huq[2]

[1]*İstanbul Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji*
[2]*İstanbul Eğitim Ve Araştırma Hastanesi,patoloji*

Giriş: Tüberküloz (TB) ve Non Hodgkin lenfoma ilişkili lenfadenit nadir görülen bir durumdur. Lenfomalar hücresel immun yetmezliğe neden olarak TB başta olmak üzere enfeksiyona yatkınlığa neden olabilir. Her iki hastalıkta da benzer klinik prezentasyon olabilir ve bunları klinik açıdan ayırt etmek zor hale gelebilir.Bu yazıda aynı lenf nodu biyopsisinde tüberküloz lenfadenit ve düşük grade B hücreli lenfoma tutulumu olan olguyu sunduk.

Olgu: 79 yaşında kadın hasta iştahsızlık, son 2 aydır kilo kaybı ve nefes darlığı şikayetiyle başvurdu. Fizik muayenede sol altta solunum sesleri azalmış, servikalde ele gelen lenf nodu saptandı. Toraks BT'de:solda 8,5 cm, sağda 1cm plevral mayii izlendi.Boyun USG:servikal zincirde yağlı hilusu seçilemeyen en büyüğü supraklaviküler alanda olmak üzere çok sayıda lenf nodu izlendi.Hastaya drenaj için bilateral plevral drenaj katateri takıldı, sağ plevra sıvı örneği Adenosin Deaminaz (ADA):19, sol plevra örneği ADA:49 geldi, plevral sıvı patolojisi mikst tip iltihabi reaksiyon benign olarak sonuçlandı, aside dirençli boyanma negatifti.Hastaya sol supraklavikuler lenf nodundan eksizyonel biyopsi yapıldı.Patoloji: CD 20(+), PAX5(+), CD 3(-), CD 5(+), CD 23(+), CD 10(-), bcl-6 (-),CD 38 (-),CD 138 (-), Ki-67 proliferasyon indeksi düşük olarak bulundu.Ehrlich-Ziehl-Neelsen (EZN) boyası ile1 adet basil benzeri yapı boyandı.Tanı:Nekrozitan Granülomatöz Lenfadenit ve Düşük Dereceli B hücreli lenfoid neoplazi olarak konuldu.Yapılan kemik iliği aspirasyon biyopsisi ve akım sitometre bulgusu B lenfoproliferatif hastalık ile uyumlu geldi.Çekilen PET de sol supraklaviküler alanda, mediastinal hiler bölgede yoğun hipermetabolik

lenfadenopatiler, dalakta artmış FDG tutulumu, iskelet sisteminde medüller kemikte yoğun FDG tutulumunun malign lenfoproliferatif hastalığı düşündürtmesi tanıyı destekledi.Hastaya 4'lü antitüberküloz tedavi (INH+rifampisin+Etambutol+Pirazinamid) başlandı.Aktif TB tedavisi belli bir aşamaya geldikten sonra düşük grade lenfoma tedavisi için değerlendirilmek üzere hasta takibe alındı.

Sonuç: Sunulan vakada latent tüberkülozun, Non Hodgkin lenfoma ilişkili hücresel immunitenin baskılanmasına bağlı olduğu düşünüldü. Bu vaka; özellikle bu hastalıklardan herhangi birinin tedavisine başlandıktan sonra yanıt alınamaması veya nüks olması durumunda, klinisyenler ve patologlar tarafından bu birlikteliğin dikkate alınması gerektiğini vurgulaması açısından önemlidir.

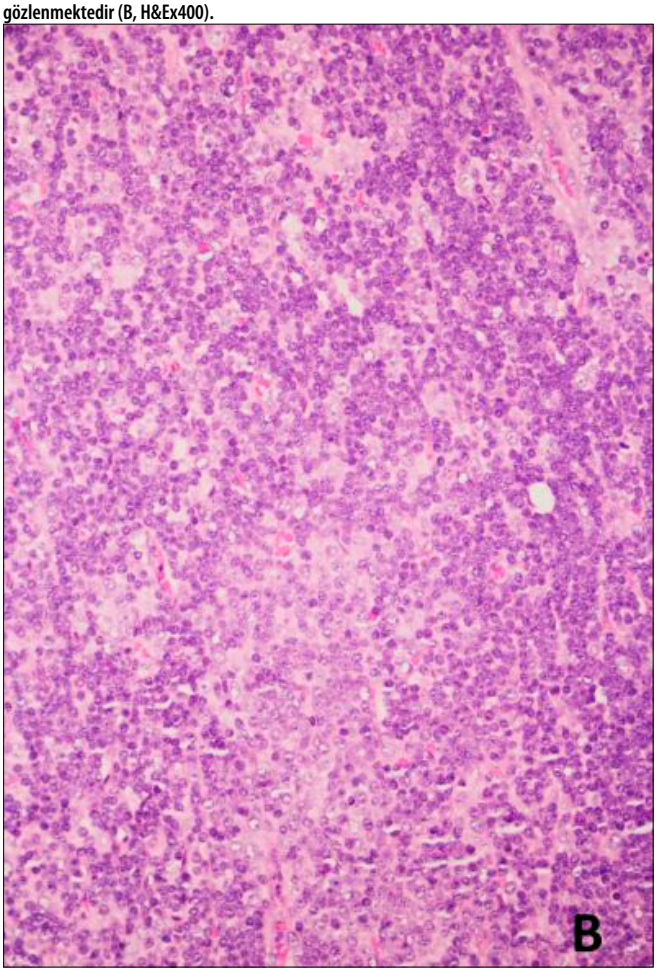
Anahtar kelimeler: tüberküloz (TB), non hodgkin lenfoma, lenfadenit

Kaynaklar

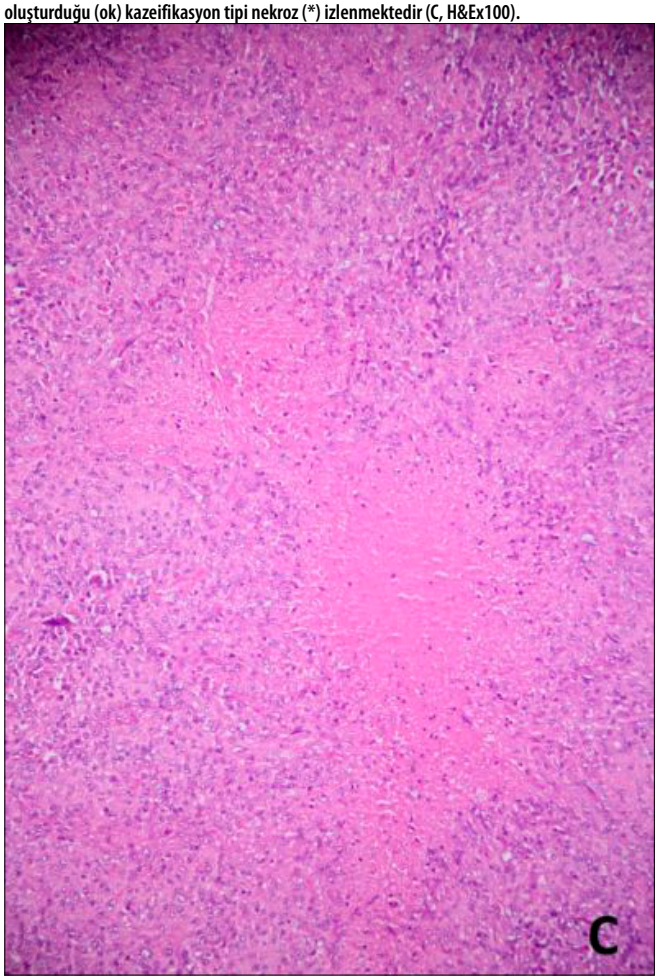
1. Smedby KE, Hjalgum H, Askling J, et al. Autoimmune and chronic inflammatory disorders and risk of non-Hodgkin lymphoma by subtype. Int J Cancer Inst 2006;98:51–60.
2. Meya DB, McAdam KP. The TB pandemic: an old problem seeking new solutions. J Intern Med 2007;261:309–29.
3. Gilroy D, Sherigar J. Concurrent small bowel lymphoma and mycobacterial infection: the use of adesonosine deaminase activity and polymerase chain reaction to facilitated rapid diagnosis and treatment. Eur J Gastroenterol Hepatol 2006;18:305–7.
4. Ouedraogo M, Ouedraogo SM, Cisse R, et al. Active tuberculosis in a patient with Hodgkin's disease. A case report. Rev Pneumol Clin 2000;56:33–5

Lenf nodu kesitinde üst yarıda, normal yapıyı silen, psödonodüler görünüm oluşturan lenfoid infiltrasyon, alt yarıda küçük büyütmelerde eozinofilik yuvarlakça yapılar halinde, değişik boyutlarda ve yer yer birbiriyle birleşen granülomlar izlenmektedir (A, H&Ex40).

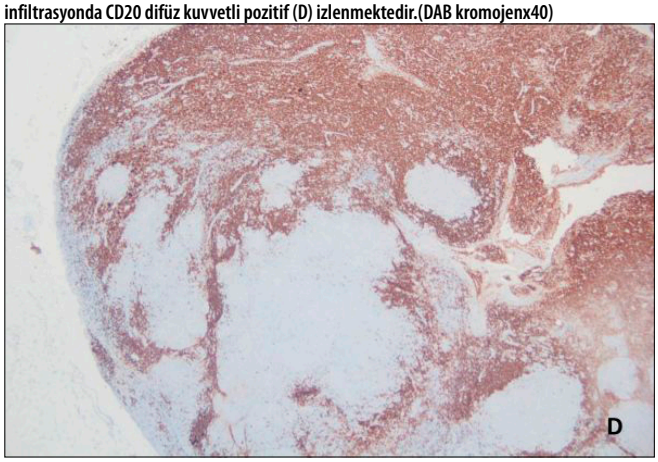
Büyük büyütmede lenfoid infiltrasyonun küçük olgun morfolojide lenfositler ve proliferasyon merkezlerinde (ok) yoğunlaşan orta boyutlu prolenfositik hücrelerden oluştuğu gözlenmektedir (B, H&Ex400).



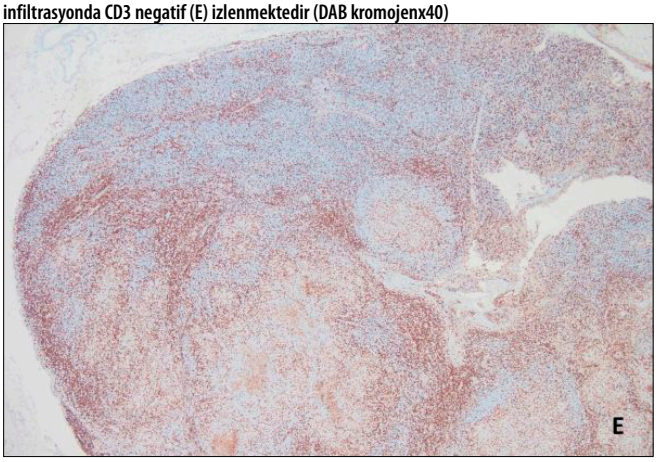
Epiteloid histiositlerden oluşan granülomun merkezinde çevresinde histiositlerin palizat oluşturduğu (ok) kazeifikasyon tipi nekroz (*) izlenmektedir (C, H&Ex100).



Lenf nodu kesitinde üst yarıda belirgin olan, alt yarıda granülomlar arasında yerleşen infiltrasyonda CD20 difüz kuvvetli pozitif (D) izlenmektedir.(DAB kromojenx40)



Lenf nodu kesitinde üst yarıda belirgin olan, alt yarıda granülomlar arasında yerleşen infiltrasyonda CD3 negatif (E) izlenmektedir (DAB kromojenx40)



Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-25 Referans Numarası: 110

MANTLE HÜCRELİ LENFOMA (MHL): ORBİTAL RÖLAPS

Güçhan Alanoğlu[1], Dilek Özkaya[2]

[1]Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Abd Hematoloji Bd
[2]Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Abd

Orbital lenfomalar tüm orbital tümörlerin yarısını tüm Hodgkin dışı lenfomaların. %1-2 sini oluşturmaktadır. Olguların çoğunluğu B hücre kökenli olup en sık görülen histolojik tip marjinal zon lenfoma olup onu follikuler lenfoma, diffuz büyük B hücreli lenfoma ve Mantle hücreli lenfoma (MHL) takip etmektedir. Orbital lenfomalar göz çevresi dokular; konjuntiva, göz kapakları, lakrimal bezler ve yumuşak doku tutulumları ile kendini gösterir. Hodgkin dışı lenfomaların %5 inde ikincil orbital tutulumu gözlenmiştir. MHL nadiren tutulmaktadır (%1-5) Sıklıkla erkeklerde ve 60 yaş üzerinde kötü prognoz ile seyretmektedir. Gözün iki taraflı tutulumu yaygın hastalık durumunda daha sık görülmektedir. Bu sunumda; 54 yaşında 3 yıl önce gastroentestinal sistemden MHL tanısı alıp kemoterapi sonrası tam yanıtlı takip edilen erkek hastanın; gözlerinde şişlik olması nedeni ile saptanan orbital MHL relapsı ve tedavisi tartışılacaktır.

54 yaşında erkek hasta 2021 Mart ayında demir eksikliği etyolojisi araştırılırken yapılan endo kolon endoskopi tetkikinde duodenum, ilioçekal valv, transvers kolon, inen kolon sigmoid kolon ve rektumda MHL tanısı aldı. Kemik iliği tutulumu mevcuttu. MİPİ skoru 5.3 olarak değerlendirildi. Ki 67 %40, LDH 268 Üst sınır 247, Ecog2. PET: Vücutta yaygın ılımlı FGD tutulumu (2-5) gözlendi. RCHOP tedavisi başlandı. Hastada 2. Kür sonrası yenilenen PET belirgin regresyon gözlendi. 8. Kür tedavi sonrasında ise tam yanıt alınarak hasta kontrollarına düzenli gelmeye başladı. 2024 Ocak ayında gözlerinde şişme nedeniyle yapılan PET CT de bilateral orbital tutulum SUV max 5.6 saptandı. Biopsi ile MHL tanısı aldı. Servikal lenf düğümlerinde de düşük tutulumlar mevcut idi. Gastroentestinal sistemde tutulum yoktu. Hastaya İbrutinib 140 mgr 1x4 mgr başlandı. Hızla yanıt alınarak kitlenin küçüldüğü klinik olarak gözlendi. Çekilen 4. Ay PET CT de tam yanıt olarak değerlendirildi. Hasta halen remisyonda olup, idame tedavi ile takip edilmektedir.

Orbita ve eklerinin lenfomatöz tutulunu nadir olmakla birlikte gözün en sık görülen kötücül hstalığıdır. Vakaların çoğunluğu extra nodal marjinal B hücreli lenfomadır. MCL nın orbital tutulumu çok nadir görülmektedir. Gözde kitle, şişme, proptosis ile başvurmaktadırlar. Akyıldız ve ark. 96 olguluk orbital lenfoma serilerinde MHL %4.1 olarak saptanmıştır(1). Iqbal ve ark. Literatür taramasında 9 MHL yeni orbital tutulum, 4 relaps olarak değerlendirilmiştir.(2) Olguları ikisi haricinde hepsi erkekdir. Dört relaps olgusunun birine bizim hastamızda da olduğu gibi ibrutinib tedavisi uygulanmıştır. Parsiyel yanıt alınmıştır. MHL hem primer tanıda hem de relaps ortamında orbital tutulum ile kendini gösterebilir. Bu olguların ileri evre hasta olduklarını kabul ederek yüksek doz kemoterapi, radyoterapi, otolog kök hücre nakli gibi tüm seçenekleri değerlendirmek gerekir.

Anahtar kelimeler: Orbital lenfoma, mantle hücreli lenfoma,rölaps

Kaynaklar

1. Akyildiz A, Comprehensive analysis of orbital lymphoma in a Turkish cohort: clinical characteristics, histological subtypes, treatment modalities, prognostic factors, and implications for management. Ann Hematol. 2024 Mar;103(3):905-915.
2. Iqbal M, Castano YG, Sher T, Kharfan-Dabaja MA. Intraocular involvement of Mantle cell lymphoma: A case report and literature review. Hematol Oncol Stem Cell Ther. 2021 Jun;14(2):147-152.

Tedavi 4. ay Hastadan izinleri alınmıştır.

Tedavi 2. ay Hastadan izinleri alınmıştır.

Tedavi öncesi Hastadan izin alınmıştır.

Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları

P-26 Referans Numarası: 116

HEMOFİLİ HASTALARINDA KEMİK METABOLİZMASININ DEĞERLENDİRİLMESİ: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Tuba Ersal[1]

[1]Bursa Uludağ Üniversitesi, Hematoloji Bilim Dalı

Giriş-Amaç: Hemofili, pıhtılaşma faktörü VIII (Hemofili A) ve IX (Hemofili B) eksikliğine bağlı gelişen kalıtsal bir kanama bozukluğudur. Hemofili hastaları artropati, immobilizasyon gibi nedenlerle osteopeni/osteoporoz için riskli gruptur. Bu çalışmanın amacı hemofili hastalarındaki düşük kemik mineral dansitesi (BMD) sıklığını ve bununla ilişkili olabilecek ek faktörleri değerlendirmektir.

Yöntem ve method: Merkezimizde takip edilen 58 hemofili A ve B hastasının kemik metabolizmasını retrospektif olarak değerlendirdik. Hastaların kemik mineral yoğunluğu DEXA ile değerlendirildi ve serum D vitamini düzeyi, alkalen fosfataz, parathormon, kalsiyum, fosfor, AST, ALT ve kreatinin düzeyleri bakıldı.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 58 hemofili hastasının %87.9'u (n=51) hemofili A, %12.1'i (n=7) hemofili B hastasından oluşmaktaydı. Bu hastaların %70.7'si (n=41) ağır, %19'u (n=11) orta ve %10.3'ü (n=6) hafif hemofili vakasıydı. Medyan yaş 37.5 (21-66) olup hepsi erkekti. Tüm hastalarımız kemik mineral yoğunluğu (DEXA) için değerlendirildiğinde %36.2 hastada DEXA sonucu normal değerlendirilirken, %63.8'nin BMD'u normalden düşüktü. Osteopeni oranı %50, osteoporoz oranı %13.8 bulundu. Medyan D vitamini düzeyi 14.7 µg/L (4.4-51.6) idi. Faktör düzeyi ile DEXA arasında ise istatistiksel açıdan anlamlılık görüldü (p=0.005). ROC analizinde Youden indeksine göre faktör düzeyinin cut-off değeri %2.32 iken bu değer için eğri altı alan (AUC) 0.725 (%95 CI 0.587-0.863) p=0.005 idi. Bu cut-off değer için seçicilik %95, özgüllük %43 saptandı. Serum D-vit, alkalen fosfataz, parathormon, kalsiyum, fosfor, AST, ALT ve kreatinin düzeyleri ile BMD arasında ilişki saptanmadı.

Tartışma- Sonuç: Düşük BMD önemli bir halk sağlığı problemidir ve hemofili hastalarında sık görülmektedir. Çalışmamıza göre faktör düzeyi azaldıkça osteoporoz/osteopeni sıklığı artmaktadır. Osteoporoz önlenebilir ve tedavi edilebilir bir hastalıktır. Çalışmamıza göre faktör düzeyi %2.32'den daha az olan hemofili hastalarının tarama ve tedavilerinin erken yaşta başlatılması bu hastaların beklenen yaşam sürelerinin artması nedeniyle daha da önem kazanmaktadır.

Anahtar kelimeler: hemofili, kemik mineral yoğunluğu, osteopeni, osteoporoz

Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-27 Referans Numarası: 117

''LENFAMATOZİS CEREBRİ '' TANIMINDAN İZOLE T HÜCRELİ SANTRAL SİNİR SİSTEMİ LENFOMASI TANISI ALAN NADİR BİR VAKA

Nurcan Fadime Alhan[1], Ece Vural[1], Utku Iltar[1], Orhan Kemal Yücel[1], Ozan Salim[1], Levent Ündar[1]

[1]Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi

Primer Santral Sinir Sistemi Lenfomaları, kitle etkisi olmaksızın yaygın, kontrastlanma göstermeyen infiltratif lezyonlar olarak da ortaya çıkabilir. Bu çok nadir varyant, Lenfomatozis serebri (LC) olarak adlandırılır. Subakut ilerleyici demans, yürüme ve denge bozukluğu ile klinik prezentasyonu mevcuttur. Spesifik olmayan klinik ve nöro-radyolojik görüntüleme özellikleri nedeniyle, geniş bir ayırıcı tanı yelpazesi içerir (toksik-metabolik bozukluklar, küçük damar vaskülopatisi, inflamatuar veya nörodejeneratif etiyolojiler, Behçet hastalığı, SLE gibi). Bu sebeplerden dolayı yanlış teşhis edilebilir veya tanı süreci uzayabilir.(1) (2)

Lenfomatozis serebri ile ilgili Literatürde 50'den az vaka bildirilmiş olup klinik sonuçları oldukça kötüdür. Bildirilen vakaların çoğunun, hastalığın başlangıcından sonraki 6-12 ay içinde öldüğü, vakaların bir kısmına postmortem tanı konulduğu gözlenmiştir.(3)

Bizim vakamız, Literatür bilgileri ışığında daha erken tanı konulan ve Otolog Kök Hücre nakline götürülen ve postnakil 2ci yılında hala remisyonla izlenen, nadir bir vakadır.

Vaka: 57 yaşında, bilinen sistemik hastalığı olmayan erkek hasta, Ocak 2022 tarihinde yaklaşık 3 hafta önce başlayan şiddetli baş ağrısı, ilerleyici unutkanlık,son zamanlarda artan yürüme ve konuşma bozukluğu, dengesizlik ile hastaneye getirildi. Beyin MR'da: Bilateral frontal loblarda ve bilateral bazal ganglionlarda, solda daha geniş bir alanda insular kortekse ve sol temporal lob lateraline kadar uzanan, sol krus serebride düzensiz sınırlı belirgin şekil oluşturmayan kontrastlanan alanlar ve çevresinde eşlik eden yaygın sinyal artışları ile ventrikül duvarında subependimal kontrastlanmayan nodüler lezyonlar görüntülendi. Lenfomatozis serebri ve ayrıcı tanıda daha düşük olasılıkla metastaz olarak raporlandı. Beyin cerrahisi bölümünce sterotaktik biyopsi yapılan hastanın patoloji sonucu: reaktif inflamatuar ya da enfeksiyöz süreç olarak bildirildi. Hasta enfeksiyöz ve inflamatuar süreçler yönünden tetkik edilirken, Lenfomatozis serebri tanımı, merkezi sinir sisteminin nadir görülen bir primer lenfoma tipi olması nedeni ile Patoloji preparatı bir üst merkeze konsulte edildi. Bu süreçte metastaz ve Lenfoma açısından tetkik edilen hastada Torax, Tüm abdomen BT ve PET CT de sistemik tutulum gözlenmezken, Kemik iliği aspirasyon ve biyopsisi normoselüler, Protein Elektroferezi, serum ve idrar İmmunfiksasyon elektroforezi, serum serbest hafif zincir düzeyleri, BOS incelemesi normal saptandı. Enfeksiyöz sebepler (HIV, Hepatit, EBV) ekarte edildi. Immun yetmezlik açısından serum IgG, A, M değerleri istendi ve hastada hipogamaglobulinemi tespit edildi. Üst merkeze gönderilen Patoloji konsultasyon sonucu: T hücreli Primer Santral Sinir Sistemi Lenfoması olarak raporlandı, TCR klonalite analizi anlamlı bulundu.

4 kür yüksek doz Metorexat içeren MATRİX rejimi (Metotrexat – Citarabin-Thiotepa-Rituxumab) uygulandı, 2.ci ve 4.cü kür sonrası yapılan MR kontrollerinde remisyonda olan hastaya 19.08.2022 tarihinde Karmustin

/ Thiotepa bazlı Otolog kök hücre nakli yapılmıştır. Postnakil 2ci yılında halen kliniğimizde Remisyon ile izlenmektedir.

Tartışma: Lenfamatozis Cerebri ve PMSS Lenfomalarında yaş, cinsiyet dağılımı gibi demografik özellikler benzerdir. Ancak Lenfomatozis cerebri tanısının, vakaların 1/3 ünde tanımlandığı gözlenmiştir. Tanı sürecinin bu şekilde gecikmesi ve tanı oranının düşük olmasında; Klinik prezantasyonun demans, depresyon olarak kolayca yanlış tanı konulabilecek kişilik ve bilişsel bozukluklarla olması, rutin pratikte acil beyin MR görüntülemesi yapılmaması, MR bulgularının non spesifik olması, ayırıcı tanıda toksik-metabolik bozukluklar, küçük damar vaskülopatisi, inflamatuar veya nörodejeneratif etiyolojiler, Behçet hastalığı, SLE gibi çoklu sebepler olması sıralanabilir. (2)

Literatür tarandığında hastaların ortanca yaşı 50-60 y olup, başvuruda en sık kognitif –bilişsel bozukluklar, ilerleyici demas, davranış ve yürüme bozukluğu olduğu saptanmıştır. MR görüntülemede kitle etkisi ve kontrast artışı olmadan, yaygın - bilateral tutulum görüldüğü, semptomların başlangıcından ilk 6-12ay içinde vakaların öldüğü ve çoğu vakaya postmortem tanı konulabildiği görülmüştür (2,4,5,6,7). PubMedde sistematik literatür incelemesinde 45 hastada 40 olguda B hcli Lenfoma, 4 olguda Thcli Lenfoma tespit edildiği bildirilmştir. (7)

Sonuç: Lenfomatozis serebri, hızla ilerleyen demans ve yürüme bozukluğu ile prezente olup, kortikospinal yol boyunca yaygın olarak beyaz cevheri infiltre eden, gri cevherin olası tutulumu gözlenen, kontrastsız veya kitle benzeri olmayan kontrastlanma gösteren, Primer Santral Sinir Sisteminin nadir bir formudur(7)Tanı oranı oldukça düşük ve süreç uzundur. Bu nadir hastalığın varlığı ve olasılığının bilinmesi, kötü klinik sonuçların önlenebilmesi ve erken biyopsinin gerekliliğini vurgulamaktayız.

Anahtar kelimeler: Lenfomatozis Cerebri, SSS Lenfoması

Kaynaklar

1.Ferreri AJ, Marturano E. Primary CNS lymphoma. Best practice & research Clinical haematology. 2012;25(1):119-30.

2.Kitai R, Hashimoto N, Yamate K, Ikawa M, Yoneda M, Nakajima T, et al. Lymphomatosis cerebri: clinical characteristics, neuroimaging, and pathological findings. Brain tumor pathology. 2012;29(1):47-53.

3.Izquierdo C, Velasco R, Vidal N, Sánchez JJ, Argyriou AA, Besora S, et al. Lymphomatosis cerebri: a rare form of primary central nervous system lymphoma. Analysis of 7 cases and systematic review of the literature. Neuro-oncology. 2016;18(5):707-15.

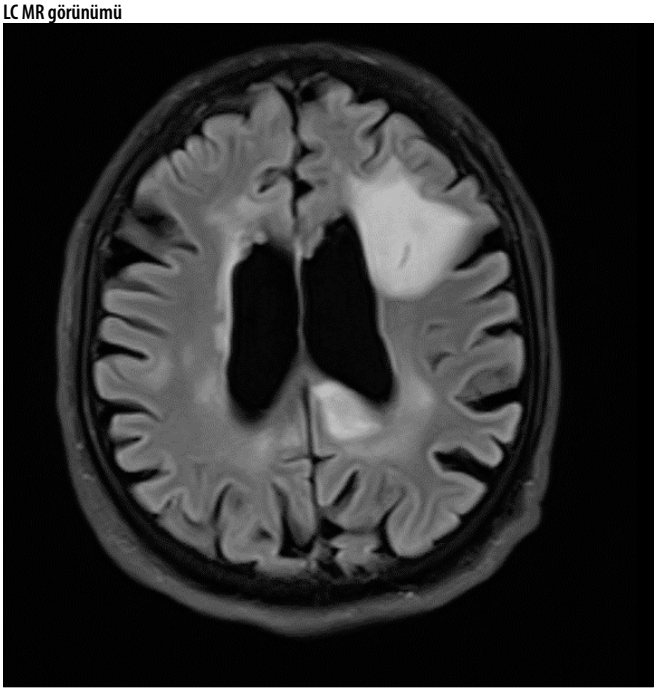
4.Kanai R, Shibuya M, Hata T, Hori M, Hirabayashi K, Terada T, et al. A case of 'lymphomatosis cerebri' diagnosed in an early phase and treated by whole brain radiation: case report and literature review. Journal of neuro-oncology. 2008;86(1):83-

5.Sugie M, Ishihara K, Kato H, Nakano I, Kawamura M. Primary central nervous system lymphoma initially mimicking lymphomatosis cerebri: an autopsy case report. Neuropathology : official journal of the Japanese Society of Neuropathology. 2009;29(6):704-7.

6.Keswani A, Bigio E, Grimm S. Lymphomatosis cerebri presenting with orthostatic hypotension, anorexia, and paraparesis. Journal of neuro-oncology. 2012;109(3):581-6.

7.Li L, Rong JH, Feng J. Neuroradiological features of lymphomatosis cerebri: A systematic review of the English literature with a new case report. Oncology letters. 2018;16(2):1463-74.

LC MR görünümü



■ Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

P-28 Referans Numarası: 120

EŞ ZAMANLI JAK2 VE BCR-ABL POZİTİFLİĞİNİN GÖRÜLDÜĞÜ NADİR BİR OLGU

İbrahim Önal[1], Tarık Onur Tiryaki[2]

[1]Sbü Şişli Hamidiye Etfal Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Abd
[2]Sbü Şişli Hamidiye Etfal Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Abd, Hematoloji Bd, İstanbul,türkiye

Giriş: Kronik Miyeloproliferatif Hastalıklar (KMPH)**,** başlıca Philadelphia kromozomu (Ph) mutasyonu taşıyan ve taşımayan olmak üzere iki grupta tanımlanmaktadır. Ph mutasyonunun varlığı Kronik Miyeloid Lösemi (KML) tanısında temel yol göstericiyken; diğer KMPH tanısında Jak2 V617F, Kalretikülin (CalR), MPL gibi mutasyonlar önemli rol oynamaktadır. Nadiren bu mutasyonlar birlikte görülebilir. Bcr-Abl mutasyonu ile eş zamanlı Jak2 V617F mutasyonu izlenebildiği gibi daha sıklıkla tedavi seyrinde ikinci bir mutasyon varlığı olarak gözlenmektedir. Burada Bcr-Abl mutasyonu ile eş zamanlı Jak2 V617F mutasyonu izlenen bir olgunun paylaşılması amaçlandı.

Olgu: 62 yaşında kadın hasta, 2010 yılında geçirilmiş meme kanseri öyküsü ile remisyonda izlemdeyken yapılan görüntülemelerinde sol humerus proksimal diyafizde, intramedüller alanda şüpheli lezyon saptanmış. Yapılan kemik biyopsisinde metastaz lehine bulgu izlenmemekle beraber sayıca artmış, iri, hiperlobüle, hiperkromazik, yer yer sıkı agregat oluşturan atipik megakaryositlerin izlendiği hipersellüler ilik parankimini de içeren kemik dokusu olarak değerlendirilmiş. Son 3 yıldır sebat eden trombositoz ve mevcut kemik biyopsisi ile tarafımıza yönlendirildi. Periferik yaymada yer yer displazik değişikliklerin eşlik ettiği trombositoz mevcuttu. Fizik muayenede özellik gözlenmezken, yapılan karın ultrasonografisinde dalak 13 cm olarak değerlendirildi. Olası KMPH tanısına yönelik bakılan periferik kan Jak2 V617F gen mutasyonu %11.06 pozitif, CalR ve MPL gen mutasyonu negatif izlendi. Periferik kan Bcr-Abl p210 gen mutasyonu %1.18 (IS) pozitif saptandı. KMPH ve KML ön tanılarıyla kemik iliği biyopsisi ve kemik iliğinden genetik tetkikler tekrarlandı. Kemik iliği biyopsisi yaşa göre belirgin hipersellüler, fokal orta derecede artmış retikülin lif artışı ile beraber matür granülositik seride artış, belirgin megakaryosit artışı ve nükleer atipi, pleomorfizm ve agregat oluşumları izlendi. Başta Primer Miyelofibrozis olmak üzere KMPH ile uyumlu değerlendirildi. İlik kanından alınan Jak2 V617F mutasyonu %20.47, Bcr-Abl p210 %2.47 (IS) saptandı. Konvansiyonel sitogenetik incelemede 46,XX, t(9;22)(q34;q11.2) translokasyonu görüldü. DIPSS-plus skoru düşük olan hastaya yakın izlemle imatinib 400 mg/gün, allopürinol ve asetil salisilik asit tedavisi başlandı. Tedavinin 1.ayında bakılan Bcr-Abl p210 %0.64 (IS) gerilerken,

trombositozun sebat etmesi üzerine yaşı ve trombositozu göz önüne alınarak yakın izlemle almakta olduğu imatinib tedavisine hidroksiüre tedavisi eklendi.

Tartışma: Ph mutasyonu ile Jak2 V617F gen mutasyonunun eş zamanlı varlığı nadir görülen bir durumdur. Daha sıklıkla KML tedavisi seyrinde veya KMPH tedavisi seyrinde ikinci bir mutasyon olarak gözlenmektedir. İki farklı klon oluşu ve nadir bir durum olması sebebiyle net bir tedavi algoritması bulunmamaktadır. Yazılarda her iki klona yönelik eş zamanlı tedavi uygulama, bir klona yönelik tedavi uygulanırken diğerinin tedavisiz izlemi, allogeneik kök hücre nakli gibi farklı modalitelerin uygulanabildiğini görmekteyiz. Fakat net bir fikir birliği bulunmamaktadır.

Anahtar kelimeler: Kronik Miyeloproliferatif Hastalık, Kronik Miyeloid Lösemi, Primer Miyelofibrozis

Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları

P-29 Referans Numarası: 134

AĞIR HEMOFİLİ A TANILI HASTADA 2 DOZ ELOCTA® KULLANIMI İLE GERÇEKLEŞTİRİLEN SÜNNET OPERASYONU

Funda Erkasar[1]

[1]Mersin Şehir Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Çocuk Hematoloji

Efmoroctocog alfa (Elocta®) için, küçük cerrahi girişimlerde önerilen doz yara iyileşmesi olana kadar faktör VIII seviyesini 30-60 Ü/dl seviyesine çıkaracak dozlarda, 24 saatte bir uygulama olarak önerilmektedir. Burada günde 1 kez olacak şekilde, toplam 2 doz (38 IU/kg) ile başarı ile gerçekleştirilen bir sünnet vakasını sunuyoruz.

Olgu Sunumu: 2014 yılında 5 aylıkken kan alımı sonrası kanamanın durmaması şikâyeti ile getirilen hastanın fizik incelemesinde 2x2 cm büyüklüğünde hematomu mevcuttu. Yapılan tetkiklerde faktör VIII düzeyi %0,26 bulunarak hasta ağır hemofili A tanısı aldı. Hastaya 3 yaşında faktör rVIII (SHL) profilaksisi başlandı. İzleminde eklem ve yumuşak doku kanamaları devam ettiği için hastaya Mart 2023 tarihinde Elocta® profilaksisi 50 IU/kg, haftada 1 gün olacak şekilde başlandı (1x2000 IU/hafta). Yedi günde 1 olacak şekilde Elocta kullanıldığı 1.5 yıl içinde hastada 2 kez minör kanama (yumuşak doku) gözlendi.

Aile 10 yaşındaki hastaya 2024 yılında sünnet yaptırmak isteği ile müracaat etti. Sünnet öncesi hastanın inhibitörü <0.3 BÜ olarak bulundu. Hastaya operasyondan bir gün önce, profilaksi günü de olduğu için 38 IU/kg dozunda Elocta® IV yapıldı. Operasyon günü koagülasyon parametreleri normal olan hastaya operasyondan 2 saat önce Elocta® aynı dozda tekrarlandı. Aynı gün traneksamik asit 3x10 mg/kg dozunda IV başlandı. Operasyonu başarı ile gerçekleşen, kanaması olmayan hastaya operasyondan 24 saat sonra 2. doz Elocta® yapıldı ve kanaması olmayan hasta taburcu edildi. 1 hafta sonra kontrole geldiğinde hastanın bu süre boyunca kanamasının olmadığı öğrenildi. Yara yerinde herhangi bir sorunla karşılaşılmadı.

Tartışma ve Sonuç: Standart yarı ömürlü FVIII preparatları ile faktör VIII seviyesi 8-12 saat sonra yarı düzeye inerken, uzatılmış yarı ömürlü faktörlerde bu süre 14-19 saattir. Fc teknolojisi kullanılan Elocta®'nın, yarı ömrü SHL'lere kıyasla 1,5 kat daha uzundur. Bu sebepledir ki küçük cerrahi girişimlerde standart yarı ömürlü faktörler kullanıldığında yara iyileşmesine kadar geçen sürede 12 saatte bir faktör uygulanması gerekirken, uzatılmış yarı ömürlü faktörlerde hem uygulama sıklığı azalmakta hem de kullanılan süre daha kısa olabilmektedir.

Sonuç olarak hastamızda olduğu gibi ağır hemofili A hastalarında sünnet gibi bir küçük cerrahi girişimde toplam 2 doz Elocta® kullanılarak başarılı ve güvenle cerrahi girişim uygulanabilmektedir. Bu durum hem hasta yatış süresini kısaltmakta hem de hasta ve çalışan memnuniyetini artırarak aynı zamanda maliyeti de azaltmaktadır.

Anahtar kelimeler: Hemofili, Faktör VIII eksikliği, Küçük cerrahi girişim

Hematolojik Malignitelerde Sitogenetik ve Moleküler Biyoloji / İmmunofenotipleme

P-30 Referans Numarası: 135

AKUT MİYELOİD LÖSEMİDE İZOSİTRAT DEHİDROGENAZ 1 (IDH1) GEN MUTASYONU SIKLIĞI VE KLİNİK: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Yunus Çatma[1], Simge Erdem[1], Aynur Aday[2], Metban Güzel Mastanzade[1], Murat Özbalak[1], İpek Yönal Hindilerden[1], Mustafa Nuri Yenerel[1], Meliha Nalçacı[1], Sevgi Kalayoğlu Beşışık[1]

[1]İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Hematoloji Bd.
[2]İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Genetik Bd.

Giriş: Sitogenetik olarak normal akut miyeloid lösemi (AML) olgularında yaklaşık %40 -50 oranında gen mutasyonları saptanmaktadır. İzositrat dehidrogenaz 1 (IDH1) bu mutasyonlardan biridir. İlk olarak 2008 yılında AML genom dizilerinde tanımlanmıştır. Mutasyon kodon 132'de enzimin substrat bağlama bölgesinde gelişmektedir. AML'de ayrıca IDH1'in mitokondiryal izoformu IDH2'nin kodon 172 bölgesinde de mutasyon olabildiği gösterilmiştir. IDH1/IDH2 somatik mutasyonları AML'de DNA hipermetilasyonunda rol oynar ve terapötik hedef olarak göz önünde bulundurulmaktadır.

IDH1 mutasyonlu AML'de klinik ve biyolojik bilgi sınırlıdır. Bu çalışmada AML tanısı konulan olgularımızda IDH1 mutasyonu sıklığı araştırılmış, klinik özellikleri değerlendirilmiştir.

Yöntem: Tanı sırasında kemik iliği aspirat materyallerinden DNA ekstraksiyonu yapılmış ve saklanmış AML olguları çalışmaya dahil edildi. IDH-1 mutasyonu yeni nesil dizi analizi yöntemiyle (Miseq-Illumina) (İntergen Genetik Hastalıklar Değerlendirme merkezi) çalışıldı. Klinik bilgiler kurum elektronik veri kayıt sisteminden elde edildi. Veriler IBM SPSS-24 kullanılarak analiz edilmiştir. Hastanemiz klinik araştırmalar etik kurulundan tarih ve sayı: 30.04.2024-2541283 ile onay alınmıştır.

Sonuçlar: Ocak 2013-Ekim 2023 tarihleri arasında 57 AML tanılı hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların yaş ortalaması 46 ±15 (20-77) saptanmıştır. Cinsiyet dağılımında erkek:kadın oranı 30:27 olarak belirlendi. IDH mutasyonu %7 (n=4) hastada saptandı.

IDH1 mutasyonu ile NPM-1 mutasyonu %75, IDH1 mutasyonu ile FLT3 mutasyonu %50 sıklığında belirlendi.

IDH1 mutasyonu saptanmış 4 olgu vefat etmişti. Geri kalan 53 AML olgusunda mortalite oranı %52.8 (p=0.067) bulundu. Bu grupta alt grup analizinde allogeneik kök hücre nakli uygulanmış grupta mortalite oranı %41.4, nakil yapılmamış hasta grubunda %71.4 (p=0.02) bulundu. IDH1 mutasyonlu grupta ortalama sağ kalım 14 ay, mutasyon olmayan grupta 43 ay olarak tespit edildi.

AML nüksü IDH1 mutasyonlu grupta 2 hastada ortalama 6 ay, mutasyon olmayan grupta 13 hastada 11 ayda gelişmişti.

Tartışma: Çalışmamız geriye dönük veri derlenmesi şeklinde düzenlenmiştir. IDH1 mutasyonlu AML sıklığı tek merkez verimizin sonucunda literatür ile uyumlu olarak %7 bulunmuştur. Nitekim Messina M ve ark. yaptıkları çalışmada 284 yetişkin AML hastasında IDH mutasyonu sıklığını %14-20, IDH1 %3-20'sinde ve IDH2 %9-20 belirtmişlerdir Schnittger S ve ark. 1414 hastalık geniş bir seride IDH-1 oranını %6,6 olarak belirtilmişlerdir. Bu grup ayrıca NPM-1 ve normal sitogenetik ile olan ilişkisini vurgulamışlardır.

Klinik seyir bilgisi için olguların çok merkezli geniş kitle çalışması oluşturularak değerlendirilmesi daha uygun olacaktır.

Anahtar kelimeler: Akut miyeloid lösemi, IDH1

■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

P-31 Referans Numarası: 138

YENİ TANI MULTİPLE MYELOM HASTALARINDA CD56 NEGATİFLİĞİNİN İNDÜKSİYON TEDAVİ SEÇİMİNDEKİ ROLÜ

Tarık Onur Tiryaki[1], Merve Karaman[2]

[1]Sbü Şişli Hamidiye Etfal Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Abd, Hematoloji Bd
[2]Sbü Şişli Hamidiye Etfal Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Abd, İstanbul,türkiye

Giriş: Multiple miyelom (MM) hastalarının tedavisinde kullanılan proteazom inhibitörleri, immünmodülatör ilaçlar ve kök hücre nakli gibi modalitelerin yaygınlaşmasıyla prognozda önemli gelişmeler elde edilebilmiştir. Günümüzde birçok prognostik faktör tanımlanmakta ve bunlar tedavi seçiminde karar verdirici olabilmektedir. Prognostik belirteçlerden biri de, doğal öldürücü hücreler tarafından eksprese edilen membran glikoproteini olan CD56 hücre yüzey proteininin, plazma hücre yüzeyinde yer alıp almamasıdır. Malign plazma hücrelerinin ortalama %70-80'inde eksprese edilmekle birlikte, CD56 negatifliğinin MM hastalarında genel sağkalım ve ilerlemesiz sağkalım açısından kötü prognostik bir belirteç olduğu belirtilmektedir. Bu çalışmada, yeni tanı MM hastalarında görülen CD56 negatifliğinin indüksiyon tedavi seçimine olan katkısının araştırılması hedeflendi.

Metod ve Yöntem: Şubat 2023 – Nisan 2024 tarihleri arasında MM tanısı konularak tedavisi başlanan 23 hastanın verileri kaydedildi. Tanı anındaki demografik ve laboratuvar verileri ile patolojik bulguları kaydedildi. 2 ve 4 kür bortezomib veya bortezomib ve lenalidomid temelli tedavi sonrasında elde edilen yanıt durumları Uluslarası Miyelom Çalışma Grubu'nun (IMWG) yanıt kriterlerine göre belirlenerek kaydedildi.

Bulgular: Çalışmaya tarafımızca takip edilen %56.5 (n=13) kadın, %43.5 (n=10) erkek olmak üzere 23 MM hastası dahil edildi. Olguların yaşları 41 ile 87 arasında değişmekle beraber, medyan 67 yıldı. Hastaların %69.6'sı (n=16) CD56 pozitif, %30.4'ünün (n=7) CD56 negatif olduğu görüldü. CD56 durumundan bağımsız 17 hasta bortezomib temelli indüksiyon rejimi alırken, 6 tanesinin bortezomib ve lenalidomid temelli rejim aldığı görüldü. Tedavi rejiminden bağımsız olarak 2 kür sonrasında, 13 hastada kabul edilebilir yanıt elde edilirken (Tam Yanıt (TY) ve Çok İyi Kısmi Yanıt (ÇİKY)), 9 hastada kısmi yanıt ve 1 hastada stabil hastalık hali gözlendi. 2 kür tedavi sonrasında yanıt yetersizliği ve/veya yan etki sebebiyle rejim değişimine izin verilirken, bortezomib ve lenalidomid temelli rejim alan hastalardan sadece 1 tanesinin tromboz sebebiyle grup değiştirdiği görüldü. 4 kür sonrasında 1 hastada kısmi yanıt, 21 hastada kabul edilebilir yanıt (TY ve ÇİKY) elde edildi. Bir hasta eşlik eden komorbidite nedeniyle kaybedildi. CD56 durumunun yaş, uygulanan indüksiyon tedavisi, 2 ve 4 kür sonra yanıt durumu, tanı anındaki hemoglobin, kalsiyum, kreatinin, serum serbest kappa/lambda oranı ilişkisi incelendiğinde; CD56 negatifliğinin böbrek yetersizliği ile istatistiksel olarak anlamlı olduğu gözlendi (Tablo 1). İstatistiksel olarak CD56 durumunun indüksiyon tedavi seçimine katkısı izlenmedi.

Tartışma ve Sonuç: CD56 negatifliği MM da kötü prognostik bir faktör olarak karşımıza çıkmaktadır. Yapılan çalışmalarda yeni ilaçların bile CD56 negatifliğinin getirdiği olumsuz prognozun üstesinden gelmede başarısız olabileceği belirtilirken, çok değişkenli bir analiz yapıldığında CD56 durumunun prognostik değerini kaybettiği görülmektedir. Çalışmamızda CD56 ile sağ kalım ilişkisini inceleyecek popülasyon sayısı ve takip süresi elde edilememekle beraber, CD56 negatifliğinde renal yetersizliğin istatistiksel olarak daha sık görüldüğü saptandı. Bu olumsuz prediktif faktöre sahip hastalarda yeni nesil ajanlarla daha iyi bir sağkalım elde edilebileceğini öngörmekteyiz.

Anahtar kelimeler: Multiple Miyelom, İmmunmodülatuar İlaç

Tablo 1. CD56 durumuna göre sosyodemografik ve klinik değişkenlerin karşılaştırılması

	CD56 Negatif (N=7)	*CD56 Pozitif (N=16)*	*p*
Cinsiyet			
Kadın	2 (%28,6)	11 (%68,8)	0.169a
Erkek	5 (%71,4)	5 (%31,3)	
İndüksiyon rejimi			
Bortezomib Temelli	4 (%57,1)	13 (%81,3)	0.318a
Bortezomib ve Lenalidomid Temelli	3 (%42,9)	3 (%18,8)	
2 kür sonra yanıt			
TY + ÇİKY	4 (%57,1)	9 (%56,3)	1.000a
KY	3 (%42,9)	6 (%37,5)	
Stabil Hastalık	0 (%0,0)	1 (%6,3)	
4 kür sonra yanıt			
TY + ÇİKY	7 (% 100)	15 (%93,4)	0.753a
KY	0 (%0,0)	1 (%6,6)	
Stabil Hastalık	0 (%0,0)	0 (%0,0)	
Yaş, Median (min-max)	62,0 (41,0-77,0)	69,5 (52,0-87,0)	0.160b
Tanı anı Hb, Median (min-max)	9,5 (6,9-11,5)	10,4 (6,3-15,3)	0.300b
Tanı anı Kre, Median (min-max)	2,4 (0,5-6,1)	1,18 (0,6-3,7)	0.023b
Tanı anı Kalsiyum, Median (min-max)	11,5 (9,3-18,8)	10,8 (8,1-16,7)	0.181b
Serum serbest kappa/lamda, Median (min-max)	224,0 (0,1-824,0)	4,2 (0,01-190,2)	0.071b

a:Fiher's Exact test, b:Mann Whitney U test, $p<0.05$ İstatistiksel olarak anlamlı

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-32 Referans Numarası: 139

SPLENİK MARJİNAL BÖLGE LENFOMASI İLE EŞ ZAMANLI HEPATİT B VİRÜS ENFEKSİYONU SAPTANAN BİR OLGU

Aslı Odabaşı Giden[1]

[1]Ordu Devlet Hastanesi

Splenik marjinal bölge lenfoması (SMZL), küçük ila orta büyüklükteki olgun B hücrelerinden oluşan, nadir görülen, yavaş seyirli bir B hücreli Hodgkin dışı lenfomadır (NHL) ve tüm NHL'lerin %1-2'sini oluşturur. Bu hastalığın nadirliği göz önüne alındığında, klinik görünümü, etiyolojisi, tedavisi, prognozu ve fizyopatolojisi tartışmalı olmaya devam etmektedir. Bu sunumda splenik marjinal bölge lenfoması tanısı alan ve eş zamanlı olarak hepatit B virüsü (HBV) enfeksiyonu saptanan olgu ele alınmıştır.

Vaka: 70 yaşında bayan hasta dış merkeze halsizlik şikayeti ile başvurusunda anemi ve lökositoz saptanan hasta tarafımıza yönlendirildi. Halsizlik şikayeti olan hastanın kan tetkiklerinde hgb:9 g/dl,wbc:13,12 10^9/L, lenfosit 10,17 10^9/L, nötrofil:1,77 10^9/L, Plt:97 10^9/L, ANTİ-HBc IgM ve ANTİ-HBc IgG + saptandı. Hastanın yapılan görüntülemelerinde dalak boyutu 220 mm olarak saptandı, portal hipertansiyon bulgusu, LAP ve PET CT de anlamlı tutulum saptanmadı. Hastaya kemik iliği biyopsisi yapıldı. Kemik iliği aspirasyon incelemelerinde lenfoid hücre infiltrasyonu saptandı. Kemik iliği patolojisi, flow sitometri ve klinik değerlendirmeleri sonucunda hastaya splenik marjinal bölge lenfoması tanısı konuldu. Hasta ANTİ-HBc IgM pozitifliği nedeniyle gastroenteroloji polikliniğine yönlendirildi. Hasta akut viral HBV olarak değerlendirildi. Entakavir tedavisi başlandı. Hastaya entakavir tedavisi sonrasında rituksimab tedavisi planlanarak takibe alındı.

Tartışma: SMZL, kendine özgü ve iyi karakterize edilmiş bir B hücreli neoplazmdır. Karakteristik özellikleri splenomegali, villöz morfolojiye sahip orta derecede lenfositoz, başta kemik iliği olmak üzere çeşitli organların intrasinüzoidal tutulumudur, nispeten yavaş bir seyir göstermektedir. Hepatit C virüsü (HCV), primer splenik lenfoma vakalarının %36'sında gözlenmiştir ve gelişiminde HCV enfeksiyonunun bir rolü olduğunu öne sürülmüştür. Son zamanlarda B hücreli lenfomaların patogenezinde HBV enfeksiyonunun rolü daha fazla ilgi görmektedir. SMZL'nin nadir olması ve HBV enfeksiyonunun dünya çapında değişen görülme sıklığı nedeniyle, ikisi arasındaki yakın ilişki hala tartışma konusudur. Eşzamanlı kronik HBV enfeksiyonu mevcut olduğunda, antiviral tedavi virüsün ve onunla ilişkili onkogenlerin veya tümör büyüme faktörlerinin baskılanmasına ve ardından antijenik uyarının inhibisyonuna yol açar. Literatürde hepatit B tedavisi sonrasında remisyona giren SMZL vakaları mevcuttur. HBV enfeksiyonu SMZL gelişiminde etiyolojik rol oynayabilir. Bazı Batı ülkelerinde

HCV'ye benzer şekilde, HBV'nin bazı coğrafi bölgelerde SMZL gelişimi için olası bir risk faktörü olabileceğini gösterilmiştir. Türkiye'den yapılan bir çalışmada da SMZL hastalarında kronik HBV enfeksiyonu prevalansının arttığını rapor edilmiştir. Bu ilişki ve HBV'nin prognostik etkisi hakkında daha iyi veriler ve daha sağlam sonuçlar sağlayacaktır. Bu nadir lenfomayla ilgili daha büyük çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Hepatit B virüs, splenik marjinal bölge lenfoması, splenomegali

Kaynaklar

1. Franco V, Florena, Iannitto E. Splenik marjinal zon lenfoma. Blood, Amerikan Hematoloji Derneği Dergisi. 2003; 101(7):2464-72.
2. Koot A, Visscher A, Huits R. Hepatit B için tedavi edilen bir hastada splenik marjinal zon lenfomasının remisyon: HBV ile ilişkili lenfoma olgusu. Acta clinica Belgica. 2015; 70(4):301-3.
3. Okay M, Aslan T, Özdemir E, Üner A, Sağlam A, Güngör E, et al. Türkiye'de Splenik Marjinal Zon Lenfoma: Etiyolojik ve Olası Prognostik Faktör Olarak Hepatit C Virüsü Yerine Hepatit B ile İlişkisi - Çok Merkezli Bir Kohort Çalışması. Türk Hematoloji Dergisi : Türk Hematoloji Derneği'nin resmi dergisi. 2020 Mayıs 6; 37(2):84-90.

Erişkin Akut Lösemiler

P-33 Referans Numarası: 142

FUNGAL ENFEKSİYON SEYRİNDE MASİF HEMOPTİZİ GELİŞEN AKUT MYELOİD LÖSEMİ HASTALARININ SONUÇLARI; TEK MERKEZ 15 YILLIK DENEYİM SONUÇLARI:

Ezel Elgün[1], Şeyma Yavuz[1], Fazıl Çağrı Hunutlu[1], Tuba Güllü Koca[1], Sinem Çubukçu[1], Tuba Ersal[1], Vildan Özkocaman[1], Fahir Özkalemkaş[1]

[1]Bursa Uludağüniversitesi Tıp Üniversitesi Hematoloji Ana Bilim Dalı

Giriş: Diffüz alveolar hemoraji hematolojik ve hematolojik olmayan malignitelerde ölümcül bir potansiyele sahip akciğer hastalığı sendromudur. Bu sendromu tetikleyici faktörleri arasında trombositopeni, altta yatan enfeksiyon, kaogülopati, antikoagülan kullanımı sayılabilir. Dispne,ateş ve öksürük genellikle görülen semptomlardır. Tanı öncelikle radyolojik ve bronkoskopik bulgulara dayanır. Enfeksiyonlar içinde filamentli mantarların neden olduğu enfeksiyon en şiddetlidir. Özellikle nekrotizan bronkopnömoni, miçetoma ve nadir ölümcül hemoptizi ile komplike pulmoner kavitasyona neden olabilir. Bu vaka serimizde diffüz alveolar hemoraji gelişen akut lösemi hastaların özellikleri, dökümente edilen fungal enfeksiyon ve alveolar hemoraji geliştiğindeki koagülasyon parametreleri sonuçlarını değerlendirilmeyi amaçladık.

Bulgular: Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalında Ocak 2009 – Ağustos 2024 tarihleri arasında fungal enfeksiyon seyrinde hemoptizi gelişen akut myeloid lösemi hastaların %10'nunda alveolar hemoraji saptandı. Merkezimizin 15 yıllık deneyiminde alveolar hemoraji gelişen akut myeloid lösemi tanılı 6 hastanın verileri değerlendirildi. Hastaların özellikleri Tablo-1' de bulunmaktadır.Hastaların medyan tanı yaşı 55 yıl olarak saptandı.Akut lösemi hastaların cinsiyet dağılımına göre 6 hastanın erkek olduğu görüldü. Akut lösemi alt tiplendirmesine göre %17'si Aml-M0, %17'si Aml-M1,%17'si Aml-M2, %17'si Aml-M4, %32'si MDS transforme AML'idi. Alveolar hemorajinin geliştiği sırada uygulanan kemoterapilerin %67'si 3+7 remisyon indüksiyon, %33'ü EMA 'idi.Hastaların %17'sinde alveolar hemoraji tanı aldığı zaman kemoterapinin ilk 7 gününde iken;hastaların %83'ü ise kemoterapinin 8-21. günleri arasında saptandı.Hastaların şikayetlerinin değerlendirildiğinde 6'sında hemoptizi, 2'sinde dispne, 1'inde öksürük görüldü.Hastaların %33'ünün bronkoskopi ile alveolar hemoraji olarak değerlendirilirken; hastaların %67'sinde genel durumu kötü olması ve bronkoskopiyi tolere edemediği için toraks bilgisayarlı tomografi bulguları ile alveolar hemoraji olarak değerlendirildi.Alveolar hemoraji tanısı aldığında hastaların sadece %67'sinde trombositler 20.000 üzerindeyken; diğer koagülasyon sonuçları değerlendirildiğinde hastaların 6'sında de fibrinojenin 150 gr/dL üzerinde, INR 1,5 altında ve ISTH skorunun 5'in altında olduğu görüldü. Tedavi sürecinde hastalardan alınan balgam veya kan kültür sonuçlarına göre 6'sında da mikozis üremesi sonuçlandı.Hastaların 3' ünde Aspergillus fumigatus, 2' sinde Candida albicans, 1' inde Fusarium spp. Kültür üremesi sonuçlandı.Alveolar hemoraji tanı sonrasında tedaviye rağmen hastaların %83'ü hayatını kaybetti.

Sonuç: Diffüz alveolar hemoraji akut lösemi hastalarında nadir ama ölümcül komplikasyona neden olabilir. Hemen tedavi edilmez ise hızla solunum yetmezliğine ilerleyen hipoksi meydana gelebilir. Bu komplikasyon en çok kemoterapinin neden olduğu aplazi döneminde ortaya çıabilir. Hematolojik hastalarda aplazi döneminde filamentöz mantar enfeksiyonun invaziv olurken;daha iyi önleyici ve tedavi edici antifungal tedavilere ihtiyaç vardır. Ancak hastalar tüm klinik seyir boyunca hemoptizi açısından yüksek bir şüphe ile izlenmelidir.

Anahtar kelimeler: Fungal enfeksiyon, Alveolar hemoraji, Akut myeloid lösemi

Kaynaklar

1. O. Gorelik, N. Cohen, I. Shpirer, D. Almoznino-Sarafian, I. Alon, M. Koopfer, R.Yona and D. Modai; Fatal Haemoptysis Induced by Invasive Pulmonary Aspergillosis in Patients with Acute Leukaemia During Bone Marrow and Clinical Remission: Report of Two Cases and Review of the Literature; 2000 The British Infection Society;277-282
2. Aydin M.; Eric L. Flenaugh; and Michelle Nichols; Hemoptysis, Anemia and Respiratory Failure:A Rare Initial Presentation of Acute Leukemia; 2005 Journal of the national medical association;1555-1557

Tablo 1. Hastaların genel özellikleri

	n=6
Tanı Yaşı (yıl)	55 (43-74)
<50 yıl	2 (%33)
≥50 yıl	4 (%67)
Cinsiyet	
Kadın	0
Erkek	6 (%100)
Tanı	
Aml-M0	1 (%17)
Aml-M1	1 (%17)
Aml-M2	1 (%17)
Aml-M4	1 (%17)
MDS transforme Aml	2 (%32)
Alveolar hemoraji geliştiği kemoterapi	
3+7 ri	4 (%67)
EMA	2 (%33)
Alveolar hemoraji geliştiği kemoterapi günü	
<7 gün	1 (%17)
≥7 gün	5 (%83)
Alveolar hemoraji Tanısı	
Bronkoskopi ile uyumlu	2 (%33)
Toraks BT si ile uyumlu	4 (%67)
Alveolar hemoraji Semptomu	
Hemoptizi	6 (%100)
Dispne	2 (%33)
Öksürük	1(%17)
Takibinde balgam veya kan kültüründe mikozis üremesi saptanan	6 (%100)
Takibinde antifungal tedavi	
Flukonazol	1 (%17)
Kaspofungin	2 (%33)
Vorikonazol	1 (%17)
Amfotersin B	2 (%33)
Alveolar hemoraji geliştiğinde trombosit sayısı	
<20.000	2 (%33)
≥20.000	4 (%67)
Alveolar hemoraji geliştiğinde INR≥1,5 olan hastalar	6 (%100)
Alveolar hemoraji geliştiğinde fibrinojen≥150 g/dL olan hastalar	6 (%100)
Alveolar hemoraji geliştiğinde ISTH skoru<5	6 (%100)
Alveolar hemoraji sonrasında tedaviye yanıt durumu	
Yaşıyor	1 (%17)
Eks	5 (%83)

Veriler n(%) olarak verilmiştir.
*AML:Akut miyeloid lösemi
*MDS:Myelodisplastik sendrom
*3+7 ri:3+7remisyon indüksiyon
*EMA: Sitozin arabinozid,Mitoksantron,Etoposid kemoterapi protokolü

Tablo 2. Hastaların epidemiyolojik özellikleri:

İsim	Yaş	Cinsiyet	Tanı	Tanı tarihi	Tedavi	Tedavinin günü	Alveolar hemoraji tanısı	Semptom	Kültür	Tedavi	Durum
H.K.	57	Erkek	Aml-M1	06.03.2023	3+7 ri	9.günü	Bronkoskopi ile uyumlu	Hemoptizi, dispne	Aspergillus fumigatus	Amfotersin B	Yaşıyor
F.M.	50	Erkek	Aml-M0	14.07.2017	3+7 ri	21.günü	Toraks bt si ile uyumlu	Hemoptizi	Candida albicans	Flukonazol	Eks
M.H.	74	Erkek	Mds tx Aml	04.04.2016	3+7 ri	3.günü	Toraks bt si ile uyumlu	Hemoptizi, dispne	Fusarium spp	Vorikonazol	Eks
S.B.	43	Erkek	Aml-M4	27.12.2012	EMA	29.günü	Bronkoskopi ile uyumlu	Hemoptizi	Aspergillus fumigatus	Amfotersin B	Eks
E.V.	65	Erkek	Mds tx Aml	09.10.2009	3+7 ri	20.günü	Toraks bt si ile uyumlu	Öksürük, dispne, hemoptizi	Candida albicans	Kaspofungin	Eks
K.T.	46	Erkek	Aml-M2	16.06.2016	EMA	12.günü	Toraks bt si ile uyumlu	Hemoptizi	Aspergillus	Kaspofungin	Eks

■ Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi

P-34 Referans Numarası: 145

IVIG SONRASI HEMOLİTİK ANEMİ GELİŞEN BİR ITP VAKASI

Emel Acar[1], Jale Yıldız[1], Ahmet Kürşad Güneş[1]

[1]Etlik Şehir Hastanesi

Özet: İntravenöz immünglobulin (IVIG), immün trombositopenik purpura (ITP), otoimmün-inflamatuar hastalıklar, immün yetmezlik gibi çeşitli durumların tedavisinde kullanılır. Genellikle iyi tolere edilse de hemolitik anemi, nötropeni gibi hematolojik yan etkiler gelişebilir. Bu yan etki genellikle geçici ve hafif olup risk faktörü olan vakalarda şiddetli hemolitik anemi görülebilir. Bu sebeple risk faktörü olan hastalarda IVIG verilirken yakın takip yapılması, bu yan etkinin daha ciddi komplikasyonlara yol açmadan tespit edilmesi açısından önem taşır. Burada ITP tedavisi için IVIG uygulanan 43 yaşındaki erkek hastada gelişen, transfüzyon desteği gerektiren şiddetli hemolitik anemi vakasını sunuyoruz.

Giriş: IVIG çoğunlukla immünglobulin (Ig)G izotipinden oluşan binlerce sağlıklı bağışçıdan elde edilen plazma kökenli üründür1. ITP tedavisinde IVIG birinci basamakta tercih edilir2. IVIG tedavisi verilen hastalarda baş ağrısı, üşüme, kas ağrıları gibi grip benzeri semptomlar görülebilir. Ayrıca tromboembolik komplikasyonlar, akut böbrek hasarı, aseptik menenjit ve hemolitik anemi gibi ciddi yan etkiler bildirilmiştir4,5. Hemoliz genellikle yüksek kümülatif dozlarla ilişkilidir6,7.

Olgu sunumu: Dış merkezde ITP tanısıyla 1 mg/kg metilprednizolon tedavisi alan 43 yaşındaki erkek hasta tedavi bittikten sonra trombosit (Plt) değerinin 3 bin olması üzerine merkezimize başvurdu. Hemoglobin (Hb) 15,4 g/dl ve hematokrit (Hct) %46,9 olarak normal sınırlar içinde tespit edildi. AB Rh (+) olan hastaya 1g/kg/gün dozundan 75 gram IVIG verildi. IVIG sonrası Hb 11,9 g/dl, Hct %46,9, Plt değerinin 8×10^3/µL, laktat dehidrogenaz (LDH) 253 U/L, total (T)/direkt (D) bilirübin 0,42/0,16 mg/dl olduğu görüldü. Trombositopeniye eşlik eden anemisi olan hastaya kemik iliği aspirasyonu ve biyopsi yapıldı. Biyopsi sonucu "myeloid ve megakaryositer seri proliferasyonu gösteren hiperselüler kemik iliği, blast oranı %5'in altındadır, dispoez izlenmemiştir, fokal derece I/III retikülin fibrozis" olarak raporlandı. İki gün 75 g/gün dozundan IVIG alan hastanın trombosit değerinin 66×10^3/µL seviyesine yükseldiği, Hb 11,1 g/dl seviyesinde kaldığı, LDH 324 U/L ve T/D bilirübin 1,56/0,42 mg/dl seviyesine çıktığı, kollarında livedo retikülaris benzeri döküntüler olduğu görüldü. Dermatoloji ile konsülte edilen hastanın lezyon bölgesinden punch biyopsi alındı. Patoloji sonucu nonspesifik olarak raporlandı. IVIG tedavisinin 2. gününde hemoglobinin 8,7 g/dl e gerilediği, trombosit sayısının 169 × 10^3/µL e yükseldiği, LDH: 678 U/L, T/D. Bilirübin: 2,19/0,67 mg/dl olarak arttığı görüldü. Retikülosit sayısı 60 000/mm^3, direkt coombs IgG (+), direkt coombs kompleman (-), indirekt coombs (-), haptoglobulin <0,1 idi. Ertesi gün idrarının koyu kırmızı renkte olduğu görülen hastadan PNH ve ADAMTS13 tetkikleri istendi. Sonuçları negatif olarak gelen hastanın Hb değeri IVIG verildikten dört gün sonra 6,1 g/dl, LDH: 1243 U/L olduğu görüldü. (Tablo 1) Bir ünite eritrosit süspansiyonu ile replasman yapılan hastaya 1 mg/kg/gün dozunda metilprednizolon başlandı. Takiplerinde Hb değerinin düzenli olarak arttığı, LDH değerinin düştüğü ve her iki parametrenin de normal aralıklara geldiği görüldü.

Tartışma: ITP trombositopenisi olan ve etiyolojisinde altta yatan neden bulunamayan hastalarda dışlama tanısıdır[8]. Otoimmün trombosit yıkımı sonucu gelişen trombositopeniyi düzeltmek için ilk basamak tedavide steroidler ve IVIG kullanılır[9]. Yüksek IVIG dozu (1-2g/kg/gün veya toplam doz >100 g), alıcının altta yatan immün sistemi veya inflamatuar durumu ve alıcı kan grubunun O grubu dışı olması IVIG sonrası hemoliz ile ilişkilendirilen risk faktörleri arasında yer alır[10-12]. IVIG, bağışçıların büyük çoğunluğunu yaygın bulunan O kan grubuna sahip bireylerin oluşturduğu birçok donörden elde edilen havuzlanmış bir ürün olduğundan anti-A ve anti-B antikorları içermektedir. Hemolizin, anti-A ve anti-B antikorlarının IVIG hazırlığında pasif transferi nedeniyle meydana geldiği düşünülmektedir[13]. IVIG ile ilişkili hemoliz riski en yüksek AB kan grubunda görülür[14]. Hemoliz ilk infüzyondan 12 saat ile 10 gün arasında ortaya çıkabilir[10,15]. Yüksek doz IVIG alan ve O dışı kan grubuna sahip hastalarda infüzyondan 5-7 gün sonra hemolitik tarama yapılması önerilmektedir[16]. Hastamız toplamda 150 mg IVIG dozu aldı. Altta yatan immün sistem aracılı bir hastalığı vardı. AB kan grubuna sahipti. Vakamız IVIG tedavisi ile hemolitik anemi gelişme risk faktörü taşıyan hastalar açısından farkındalığın artırılması gerektirdiğini göstermektedir.

Sonuç: IVIG tedavisi genellikle iyi tolere edilir ve yan etkiler hafiftir. IVIG tedavisine bağlı hemoliz nadiren şiddetli olabilir. Bu durum yüksek IVIG dozu alan ve risk faktörüne sahip hastalarda görülmektedir. Risk faktörüne sahip hastaların tedavi sonrası takiplerinin yapılması ciddi komplikasyon gelişmesini önlemek açısından faydalıdır.

Anahtar kelimeler: IVIG, hemolitik anemi

Kaynaklar

1. Hartung HP, Mouthon L, Ahmed R, Jordan S, Laupland KB, Jolles S. Clinical applications of intravenous immunoglobulins (IVIg)–beyond immunodeficiencies and neurology. Clin Exp Immunol. 2009;158(Suppl 1):23–33.
2. Perez EE, Orange JS, Bonilla F, et al. Update on the use of immunoglobulin in human disease: a review of evidence. J Allergy Clin Immunol. 2017;139(3S):S1–S46.
3. Brand A, De Angelis V, Vuk T, Garraud O, Lozano M, Politis D, European Mediterranean Initiative for Transfusion M. Review of indications for immunoglobulin (IG) use: Narrowing the gap between supply and demand. Transfus Clin Biol. 2021;28(1):96-122.
4. Bilal J, Riaz IB, Hill JL, Zangeneh TT. Intravenous Immunoglobulin-Induced Pulmonary Embolism: It Is Time to Act! Am J Ther. 2016;23(4):e1074-1077.
5. Welles CC, Tambra S, Lafayette RA. Hemoglobinuria and acute kidney injury requiring hemodialysis following intravenous immunoglobulin infusion. Am J Kidney Dis. 2010;55(1):148-151.
6. Daw Z, Padmore R, Neurath D, et al. Hemolytic transfusion reactions after administration of intravenous immune (gamma) globulin: a case series analysis. Transfusion. 2008;48(8):1598–1601.

Tablo 1. Laboratuar değerleri ve IVIG sonrası değerler

Zaman	*Hemoglobin (g/dL)*	*Trombosit sayısı (/µL)*	*Total Bilirubin (mg/dL)*	*LDH (U/L)*
IVIG 1. gün dozu	15.4	3× 103	...	....
IVIG 2. gün dozu	11.9	8 × 103	0.42	253
2.dozdan 1 gün sonra	11.1	66 × 103	1.56	324
2. dozdan 2 gün sonra	8.7	169 × 103	2.19	678
2. dozdan 3 gün sonra	7.5	231 × 103	3.67	1174
2. dozdan 4 gün sonra	6.1	321 × 103	1.5	1243
2. dozdan 5 gün sonra	7.2	305 × 103	1.02	976
2. dozdan 6 gün sonra	6.6	175 × 103	0.8	1227
2. dozdan 7 gün sonra	8.0	111× 103	0.69	1244
2. dozdan 8 gün sonra	8.3	22 × 103	0.83	802
2. dozdan 11 gün sonra	9.6	25 × 103	0.8	573
2. dozdan 14 gün sonra	10.6	63 × 103	0.65	396

■ Hematolojik Malignitelerde Sitogenetik ve Moleküler Biyoloji / İmmunofenotipleme

P-35 Referans Numarası: 150

KRONİK MİYELOPROLİFERATİF NEOPLAZM OLGUSUNDA SAPTANAN DER(1;9)(Q10;P10) VE ÖNEMİ

Ünal Ataş[1], Aslı Toylu[2]

[1]Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi, İç Hastalıkları, Hematoloji Departmanı, Antalya/türkiye
[2]Akdeniz Üniversitesi, Tıp Fakültesi Hastanesi, Genetik Anabilim Dalı, Antalya/türkiye

Giriş: 9. kromozomun uzun kolu (9p24) üzerinde yer alan JAK geninindeki (JAK2 V617F) kazanılmış nokta mutasyonuyla ortaya çıkan JAK-STAT yolunun sürekli aktivasyonu, miyeloproliferatif neoplazmaların (MPN) patogenezinde önemli rol oynamaktadır. Bu mutasyon polisitemi veranın (PV) %98'inde, esansiyel trombositeminin (ET) %40-50'sinde, primer miyelofibrozun (PMF) %50-60'ında ve sınıflandırılamayan MPN hastalarının %20'sinde mevcuttur. JAK2 mutasyonu olmaksızın, 9. kromozomundaki JAK2 genini içeren farklı translokasyonlar sonucunda ortaya çıkan füzyon ürünleri, tirozin kinazların aktivasyonlarına yol açarak farklı hematolojik ve bazı solid organ malignitelerine neden olabilmektedir. Bu yazıda, BCR-ABL, JAK2mV617F, CALR VE MPL negatif ancak karyotip analizinde +der(1;9)(q10;p10) saptanan sınıflandırılamayan MPN hastasından bahsedildi.

Olgu: Yaklaşık 5 yıldır JAK2 V617F-negatif ET tanılı 64 yaşında kadın hasta, asemptomatik olup kontrol amacı ile hematoloji polikliniğine başvurdu. Hipertansiyon dışında ek kronik hastalığı ve arteriyel/venöz tromboz öyküsü olmayan hasta ET açısından asetilsalisilik asit 1x100 mg ve anagrelid 2x1 mg kullanıyordu. Daha önce bir dönem hidroksiüre ile anagrelid bir arada kullanılan hastanın JAK2 mutasyon analizi (negatif) dışında genetik

analizi yoktu. Fizik muayenesinde hepatosplenomegali veya ek bulgu saptanmayan hastanın yapılan laboratuvar bulgularında hemoglobin; 9.6 gr/dl, MCV; 96 fl, lökosit; 71000/mm^3, nötrofil; 65000/mm^3, monosit; 1800/mm^3, trombosit; 1.3 milyon/mm^3, ürik asit; 10.2 mg/dl olup, diğer biyokimyasal tetkikleri, koagülasyon parametreleri, düzeltilmiş retikülosit oranı ve nutrisyonel değerleri normaldi. Periferik yaymada; eritrositlerin bazılarında göz yaşı şeklinde izlenirken, anizositoz, anizotrombi, trombositoz ve olgun nötrofillerden oluşan lökositoz mevcuttu, ancak lökoeritroblastik kan tablosu yoktu. Ultrasonografide dalak 130 mm saptandı. Hastaya tanısal amaçlı kemik iliği aspirasyon ve biyopsisi yapıldı. Hidroksiüre 2x500 mg ve allopurinol 1x300 mg tedaviye eklenirken, asetilsalisilik asite bir süre ara verildi. 1 ay sonrraki kontrollerinde, aktif şikayeti olmayan hastanın labortavuar değerlendirmesinde hemoglobin; 9.2 gr/dl, MCV; 98 fl, lökosit; 12000/mm^3, nötrofil; 7800/mm^3, monosit; 650/mm^3, trombosit; 467 bin/mm^3, ürik asit; 8.2 mg/dl idi. Periferik kandan real-time PCR ile çalışılan t(9,22) p190 ve 210 ile MPL ve fragman analizi ile çalışılan CALR mutasyonları negatif olan hastanın, kemik iliği aspirasyonundan çalışılan kromozom analizinde 8 metafazın 7'sinde (%86) 47,XX;+der(1;9)(q10;p10) saptandı. Biyopsisinde blast artışı yoktu, ancak ilk biyopsisinden farklı olarak retikülin +2 fibrozis mevcuttu. Hasta mevcut bulgular ile, +der(1;9) kaynaklı ET sonrası MF veya sınıflandırılamayan MPN olarak değerlendirildi. DIPSS-Plus'a göre orta-2 risk sınıfına giren ve mevcut tedavisi ile hastalığı kontrol altında olan asemptomatik hastanın takibine devam edilmektedir.

Tartışma: JAK genini kodlayan 9p24 bölgesi ile herhangi bir kromozom arasındaki translokasyon ürünü olan füzyon proteinleri de myeloid (aKML, AML, MDS, MPN, PV, PMF) ve lenfoid malignitelere (T ve B ALL, lenfomalar) neden olmaktadır. Olgumuzda saptadığımız, 1. veya 9. kromozomun trizomisi ile birlikte görülen dengesiz (derivatif) t(1;9) literatürde az sayıda PV, ET ve PMF hastası ile birer AML (der(9)t(1;9)(p13;p24)) ve KMML (der(9)t(1;9)(q11;q34)) hastasında bildirilmiştir. Farklı kırılma noktalarından olsa da JAK genini içeren derivatif t(1;9)'un, ön planda JAK2-negatif PV olmak üzere, triple negatif PMF ve ET hastalarında etyolojik bir neden gibi durmaktadır. Olgumuzda saptadığımız t(1;9)'un kırılma noktaları ((q10;p10)) ise literatürde daha önce heterezigot JAK2 V617F mutant sadece iki ET (biri MF biri AML'ye tranforme) olgusunda saptanmış.

MPN hastalarının tanısal sürecinde, özellikle belirlenmiş nokta mutasyonların negatif olduğu hastalarda, benzer kliniğe neden olacak füzyon proteinler ve translokasyonların tespiti için kemik iliği kromozom analizi gereklidir. Bu yönde artan farkındalık ve kayıtlarla birlikte hem prognostik açıdan hem de bu hastaların takip/tedavi yaklaşımları açısından daha net bilgilere ulaşılabilir.

Anahtar kelimeler: Kronik miyeloproliferatif neoplazm, Esansiyel trombositemi, der(1;9)(Q10;P10)

Kaynaklar

1. Morgan KJ, Gilliland DG. A role for JAK2 mutations in myeloproliferative diseases. Annu Rev Med. 2008;59(1):213–22. Doi: 10.1146/annurev.med.59.061506.154159
2. Tefferi A, Gilliland DG. 2005. JAK2 in myeloproliferative disorders is not just another kinase. Cell Cycle 4:1053–56
3. Smith CA, Fan G. The saga of JAK2 mutations and translocations in hematologic disorders: pathogenesis, diagnostic and therapeutic prospects, and revised World Health Organization diagnostic criteria for myeloproliferative neoplasms. Hum Pathol. 2008Jun;39(6):795–810. Doi: 10.1016/j.humpath.2008.02.004
4. Levavi H, Tripodi J, Marcellino B, Mascarenhas J, Jones AV, Cross NCP, Gruenstein D, Najfeld V. A Novel t(1;9)(p36;p24.1) JAK2 Translocation and Review of the Literature. Acta Haematol. 2019;142(2):105-112. doi: 10.1159/000498945.
5. Patnaik MM, Knudson RA, Gangat N, Hanson CA, Pardanani A, Tefferi A, et al. Chromosome 9p24 abnormalities: prevalence, description of novel JAK2 translocations, JAK2V617F mutation analysis and clinicopathologic correlates. Eur J Haematol. 2010Jun;84(6):518–24. doi: 10.1111/j.1600-0609.2010.01428.x
6. Leon A, Staropoli JF, Hernandez JM, Longtine JA, Kuo FC, Dal Cin P. Translocation t(1;9) is a recurrent cytogenetic abnormality associated with progression of essential thrombocythemia patients displaying the JAK2 V617F mutation. Leuk Res. 2011 Sep;35(9):1188-92. doi: 10.1016/j.leukres.2011.02.001

P-36 Referans Numarası: 152

OTOİMMÜN POLİGLANDÜLER SENDROMA EŞLİK EDEN İMMÜN TROMBOSİTOPENİ OLGUSU

Ünal Ataş[1], Hakan Doğruel[2]

[1]*Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi, İç Hastalıkları, Hematoloji Departmanı, Antalya/türkiye*
[2]*Antalya Şehir Hastanesi, İç Hastalıkları, Endokrinoloji Ve Metabolizma Departmanı, Antalya/türkiye*

Giriş: İlk kez 1926'da, lenfositik infiltrasyon nedeniyle gelişen hipotiroidizm ve adrenal yetmezlik kombinasyonu ile tanımlanan otoimmün poliglandüler sendromlar (OPS), immün tolerans kaybına bağlı olarak çoklu endokrin bezlerinin fonksiyonel bozukluğu ile karakterize çeşitli klinik durumları içermektedir (Tablo 1). Hipoparatiroidi, adrenal yetmezlik, tip-1 diyabetes mellitus (DM) ve hipotiroidi ön planda görülen endokrin patolojilerdir. Endokrin olmayan dokuların etkilenmesiyle ise mukokutanöz kandidiyazis, alopesi, vitiligo, çölyak hastalığı ve otoimmün gastrit (pernisiyoz anemi) gibi durumlar sıklıkla ortaya çıkabilmektedir. Ancak immün trombositopeni ve hemolitik anemi gibi hematolojik patolojilerin eşlik etmesi son derece nadirdir. Bu yazıda immün trombositopeni öyküsü olan ve Tip 3 alt kategorisinde olduğunu düşündüğümüz OPS olgusundan bahsedilmiştir.

Olgu: İmmun trombositopeni öyküsü olan 25 yaşında kadın hasta rutin kontrol için tarafımıza başvurdu. Asemptomatik olan hastanın ilk tanıyı 2 yıl önce aldığı ve o dönem sadece steroid ile hastalık kontrolü sağlandığı öğrenildi. 1 yıl önce, postpartum 1. ayda, immün trombositopeni atağı gelişen hastaya tekrar steroid ile birlikte IVIG yedavisi uygulanmış. Steroid kesildikten 3 ay sonra yeniden tedavi endikasyonu gelişen hastaya, emzirmeyi bıraktıktan sonra, rituksimab (375 mg/m^2/hafta) tedavisi 4 doz verilmiş. Ek hastalıklar açısından sorgulanan hastanın, 18 yaşında iken tip-1 DM ve ardından hashimato tiroiditine bağlı hipotirodi tanıları aldığı öğrenildi. 3 yıl önce ise myastenia gravis tanısıyla steroid ve IVIG tedavisi verildiğini belirtti. Mevcut tanılarına yönelik insülin, levotiroksin ve pridostigmin tedavileri alıyordu. Daha önce dış merkezde OPS açısından tetkik edildiğini belirten hastanın bu yöndeki belgelerine ulaşılamadı. Fizik muayenesi normal olan ve yapılan tetkiklerinde immün trombositopeni veya anemi açısından laboratuvar bulgusu olmayan hastada, mevcut anemnez ile ön planda OPS Tip-3C düşünüldü. Mevcut bulguları ile hematolojik açıdan ilaçsız izlemine devam planlandı.

Tartışma: Nadir bir monogenik (genetik geçişli) form olan OPS tip-1 (APECED), AIRE gen mutasyonundan kaynaklı olup, klasik üçlü bileşeni kronik mukokutanöz kandidiyaz, hipoparatiroidizm ve addison hastalığıdır. Patofizyolojisinde IFN-ω, IFN-a ve IL-22'ye karşı otoantikorlar rol oynar. Poligenik olan ve bu otoantikorların görülmediği OPS tip-2 (Schmidt Sendromu) tip-1 den daha yaygındır ve tip-1 DM, otoimmün tiroidit ve addison hastalığından en az ikisini içerir. OPS tip-1'e göre biraz daha ileri yaşlarda (genç-erişkin) klinik bulgular ortaya çıkar ve klinikler aynı anda ortaya çıkmasa da otoantikorlar daha erken saptanabilir. Tip-2b olarak da bilinen OPS tip-3'de (Carpenter sendromu) tip-1 DM ve otoimmün tiroidiye addison hastalığının eşlik etmemektedir ve bu nedenle, bu alt tipin diğer tiplere göre nispeten daha fazla görülmesi beklenmektedir. Aynı zamanda, eşlik eden ek immün hastalıklara göre OPS tip-3'in dört alt tipi (A,B,C,D) tanımlanmıştır. X'e bağlı immündisregülasyon, poliendokrinopati ve enteropati (IPEX) sendromu ise OPS'nin farklı bir tipi olarak kabul edilmektedir. Günümüzde, bazı malignitelerde kullanılan immün kontrol noktası inhibitörleri (CTLA-4, PD1, PDL1-2 inhibitörleri) kaynaklı poliglandüler endokrinopati de bunlara eklenmiştir.

Literatürde, 1988'de yayınlanmış ancak detayına ulaşamadığımız bir OPS tip-2'ye eşlik eden immün trombositopeni ve Basedow hastalığı, tip-1 DM ve immün trombositopeniye eşlik eden heparine bağlı trombositopeni olgu sunumları dışında benzer bir yazıya rastlanmadı. Tip-1 DM ve otoimmün hipotiroidiye eşlik eden myastenia gravis ve immün trombositopeni nedeni ile olgumuzun OPS tip-3C kategorisine uyduğunu saptadık. Bu yazımız ile, benzer otoimmün hematolojik hastalığa sahip hastaların eşlik eden endokrinopatiler açısından dikkatli sorgulanması ve değerlendirilmesine dikkat çekmek istedik.

Anahtar kelimeler: Otoimmün poliglandüler sendromlar, İmmün trombositopeni

Kaynaklar

1. Sperling MA, Angelousi A, Yau M. 2021 Apr 10. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, et al editors. Autoimmune Polyglandular Syndromes. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000–.

2. Candrina R, Giustina A. Development of type II autoimmune polyglandular syndrome in a patient with idiopathic thrombocytopenic purpura. Isr J Med Sci. 1988 Jan;24(1):57-8.

3. Savvateeva EN, Yukina MY, Nuralieva NF, et al. Multiplex Autoantibody Detection in Patients with Autoimmune Polyglandular Syndromes. Int J Mol Sci. 2021 May 23;22(11):5502. doi: 10.3390/ijms22115502.

4. Kinoshita T, Kamei S, Nakamura Y, et al. Onset of type 1 diabetes mellitus and heparin-induced thrombocytopenia in a patient with Basedow's disease and idiopathic thrombocytopenic purpura: Novel combination as autoimmune polyglandular syndrome. J Diabetes Investig. 2018 Nov;9(6):1381-1382. doi: 10.1111/jdi.12811.

5. Husebye ES, Anderson MS, Kämpe O. Autoimmune Polyendocrine Syndromes. N Engl J Med. 2018 Mar 22;378(12):1132-1141. doi: 10.1056/NEJMra1713301.

6. Banerjee M, Mondal SK, Maisnam I, et al. Jaundice and anaemia as presenting features of an incomplete autoimmune polyglandular syndrome type II. BMJ Case Rep. 2019 Apr 8;12(4):e228490. doi: 10.1136/bcr-2018-228490.

7. Arya RK, Gupta DK, Chaudhary SC. A rare case of autoimmune polyglandular syndrome type IIIc. Indian J Endocrinol Metab. 2012 May-Jun; 16(3): 480. doi: 10.4103/2230-8210.95741

Tablo 1. Otoimmün poliglandüler sendromun (OPS) sınıflandırılması

OPS Tip 1 (APECED)	Kronik mukokutanöz kandidiyazis, hipoparatiroidizm, otoimmün adrenal yetmezlik
OPS Tip 2 (Schmidt sendromu)	Otoimmün adrenal yetmezlik, otoimmün tiroid hastalığı, Tip 1 diabetes mellitus
OPS Tip 3 (Carpenter sendromu)	Otoimmün tiroid hastalığı, diğer otoimmün hastalıklar (otoimmün adrenal hastalık, hipoparatiroidizm hariç)
OPS Tip 4	≥2 organa özgü otoimmün hastalık (tip 1, tip 2 ve tip 3 kriterlerini karşılamayan)

Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi

P-37 Referans Numarası: 153

CİNSEL İSTİSMAR OLGUSUNDA GARDNER-DIAMOND SENDROMU

Ünal Ataş[1], Hüseyin Toygun Durmuş[2], Merve Durmuş[2]

[1]Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi, İç Hastalıkları, Hematoloji Departmanı, Antalya/türkiye
[2]Aksaray Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Psikiyatri Departmanı, Aksaray/türkiye

Giriş: Gardner-Diamond sendromu (otoeritrosit sensitizasyon sendromu) genellikle genç kadınlarda görülen, tekrarlayan ağrılı ekimotik lezyonlarla karakterize bir hastalıktır. İlk olarak psikojenik purpura, progresif eritem gibi terimlerle ifade edilmekte ve özellikle emosyonel stres, depressyon, dissosiyatif bozukluk ve bazı travmatik stres bozuklukları gibi psikojenik etkenlerin etiyolojisinde rol oynadığı bildirilmiştir. Bu yazıda, hematoloji polikliniğine ağrılı ekimozlar ile başvuran, emosyonel ve somatik bozukluklara sahip 21 yaşında bir kadın hasta sunulmuştur. Amacımız, ne kadar yaygın olduğunu bilmediğimiz bu nadir görülen sendromun farkındalığını arttırmaktır.

Olgu: 21 yaşındaki kadın hasta, extremitelerde yaklaşık bir yıldır aralıklı meydana gelen ve geçmesi uzun süren ekimozlarla yönlendirilmiş. Bilinen kronik herhangi bir hastalığı ve sürekli kullandığı ilacı olmayan hastanın anemnezinde ekimoz dışı kanama diatezi öyküsü yoktu. Fizik muayanesinde ek bulgusu olmayan hastanın basit laboratuvar testlerinde trombosit sayısı ve koagulasyon parametreleri normal saptantı. Yapılan detaylı sorgulamasında, cildinde önce sızlama şeklinde bir ağrı olduğu ve bunun akabinde ağrı lokalizasyonunda geniş ekimozların geliştiği öğrenildi. Ek olarak, bekar ve ön lisans mezunu olup, ailesi aynı ilde olmasına rağmen tek başına yaşadığı öğrenildi. Özellikle son 2-3 yılda farklı bölümlere farklı nedenlerle başvuruları olduğu, birçok kan testi ve görüntülemesinin olduğu ve bunlarda herhangi patolojik bir bulgunun olmadığı saptandı. Gardner-Diamond sendromu ön tanısı gelişen hasta, detaylı sorgulama ve tedavi için psikiyatri hekimleri ile birlikte değerlendirildi. Ekimozlarının özellikle negatif stres sonrası lokalize bir sızlama ve ağrı sonrası kendiliğinden oluştuğu tarifleyen hasta, aynı dönemde çarpıntı ve iç sıkılması gibi kaygı belirtilerin eşlik ettiğini, bir süre sonrada ekimozların gerilediğini belirtti. Detaylı sorgulamasında organik olmayan enürezis ve cinsel istismar öyküsü saptandı. Ruhsal durum muayenesinde, düşünce içeriğinde depresif temalar ve yalnızlık hissi belirgin olan hastada ek duygu durum bozukluğu, suisidal ve homisidal düşüncesi yoktu. Herhangi bir organik patoloji saptanmayan ve anamnezi Gardner-Diamond sendromu ile uyumlu olan hastaya selektif seçici geri alım inhibitörlerinden (SSRI) olan sertralin başlandı. Şikayetleri giderek azalan hastanın takiplerine, ön planda pskiyatri bölümünde olmak üzere, devam edilmektedir.

Tartışma: Hastalığa yol açan etyolojik mekanizma tam olarak bilinmemekle birlikte, en fazla psikolojik faktörlerin ekimotik lezyonlara sebep olduğu görülmüştür. Psikiyatrik problemlerle korelasyonunundan dolayı "psikojenik purpura" adı da verilmektedir. Sendromun kardinal belirtisi olan ekimozlar genelde belli bir sırayı takiben ortaya çıkar. Hastalar, öncelikle kaşıntı, yanma veya karıncalanma hissinden oluşan bir aura sürecin olduğunu, ardından birkaç gün içinde ödem, eritem, şişlikler ve nihayetinde büyüyen ekimotik lezyonların geliştiğini ifade etmektedir. Lezyonların büyüdükçe ağrı ve şişliğin azalma eğiliminde olduğu, yaklaşık bir hafta içinde ise küçüldüğü belirtilmektedir. Beraberinde ise baş ağrısı, bulantı, karın ağrısı, artralji ve miyalji gibi ilişkili semptomların da sıklıkla ekimozlara eşlik edebildiği bildirilmiştir. Vücut genelinde tutulum olmasına rağmen en sık ekstremitelerde tutulum gözlenmektedir.

Gardner-Diamond sendromu tipik olarak bir dışlama tanısı olup anamnez oldukça önemlidir. Nadir görülen bir hastalık olması ve farkındalığın düşük olması nedeniyle bu hastalarda tanı koymak genellikle zordur ve genellikle pskiatri dışı kliniklerde organik patolojiler araştırılmaktadır. Tipik ekimoz gelişim süreci tarifleyen ve özellikle ağrılı ekimoz şikayeti ile başvuran ve altta yatan laboratuvar patolojisi saptanmayan kadın hastalar psikiyatri tarafından yoğun stres, kaygı bozukluğu, aile içi şiddet ve istismar gibi durumlar açısından ayrıntılı bir şekilde irdelenmelidir.

Anahtar kelimeler: Gardner-Diamond sendromu, Otoeritrosit sensitizasyon sendromu

Kaynaklar

1. Block ME, Sitenga JL, Lehrer M, Silberstein PT. Gardner-Diamond syndrome: a systematic review of treatment options for a rare psychodermatological disorder. Int J Dermatol. 2019 Jul;58(7):782-787. doi: 10.1111/ijd.14235.

2. Gardner-Diamond syndrome. Park JH, Yagerman S, Feng H, Kim RH, Meehan SA, Lewin J. Dermatol Online J. 2016 Dec 15;22(12):13030/qt15f65047.

3. Kavala M, Südoğan S, Büyük AY, Aksakal A, Sarıgül Ş, Eskiçırak B. Otoeritrosit sensitizasyon sendromu: Gardner-diamond sendromu. Türkderm, 2003; 37: (2)

4. Karakaş Z, Karaman S, Avcı B, Ünüvar A, Öztürk G, Anak S, Devecioğlu Ö. A disease difficult to diagnose: Gardner-Diamond syndrome accompanied by platelet dysfunction. Turk Pediatri Ars. 2014 Sep 1;49(3):250-3. doi: 10.5152/tpa.2014.63.

Erişkin Akut Lösemiler

P-38 Referans Numarası: 156

B HÜCRELİ HEMATOLOJİK MALİGNİTE OLAN MİYELOMDAN OTOLOG NAKİL SONRASI MYELOİD LÖSEMİ GELİŞİMİ: 3 VAKA TAKDİMİ

Şerife Emre Ünsal[1], Mihriban Yıldırım[1], Gülşah Akyol[1], Muzaffer Keklik[1], Ali Ünal[1]

[1]Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilimdalı

Giriş: Tedaviyle ilişkili miyeloid neoplazmların gelişimi, önemli morbidite ve düşük sağ kalım oranına sahip olup nadir görülen bir komplikasyondur. Multipl Miyelom (MM) tedavisinde uzun süreli lenalidomid kullanımında solid malignite ya da hematolojik malignite riskinde artış gözlenmektedir. Otolog nakil sonrası idame lenalidomid alan MM tanılı 3 hastamızda miyeloid lösemi gelişimi durumunu nadir olması sebebiyle sunuyoruz.

Olgu Sunumu

1. 65 yaşında erkek hastaya MM tanısı konulmuş olup 2 kür VAD sonrası 4 kür BED kemoterapi tedavisi almıştır. 22.04.2019 da melphalan 200 mg/m2 ile OKİT yapılmıştır. İdame lenalidomid tedavisi başlanmıştır. Progresyon olması sebebiyle Şubat 2020 tarihinde karfilzomib eklenmiştir. 16 ay lenalidomid ve 8 kür karfilzomib sonrası kontrol PET CT kısmi metabolik cevap ile uyumlu gelmiştir. Toplam 8 kür karfilzomib, 50 ay lenalidomid tedavisi almıştır. 2 yıl remisyonda takip edilen hastada progresyon ve platelet düşüklüğü ile kemik iliği biyopsisi yapılmıştır. %15 oranında blastik hücre grubuna rastlanmış olup azasitidin ve venetoklaks tedavileri başlanmıştır. 2. kürü tamamlandıktan sonra sepsis sebebiyle ex olmuştur.

2. 74 yaşında kadın hastaya yapılan kemik iliği biyopsi sonucu ile %60 oranında plazma hücresi tespit edilmiş olup MM tanısı ile 4 kür BED kemoterapi tedavisi verilmiştir. Siklofosfamid ile hücreleri toplanmıştır. Melphalan 200 mg/m2 ile OKİT yapılmıştır. Kontrol kemik iliği biyopsi sonucu %1 plazma hücresi tespit edilmiştir. İdame lenalidomid tedavisi başlanmış olup 7 ay lenalidomid alan hastada sitopeni gelişmesi üzerine lenalidomid

tedavisi stoplanmıştır. Yaklaşık 3 yıl boyunca remisyonda takip edilmiştir. PET CT'de progresyon tespit edilmiş olup ixazomib-deksametazon tedavisi başlanmıştır. Ardından pomalidomid+deksametazon ile tedaviye devam edilmiştir. Periferik yaymasında blastik hücre tespit edilmesi üzerine yapılan kemik iliği biyopsisi ile hastaya AML tanısı konulmuştur. Azasitidin tedavisi başlanmasına karar verilmiştir.

3. 68 yaşında kadın hastaya sol omuz bölgesindeki kitleden yapılan biyopsi sonucu plazmositom olarak raporlanmıştır. 4 kür VAD kemoterapi tedavisi sonrası melphelan 200 mg/m2'den OKİT yapılmıştır. Çekilen PET CT'de progresyon tespit edilmesi üzerine hastaya 15 seans RT verilip 15 mg lenalidomid tedavisi başlanmıştır. PET CT'de progresyon tespit edilmiştir. BED kemoterapisi planlanmış olup 4 kür de DR-PACE tedavisi verilmiştir. 2. ayında yapılan kemik iliği biyopsi sonucu %50 oranında blastik hücreye rastlanmış olup AML tanısı ile 5+2 kemoterapi sonrası FLAG kemoterapisi planlanmıştır. Pnömosepsis sebebiyle ex olmuştur.

Tartışma: DNA'ya zarar veren ilaçlara ve iyonlaştırıcı radyasyona maruz kalma, AML riskini artırır. Tedaviyle ilişkili miyeloid neoplazmalar olarak adlandırılan bu durum, tüm AML ve MDS vakalarının yaklaşık %10-20'sini oluşturur (1,2). Tedaviyle ilişkili miyeloid neoplazmların gelişimi, önemli morbidite ve düşük sağ kalım oranına sahip nadir görülen bir komplikasyondur. MM gibi B hücreli hematolojik maligniteden kemoterapi tedavisi sonrası miyeloid lösemi olan AML gelişimi, daha önce kemoterapiye maruz kalmamış hastalar ile karşılaştırıldığında nadir rastlanan durumdur. Bu dönüşüm için etiyoloji, hastalık yönetimi ve klinik tedavi belirsizliğini korumaktadır.

MM tedavisinde kullanılan melphalan tedavisi ile AML gelişme riskinin arttığı bildirmiştir(3). Yüksek doz melphalan ve ardından OKİT ile tedavi edilen miyelom hastalarında risk artışı gözlenmiştir. OKİT'den önce alkilleyici ajanlara maruz kalan hastalarda MDS/AML gelişimi sonrası daha düşük ortalama sağkalım gözlendiği tespit edilmiştir(4).

İdame lenalidomid tedavisi ile tedavi ile ilişkili AML için artan risk arasında bir ilişki olduğunu gösteren çalışmalar vardır. OKİT sonrası lenalidomid idamesi, progresyonsuz sağkalımı iyileştirip tedavi için bir standart haline gelmiş olmasına rağmen yapılan çalışmalarda lenalidomid ile tedavi edilen hastalarda plasebo ile karşılaştırıldığında sekonder malignitelerin görülme sıklığının arttığı görülmüştür. IFM 2005-02 çalışmasında, sekonder maligniteler arasında lenalidomid ile 13 (AML'li 5 vaka dahil) ve plasebo ile 5 hematolojik kanser bildirilmiştir(5). CALGB100104 çalışmasında lenalidomid ile 8 hematolojik kanser vakası (AML'li 6 vaka dahil) ve plasebo ile yalnızca 1 vaka görülmüştür(6). Sperling ve ark. *TP53* mutasyonlarının AML gelişiminin hastalarda önceki lenalidomid tedavisiyle önemli ölçüde ilişkili olduğunu bildirmişlerdir(6). 2 yıldan uzun süre lenalidomid tedavisi alan hastalarda daha yüksek bir orannda MDS/AML gelişimi gözlenmiştir. MDS/AML gelişimi gösteren hastaların çoğunluğunda *TP53* mutasyonları ve düşük riskli sitogenetik mutasyonlar tespit edilmiştir. CIBMTR tarafından yapılan bir çalışmada OKİT sonrası hematolojik geliştiren MM tanılı hastalarda daha düşük oranda ortalama sağkalım gözlenmiştir(5). Bizim hastalarımız da OKİT sonrası idame lenalidomid tedavileri almış olup genetik tahlilleri negatif sonuçlanmıştır.

Anahtar kelimeler: Multipl Miyelom, Akut Miyeloid Lösemi, tedaviyle ilişkili neoplazm

Kaynaklar

1- R.P. Gale, J.M. Bennett, F.O. Hoffman Who Has Therapy-Related AML? Mediterr. J. Hematol. Infect. Dis., 9 (1) (2017)

2- L.S. GranfeldtØstgård, B.C. Medeiros, H. Sengeløv, et al. Preiss Epidemiology and Clinical Significance Of Secondary and Therapy-Related Acute Myeloid Leukemia: A National Population-Based Cohort Study J. Clin. Oncol. 33 (31) (2015), pp. 3641-3649

3- De Bergsagel, Aj Bailey, Gr Langley, et al. The Hemotherapy On Plasma-Cell Myeloma And The İncidence Of Acute Leukemia.N Engl J Med, 301 (1979), pp. 743-748

4- Yalniz F., Greenbaum U., Pasvolsky O., et al. Characteristics And Outcomes Of Patients With Multiple Myeloma Who Developed Therapy-Related Acute Myeloid Leukemia And Myelodysplastic Syndrome After Autologous Cell Transplantation. Transplantation and Cellular Therapy.Volume 30, Issue 2, February 2024, Pages 205.e1-205.e12

5- M Attal, V Lauwers-Cances, G Marit, et al. Lenalidomide Maintenance After Stem-Cell Transplantation For Multiple Myeloma. N Engl J Med, 366 (2012), pp. 1782-1791

6- PL McCarthy, SA Holstein, MT Petrucci, et al. Lenalidomide Maintenance After Autologous Stem-Cell Transplantation İn Newly Diagnosed Multiple Myeloma: A Meta-Analysis. J Clin Oncol, 35 (2017), pp. 3279-3289

Tablo 1. Hasta özellikleri

	1. Hasta	*2. Hasta*	*3. Hasta*
Yaş	65	74	68
MM tipi	IG A, LAMBDA	IG G, KAPPA	IG G, Lambda
MM evresi	ISS-2	ISS-1	ISS-2
Genetik	AML ve MM genetiği negatiftir.	AML ve MM genetiği negatiftir.	MONOZOMİ 7 +
Lenalidomid süresi	50 AY	7 AY	27 AY
MM tanısından kaç yıl sonra AML gelişti?	5 YIL	5 YIL	6 YIL
Otolog nakilden kaç yıl sonra AML gelişti	4 YIL	5 YIL	5 YIL

Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi

P-39 Referans Numarası: 157

KARACİĞER SİROZUNA SEKONDER PANSİTOPENİ VE İMMÜN TROMBOSİTOPENİ BİRLİKTELİĞİ

Haydar Zengin[1], Burak Dumludağ[1], Duygu Gül[1], Esra Kiriktir[1], Esen Coşkun[1], Selim Sayın[1], Meltem Aylı[1]

[1]*Gülhane Eğitim Ve Araştırma Hastanesi*

Amaç: immün trombositopeni(ITP) trombositlere karşı oluşan otoantikorların neden olduğu, kanamalar ile prezente olabilen bir klinik tablodur. Çoğunlukla cilt ve mukozal kanamalar ile müracaat eden bu hastalar nadiren de olsa ciddi kanama tablosu ile de başvurabilirler. Karaciğer sirozunda ise splenomegaliden kaynaklı sekestrasyon sonucu trombositopeni görülebilir. Bu iki tablonun birlikteliği durumunda ITP tanısında gecikmeler yaşanabilir. Bu durumun olumsuz sonuçlarını vakamızla paylaşmak istedik.

Yöntem: Karaciğer sirozu olan pansitopenik hastada ITP tanılı hastanın sunumu yapılmıştır.

Bulgular: 68 yaşında erkek hasta tüm vücutta peteşi, purpura ve ağız içi mukozal hemorajiler ile başvurdu. 20 yıldır karaciğer sirozu ile takipli idi. Bu şikayetleri ile son 6 ayda 50 ünitenin üzerinde trombosit replasmanı almıştı. Bir defa geçirilmiş GİS kanaması öyküsü vardı. Evre-2 özefagus varisleri mevcuttu. Sprinolakton ve propranolol kullanıyordu. Fizik muayenesinde alt ekstremitelerde daha belirgin olmak üzere gövdede ekimotik alanlar, peteşiyal lezyonlar izlendi. Ağız mukozasında üç adet hemorajik bül saptandı. Dalak kot kenarının 4 cm altında palpe edildi. Laboratuvar tetkiklerinde hgb:8.7, wbc:2.9, plt:8 bin, ınr:1.5, ast:20, alt:15, kreatin:1.3 saptandı. Periferik yaymada her 2-3 alanda ortalama bir adet iri trombosit izlendi. ITP olarak değerlendirilen hastaya 400 mg/kg intravenöz immunglobulin(IVIG) ve 1 mg/kg metilprednizolon başlandı. Kemik iliği biyopsisinde megakaryosit sayısında artış izlendi. Tedavi başlandıktan sonra transfüzyon ihtiyacı olmayan hastanın trombosit değerleri 70 bine kadar yükseldi. Ancak 3. haftadan itibaren yeniden düşme eğilimi gösterdi ve tekrar derin trombositopeni gelişti. Steroid refrakter ITP olarak değerlendirilen hastaya steroid tedavisi kesilerek eltrombopag başlandı. Eltrombopag sonrası tromsboit sayımı dengelenen hasta yaklaşık 2 yıldır trombosit sayımı normal aralıkta takip ediliyor. Karaciğer sirozu tablosunda herhangi bir bozulma meydana gelmedi. Günlük yaşam aktivitelerine kısıtlanma olmaksızın devam etti.

Sonuç: Hipersplenizm tablosuna bağlanan trombositopeni nedeni ile çok sayıda trombosit replasmanı yapılan, bir haftadır gün aşırı trombosit replasmanına rağmen cilt ve mukozal kanamaları devam eden hastanın günlük aktiviteleri de önemli oranda kısıtlanmış şekilde başvurdu. ITP tanısının doğrulanması ve tedavisi sonrası transfüzyon bağımlılığından kurtulan hastanın yaşam kalitesinde belirgin bir düzelme sağlanabildi. Hipersplenizm gibi pansitopeni ile seyreden tablolarda ITP tanısı atlanabilir. Bu durum sık ve/veya gereksiz trombosit transfüzyonuna neden olabilir. Böylece efektif tedavi sağlanamadığı gibi alloimmünizasyon, sınırlı kan ürünlerinin tüketilmesi, hastanın günlük yaşam aktivitelerinin kısıtlanması ve maddi kayıp gibi önemli istenmeyen sonuçlar oluşabilir. Bu nedenle bu hastalarda periferik yaymanın dikkatle değerlendirilmesi ve ITP'nin de mevcut tabloyu daha da derinleştirebileceği akılda tutulmalıdır. Pansitopeni ile gelen vakalarda da ön tanılar arasında ko-morbid olarak ITP de bulundurulmalıdır.

Anahtar kelimeler: Eltrombopag, İmmün trombositopeni(ITP), Siroz, Trombosit Transfüzyonu

■ Erişkin Akut Lösemiler

P-40 Referans Numarası: 161

EŞ ZAMANLI BRUSELLA VE AML M4 TANISI ALAN PANSİTOPENİK OLGU:OLGU SUNUMU

Deren Akdar Akayoğlu[1]

[1]Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Giriş: Akut miyeloblastik lösemi çocukluk çağına göre yetişkinlerde daha çok saptanan, B semptomları ve sıklıkla pansitopeni tablosuyla prezente olan mortalitesi yüksek olan hematolojik bir hastalıktır. Hızlı tedavi gerektiren bu hastalığın etiyolojisinde en sık idiopatik olmakla beraber iyonize radyasyon, benzen, kemoterapotik ajanlara maruziyet, diğer hematolojik hastalıkların birlikteliği (paroksismal nokturnal hemoglobinüri, miyelodisplastik sendrom, miyeloproliferatif hastalıklar) araştırılmalıdır. Bu olgu sunumunda pansitopeni tablosu ve B semptomları ile prezente olan eş zamanlı brucella ve AML-M4 tanısı alan bir olgu sunulmaktadır.

Olgu:Nöropatik mesane dışında hastalık öyküsü olmayan 72 yaşında erkek olgu, 3 haftadır olan ateş ve halsizlik şikayeti ile polikliniğe başvurmuş. Dış merkez başvurusunda beyaz küre 5200, hemoglobin 8.2, mcv 103, platelet 33.000; vitamin b12 149 olduğu görülmüş. Olgu ön planda vitamin b12 eksikliği anemisi olarak değerlendirilmiş ve parenteral vitamin b12 tedavisi başlanmış. Olgunun şikayetlerinin devam etmesi üzerine hastanemiz acil servisine başvurmuş. Sorgulamada olgunun son 2 ayda 10 kg kilo kaybı, ateşi (38.5-39.4 C), geceleri 3 atlet değiştirecek şekilde gece terlemesi olduğu öğrenildi. Enfektif sorgulamasında tüberküloz teması yok. Çiğ sütten yoğurt yapıp yeme öyküsü mevcuttu. Fizik muayenede lenfadenopati ve organomegali tespit edilmedi. Laboratuvar tetkiklerinde beyaz küre 3300, nötrofil 500, hemoglobin 5.9, mcv 103, platelet 19.000 idi. Periferik yaymada 26 adet atipik mononükleer hücre görüldü. AML/ALL periferik flow sitometrisinde %35 oranında myeloblast/normoblast saptandı. Olguya kemik iliği biyopsisi yapıldı.Kemik iliği biyopsi flow %29 myeloblast/monoblast (AML M4-M5?); kemik iliği aspirasyonunda ise %37 blast olduğu görüldü. Akut myeloblastik lösemi ön tanısı ile servise interne edildi. Servis yatışı sırasında olgudan brusella ön tanısı ile yapılan spot test (lam aglütinasyon) pozitif ve wright testi (serum aglütinasyon) 1/320 titrede pozitif olarak sonuçlandı. Hastaya doksisiklin ve gentamisin tedavisi başlandı. 6 hafta tedavi alması kararlaştırıldı.Olgunun kemik iliği biyopsi patoloji raporu aspirasyon materyalinde toplam popülasyonun %42'sini oluşturan dar ve granuler sitoplazmalı 2-4 nukleollü nükleusu olan blastik hücreler; mavi agranuler sitoplazmalı monoblastik-promonositik morfolojili hücreler görülmüştür. Eritroid seride kesintisiz maturasyon ve azalma; megakaryositlerde azalma saptanmıştır. Bulgular akut miyelomonositer lösemi (AML M4) ile uyumlu olarak sonuçlanması üzerine 65 yaş üzerinde olan olguya azasitidin protokolü başlandı. Hematoloji ve enfeksiyon polikliniğinde takip edilmek üzere taburculuğu planlandı.

Sonuç: Pansitopeni tablosu ile başvuran olgularda aplastik anemi, miyelodisplastik sendrom, akut miyeloblastik lösemi, akut lenfoblastik lösemi, paroksismal nokturnal hemoglobinüri, sistemik lupus eritematozus, sjögren sendromu, vitamin b12-folat eksikliği, infeksiyonlar, alkol kullanımı ön tanıda düşünülmelidir. Olgu sunumunda eş zamanlı olarak brusella ve AML M4 tanısı alan bir olgu sunulmakta olup hematolojik hastalıklara eşlik edebilecek infeksiyon hastalıklarının gözden kaçmaması ve anamnezde ayrıntılı öykü alınmasına dikkat çekilmesi amaçlanmıştır.

Anahtar kelimeler: akut miyeloblastik lösemi,brusella,pansitopeni

Kaynaklar

www.thd.org.tr

■ Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar

P-41 Referans Numarası: 164

KLL/SLL YE EŞ ZAMANLI GELİŞEN MALİGN PERİTONEAL MEZOTELYOMA OLGUSU

Satı Betül Beydilli[1], Ennur Ramadan[2], Güven Çetin[3], Mehmet Aydın[4]

[1]Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi,iç Hastalıkları Abd
[2]Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi
[3]Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bd
[4]Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi,nükleer Tıp Abd

Giriş: Malign mezotelyoma (MM), esas olarak plevradan ve daha az oranda peritondan kaynaklanan oldukça öldürücü bir tümördür (1). Malign peritoneal mezotelyoma (MPM), karın boşluğunun serozal tabakasından kaynaklanan nadir ve agresif bir neoplazmdır. Tüm malign mezotelyoma vakalarının yaklaşık %10-15'ini temsil eder ve bu da onu ikinci en yaygın yerleşim yeri yapar. Plevral mezotelyoma çok daha yaygındır ve vakaların %80'inden fazlasını temsil eder (2). Etyolojide en çok suçlanan etken asbest maruziyetidir. Etyolojide ikincil malignitenin önemiyle ilgili de çeşitli çalışmalar mevcuttur. Ancak, mezotelyoma ve hematolojik malignite birlikteliği ile ilgili literatür sayısı azdır Bu çalışmada KLL/SLL'ye senkron olarak gelişen peritoneal mezotelyoma vakasını sunacağız. Bu vaka sunumundaki amacımız klinisyenlerin nadir görülen bu vaka konusunda bilinçlenmesini sağlamak ve hematolojik maligniteler ve mezotelyoma gelişimi hakkında literatüre katkıda bulunmaktır.

Vaka Sunumu

Anamnez ve Fizik Muayene: 68 yaşındaki erkek hasta lenfositoz nedeniyle Ağustos 2023'te kliniğimize başvurdu. Hasta şikâyetlerinde son 1 ayda 5 kg kayıp ve 5 ay önce gece terlemelerinin olduğunu ifade etti. 3 aydır metformine bağlı ishali vardı. Özgeçmişinde diyabet, hiperlipidemi ve hipertansiyon mevcuttu. Soygeçmişinde babası mide kanseri nedeniyle vefat etmiş, oğlunda da mide kanseri şüphesi vardı. Alışkanlıklarında ise 30 sene önce sigara içmeyi bırakmış (15 p/y) ve kronik alkolikti (haftada 3 kere). İnşaat işçisi olarak çalışmış ancak asbest maruziyeti bilinmiyordu. Fizik muayenesi doğaldı.

Laboratuvar ve Görüntüleme: Hastadan rutin laboratuvar tahlilleri ve akım sitometri istedik. Görüntüleme olarak non-palpabl lenfadenopatiler (LAP) açısından toraks ve abdomen ultrasonografi (USG) tercih edildi. Hastaya kesin tanı için kemik iliği biyopsisi planlandı. Hastanın USG görüntülerinde multipl LAP'lar saptandı. Hastaya tetkik edilen sonuçlarına göre RAI Evre 3 KLL/SLL tanısı koyuldu. Dikkat çeken nokta, Abdomen USG yorumunda "Batın orta ve üst kadranlarda omentumda dansite artışı ve heterojenite mevcuttur" yer almaktaydı

Hastaya aynı tarihler içinde yapılan PET görüntülemesinde de multipl LAP'lara ek olarak batında peritoneal infiltrasyona bağlı omental kalınlaşmalar izlenmekteydi. (Resim 1)

Patoloji: Hastaya sırasıyla kemik iliği ve omentum biyopsisi yapıldı. Hastanın kemik iliği biyopsi bulguları KLL/SLL tanısı ile uyumlu geldi. Omentumdan alınan biyopsinin sonucu *Low Grade Malign Epitelyal Mezotelyoma* idi. Omentum biyopsi bulguları Tablo da özetlenmiştir.

Hasta elde edilen bulgular sonucunda hematolojik takibin yanında onkolojik takibe alındı. Hastanemiz onkoloji bölümü adjuvan tedavi planlayarak hastayı tümör rezeksiyonu için genel cerrahiye yönlendirdi. Hasta operasyon ve onkolojik takip için dış merkeze gitme kararı aldı. Hematolojik takibini kliniğimizde devam ettirmektedir.

Tartışma: Malign peritoneal mezotelyoma'nın nadir görülmesi nedeniyle epidemiyoloji ve tedavi modelleri hakkında çok az şey bilinmektedir. Hematolojik malignitelerde birlikte görülen mezotelyoma çalışmalarında da yayımlanan hastalar ağırlıklı olarak plevral mezotelyoma hastalarıdır. Butnor ve ark.'nın 3900 mezotelyoma hastasından 241 non-mezotelyoma birlikteliği bulduğu çalışmada, 13 kronik lenfositik lösemi hastası bulunmuş ancak plevral veya peritoneal olup olmadıkları, senkron / metakron geliştikleri hakkında detaylı bilgi mevcut değildi (3). 169 otopsi vakasında 32 hastadan 2 tane senkron KLL ve mezotelyoma gelişimi bulunan bir çalışmada, mevcut hastalar plevral mezotelyomaydı (4). Senkron olarak KLL ve peritoneal mezotelyoma gelişimi bulunan diğer bir çalışmada, peritoneal mezotelyoma histolojisi bifazikti (5), bizim hastamız ise epitelyal mezotelyoma tanısı aldı. Çalışmalarda iyonize radyason veya asbest maruziyeti incelense de hastamızın kanser öyküsü yoktu ve yukarıda da belirttiğimiz gibi asbest maruziyeti bilinmiyordu.

Sonuç: Malign peritoneal mezotelyoma nadir görülen bir neoplazi olduğundan tanısı ve tedavisi güç bir hastalıktır. Hematolojik malignitelerle birlikteliği de çok sık olmadığı için gözden kaçabilir. Hematolojik malignite ve mezotelyoma birlikteliği hakkında geniş çaplı çalışmalar yapılarak klinisyenlerin hastalık hakkında bilinçlenmesi sağlanabilir.

Anahtar kelimeler: KLL - MEZOTELYOMA

Kaynaklar

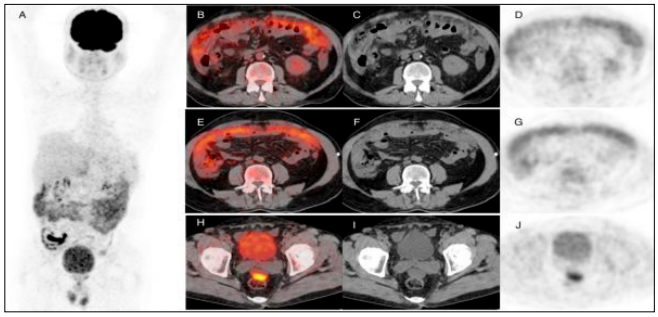
van Kooten JP, Belderbos RA, von der Thüsen JH, vd. Thorax 2022;77:1260–1267.

de Boer, N.L., van Kooten, J.P., Damhuis, R.A.M. vd. Kötü Huylu Peritoneal Mezotelioma: Hollanda'daki Tedavi Yaklaşımları ve Hayatta Kalma: Nüfus Tabanlı Bir Çalışma. Ann Surg Oncol 26, 4222–4228 (2019). https://doi.org/10.1245/s10434-019-07803-z

Butnor KJ, Pavlisko EN, Sporn TA, Roggli VL. Nonmezotelyal Neoplazmı Olan Bireylerde Kötü Huylu Mezotelioma. Arch Pathol Lab Med. 2018 Haziran;142(6):730-734. doi: 10.5858/arpa.2017-0307-OA. Epub 2018 Mar 12. PMID: 29528717.

Bianchi C, Bianchi T, Ramani L. Pleura Mezoteliomaşı ve Aynı Hasta İçindeki Diğer Kötü Huylu Hastalıklar. Tumori. 2007 Ocak-Şubat;93(1):19-22. doi: 10.1177/030089160709300104. PMID: 17455866.

Li X, Brownlee NA, Sporn TA, Mahar A, Roggli VL. Hematolojik Maligniteleri Olan Hastalarda Kötü Huylu (Difüz) Mezotelioma: 45 Vaka Üzerine Klinikopatolojik Bir Çalışma. Arch Pathol Lab Med. 2015 Eylül;139(9):1129-36. doi: 10.5858/arpa.2014-0569-OA. Epub 2015 Apr 6. PMID: 25844559.



Şekil 1. Tam vücut PET taraması (A) Şekil 2: Omental kalınlaşmayı ve peritoneal etkilenimi gösteren aksiyel PET/CT görüntüleri (B, E, H) Şekil 3: İlgili aksiyel CT görüntüleri (C, F, I) Şekil 4: FDG alımını vurgulayan PET görüntüleri (D, G, J)

Immunohistokimya	
P16 (CDKN2A / 9p21)	***Homozigot Delesyon Pozitif***
Kalretinin	Pozitif
BAP1	Negatif

Erişkin Akut Lösemiler

P-42 Referans Numarası: 168

YAŞLI AKUT MİELOİD LÖSEMİ HASTASINDA DÜŞÜK DOZ SİTARABİN ARTI SORAFENİB TEDAVİSİ

Elvin Rustemov[1], Tural Mahmudov[1]

[1]Azerbaycan Milli Savunma Bakanlığı Baş Klinik Hospitalı

Giriş: Akut miyeloid lösemi (AML), yetişkinlerde en sık görülen akut lösemidir ve genellikle olumsuz prognozludur. AML tedavisindeki terapötik başarısızlığın nedenleri arasında farklı hasta klinik özellikleri, hastalık biyolojisi ve tedavinin yoğunluğu yer alır.Vakaların üçte birinde, fms ile ilişkili tirozin kinaz 3 (FLT3) reseptöründe mutasyonlar bildirilmiştir.FLT3 mutasyonlarının en sık görüleni, yetişkin AML hastalarının yaklaşık %25'inde ve yeni teşhis edilen miyelodisplastik sendromların (MDS) yaklaşık %3 ila %5'inde bildirilen internal tandem duplikasyondur (ITD).FLT3 ITD yüksek beyaz kan hücresi sayısı, yükselmiş laktat dehidrogenaz seviyesi, yüksek kan ve kemik iliği blast yüzdeleri ve zayıf klinik sonuçlarla ilişkilidir, ancak yetişkin hastaların tam remisyona ulaşma yeteneği üzerinde bir etkisi yok gibi görünmektedir

Amaç: Bu olguda 71 yaşlı AML hastasında düşük doz Ara-C artı Sorafenib tedavisine yanıt sunulmuşdur

Olgu sunumu: 71 yaşında kadın hasta, Şubat 2024'te susuzluk, halsizlik, güçsüzlük ve iştahsızlık şikayetleriyle başvurmuştur. Tanı anında lökositoz, anemi ve trombositopeni mevcuttu. Periferik kan yaymasında blast infiltrasyonu gözlenmiş, immunofenotipik çalışmada AML M5 alt tipine işaret eden CD34+/− (3.4%), CD123+, CD33+, CD13+, CD14+, CD36+, CD64+, HLADR+ ve cMPO+ belirteçleri saptanmıştır. Konvansiyonel kariotip normal bulunmuş, moleküler analizde FLT-3 ITD (%51, 27bp mutant) gözlemlenmiştir.Hastanın genel sağlık durumu göz önüne alınarak, düşük doz Ara-C (20 mg BID, 1-10. günler) ve Sorafenib (400 mg, 11-28. günler) tedavisine başlanmıştır. Tedavi sırasında hematolojik toksisite nedeniyle doz azaltımı yapılmıştır. 4 kür sonrasında yapılan kemik iliği aspirasyonunda blast oranı %0,8 olup FLT-3 ITD mutasyonu saptanmamış ve minimal rezidüel hastalık (MRD) negatifliği ile tam yanıt (CR) elde edilmiştir.Bu tedavi protokolü, hastanın genel durumuna uygun olarak seçilmiş ve başarılı bir sonuç elde edilmiştir.

Sonuç: FLT-3 ITD mutasyonu pozitif olan AML hastalarında, düşük doz Ara-C ve Sorafenib tedavisi, özellikle seçilmiş hastalar için etkili bir seçenek olabilir. Ancak, bu tedavi yaklaşımının etkinliğini ve güvenliğini daha iyi değerlendirmek için daha kapsamlı randomize prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: AML M5, FLT-3 ITD mutasyonu, düşük doz ARA-C, Sorafenib

TABLO 1. Hasta izlemi özeti

Tanı anında	*WBC*	*HGB*	*PLT*	*Kemik iliği blast yüzdesi*	*Periferik kan blast yüzdesi*	*FLT-3 ITD mutasyon varlığı*
	102x109/L	9,8 g/dL	50x109/L	yapılmamış	%67	%51(27bp mutant)
4. kür sonrası	WBC	HGB	PLT	Kemik iliği blast yüzdesi	Periferik kan blast yüzdesi	FLT-3 ITD mutasyon varlığı
	3,14x10 9/L	10 g/dL	228x109/L	%0,8	yok	negatif

Erişkin Akut Lösemiler

P-43 Referans Numarası: 170

CDKN2A GEN DELESYONLU B-ALL TANILI BİR OLGU: TEDAVİ SEÇENEKLERİ VE PROGNOZ ÜZERİNE ETKİSİ

Denis Çetin[1], Ajda Güneş[1], Nur Akad Soyer[1], Fahri Şahin[1], Emin Karaca[2], Nazan Özsan[3], Güray Saydam[1]

[1]Ege Üniversitesi Hastanesi Erişkin Hematoloji Bilim Dalı
[2]Ege Üniversitesi Hastanesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı
[3]Ege Üniversitesi Hastanesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı

Olgu: 25 yaşında kadın, bilinen komorbid hastalığı, düzenli ilaç kullanım öyküsü yok. Demir eksikliği anemisi nedeniyle tekrarlayan demir replasman öyküsü tarifliyor. 1 aydır ellerinde ve bacaklarında kasılma, bilateral kalça ağrısı, halsizlik, yorgunluk, 1 haftadır olan gece terlemesi yakınmaları ile tarafımıza başvuruyor. Soygeçmişinde özellik saptanmadı. Rutin tetkiklerinde anemi (Hb 5.2), trombositopeni (66 bin), LDH 3132 U/L, ürik asit 7.5 mg/dl, ılımlı karaciğer enzim yüksekliği (ALT 46, AST 49) saptandı. Fizik muayenede; orofarenks doğal, kardiyak muayene ve akciğer sesleri olağan izlendi. Karaciğer kot altında 5 cm ağrısız ele geliyordu. Dalak olağan boyutta saptandı. Periferik yaymasında; gerçek trombositopeni (60 bin ile uyumlu), %50-60 lenfoid karakterde blastik hücre izlendi. Kemik iliği aspirasyonu niteliksiz karakterde ancak görülebilen hücrelerin neredeyse hepsi blastik karakterde izlendi. Aspirat niteliksiz olduğu için akım sitometriye periferik kandan gönderilen örnekte; %40' lık CD34+,CD19+,cCD79a+,cTdT+ lenfoblast fenotipinde popülasyon gözlendi. Tüm vücut bilgisayarlı tomografi taramada hepatomegali (18 cm) dışında anlamlı patolojik bulgu gözlenmedi. Kemik iliği patoloji raporunda; sellülarite %100 dolayında olup, olağan ilik hücrelerini tümüyle ortadan kaldıran, mitotik indeksi yüksek, blastik morfolojide hücrelerin oluşturduğu diffüz infiltrasyon görüldü, retiküler lif derecesi 3 olarak belirtildi ve B-ALL tanısı koyuldu. B-ALL tanısı ile BFM 1A protokolü başlandı. ALL açısından sitogenetik, moleküler genetik tetkikleri ve NGS istendi. Siklin bağımlı kinaz inhibitör 2A (CDKN2A) homozigot gen delesyonu saptandı.

Tartışma: Akut lenfoblastik lösemi (ALL), genetik arka plan, klinik görünüm ve prognoz açısından heterojen bir hematolojik malignitedir ve klonal olgunlaşmamış lenfoblastların aşırı üretimi ile karakterizedir. Yetişkin lösemilerinin yaklaşık %20'si ve çocukluk lösemilerinin %75-80'ini oluşturur. Geçtiğimiz on yıllarda tedavi stratejilerinde kaydedilen kayda değer ilerlemeler ALL'nin yönetimini iyileştirmiştir, ancak hastalık direnci ve nüks hala hastaların önemli bir kısmı için bir sorundur. Rutinde bakılan kötü prognostik faktörler arasında hipodiploidi, MLL yeniden düzenlenmesi, t(9;22)(q34;q11.2): BCR-ABL1, Ph benzeri ALL, kompleks karyotip ve kromozom 21'in (iAMP21) kromozom içi amplifikasyonu yer alır. Ancak bu belirteçler tüm yüksek riskli hastaları tanımlayamamaktadır. Son yıllarda

genom çapında yapılan analizler ALL genetiğinde çığır açmış ve çok sayıda potansiyel prognostik belirteç sağlamıştır. Potansiyel prognostik değere sahip genetik belirteçlerden biri kromozom 9p21 kolundaki siklin-bağımlı kinaz inhibitörü 2A/B (CDKN2A/B) genleridir. Bunlar birbirine bitişik bulunan ve üç proteini kodlayan iki tümör baskılayıcı gendir: CDKN2A tarafından p16INK4A (CDK4 inhibitörü) ve p14ARF (alternatif okuma çerçevesi), CDKN2B tarafından ise p15INK4B. p16INK4A ve p15INK4B, hücre döngüsü düzenlemesi için kritik öneme sahip CDK inhibitörleridir, p14ARF ise p53 ubikitin ligaz MDM2'yi antagonize ederek tümör baskılayıcı protein p53'ün bir stabilizatörü olarak işlev görür (1). Genlerin inaktivasyonu tümör hücrelerinin malign proliferasyonuna yol açabilir ve ALL'nin patogenezinde ve ilaç direncinde önemli bir rol oynar. In vitro ve in vivo çalışmalar CDKN2A/B inaktivasyonunun pre-B hücrelerine artan kendini yenileme kapasitesi kazandırabileceğini ve tam lösemik potansiyelin kazanılmasını sağlayabileceğini ve ayrıca BCR-ABL1 pozitif ALL fare modellerinde tirozin kinaz inhibitörleri (TKI'ler) tedavisine karşı gelişen direnc katkıda bulunabileceğini ortaya koymuştur (2-3). CDKN2A/B delesyonları hem çocukluk hem de yetişkin ALL'de sıklıkla görülür ve %30-50 oranında görülür. CDKN2A/B delesyonlarının prognostik değeri çok sayıda çalışmada kapsamlı bir şekilde araştırılmıştır ancak sonuçlar tartışmalı olmaya devam etmektedir (4). p16INK4 ve p15INK4B'nin bozulması, CDK4/6'nın yapısal aktivasyonuyla sonuçlanır. Palbosiklib ve ribosiklib gibi CDK4/6 inhibitörleri geliştirilmiştir ve şu anda çeşitli tümörlerde klinik çalışmalarda test edilmektedir (5). Palbosiklib klinikte en fazla ilerlemeyi sağlayan ilaç olup, östrojen reseptörü pozitif (ER-pozitif), HER2-negatif postmenopozal meme kanseri hastalarında endokrin tedaviyle birlikte kullanılmak üzere FDA onayı almıştır. Palbosiklib ve ribosiklib B-ALL hücre serilerinde in vitro olarak denenmiş ve preklinik çalışmalarda umut vadeden sonuçlar bildirilmiştir (6). CDK4/6 inhibitörleri ile ilgili yapılacak klinik araştırmalar neticesinde belki de hedefe yönelik bir tedavi seçeneğimiz daha olabilir.

Anahtar kelimeler: Akut lenfoblastik lösemi, siklin bağımlı kinaz

Kaynaklar

1. Zhang, W., Kuang, P., & Liu, T. (2019). Prognostic significance of CDKN2A/B deletions in acute lymphoblastic leukaemia: a meta-analysis. Annals of Medicine, 51(1), 28–40. https://doi.org/10.1080/07853890.2018.1564359
2. Kim DH, Moldwin RL, Vignon C, et al. TEL-AML1 translocations with TEL and CDKN2 inactivation in acute lymphoblastic leukemia cell lines. Blood. 1996;88:785–794.
3. Notta F, Mullighan CG, Wang JC, et al. Evolution of human BCR-ABL1 lymphoblastic leukaemia-initiating cells. Nature. 2011;469:362–367.
4. Kim M, Yim SH, Cho NS, et al. Homozygous deletion of CDKN2A (p16, p14) and CDKN2B (p15) genes is a poor prognostic factor in adult but not in childhood B-lineage acute lymphoblastic leukemia: a comparative deletion and hypermethylation study. Cancer Genet Cytogenet. 2009;195:59–65.
5. Thu KL, Soria-Bretones I, Mak TW, et al. Targeting the cell cycle in breast cancer: towards the next phase. Cell Cycle. 2018;17:1871–1885.,
6. Bride KL, Hu H, Tikhonova A, et al. Rational drug combinations with CDK4/6 inhibitors in acute lymphoblastic leukemia. Haematologica. 2022 Aug 1;107(8):1746-1757. doi: 10.3324/haematol.2021.279410. PMID: 34937317; PMCID: PMC9335101.

■ Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi

P-44 Referans Numarası: 174

İYOTLU RADYOGRAFİK KONTRAST MADDE İNFÜZYONU SONRASI AKUT DERİN TROMBOSİTOPENİ: 2 OLGU

Ömer Şeker[1], Osman Can Öztürk[1], Merve Kakçı[1], Elçin Erdoğan Yücel[2], Boran Yavuz[1], Aylin Fatma Karataş[1], İnci Alacacıoğlu[1], Mehmet Ali Özcan[1], Güner Hayri Özsan[1], Bülent Ündar[1], Fatih Demirkan[3]

[1]*Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı*
[2]*İzmir Şehir Hastanesi Hematoloji Kliniği*
[3]*Memorial Sağlık Grubu Antalya Memorial Hastanesi*

Giriş: İyotlu düşük ozmolariteli kontrast madde kullanımı sonrası akut trombositopeni alışılmadık bir komplikasyondur. Literatürde sınırlı sayıda olgu bildirilmiştir[1-2]. Etiyopatogenzi açıklayacak bir mekanizma henüz keşfedilmemiştir. Bununla birlikte, doğrudan toksisite veya önceki bir maruziyetten sonra idiyosenkratik bir reaksiyon etiyopatogenezinin bir parçası olabileceği düşünülmektedir[3]. Kontrast ilişkili trombositopeninin tanısı koymak için klinik tanı kriterleri veya spesifik bir kan testi yoktur ve bu nedenle diğer olasılıkların dışlanmasına dayanan varsayılan bir tanıdır[4]. Kortikosteroidler sıklıkla verilir, ancak trombositopeni ilaca bağlıysa yararlı olduklarına dair bir kanıt yoktur[5].

Bu yazımızda aynı etken maddeli fakat iki farklı ticari ürün olarak kullanılmakta olan iyotlu düşük ozmolariteli kontrast madde kullanımı sonrası tarafımıza derin trombositopeni ile başvuran 2 olgumuzu ele aldık.

Olgu 1: 60 yaşında erkek hasta Koroner arter hastalığı hikâyesi nedeniyle asetilsalisilik asit 81mg 1*1, metoprolol 25mg 1*1, klopidogrel 75mg 1*1, atorvastatin 20mg 1*1 kullanmakta. Kardiyoloji polikliniğe başvurmuş. Hastaya 04.05.2023 tarihinde koroner anjiyografi işlemi yapılmış. İşlemde İOHEKSOL etken maddeli KOPAQ 350 mg/200ml isimli kontrast madde kullanılmış. Hastanın işlem öncesi tam kan sayımında trombosit sayısı 180.000/mm^3 saptanmış. İşlem sonrası girişim bölgesinde basınçlı tampon uygulamasına rağmen hematom gelişmiş. Hastaya işlem sonrası yapılan tam kan sayımında trombosit sayısı 17.000/mm3 saptanmış. Hastaya 4 ünite trombosit transfüzyonu yapılmasına rağmen trombosit sayısında artış gerçekleşmemesi üzerine 08.05.2023 tarihinde birimimize ayaktan yönlendirilmiş.

Hastanın muayenesinde ekstremitelerde peteşi ve purpura görüldü. Tam kan sayımında trombosit sayısı 12.000/mm3, periferik kan yaymasında genel olarak iri olmak üzere her alanda ortalama bir trombosit görüldü ve trombositopenisi doğrulandı. Etyolojisini araştırmak için yapılan tanısal amaçlı testler ve kesitsel görüntülemede anlamlı bir bulguya rastlanılmadı. Bu nedenle hastada kontrast madde ilişkili immün trombositopeni düşünüldü.

Hastaya 1gr/kg/gün dozunda iki gün (10.05.23 ve 11.05.23 tarihlerinde) intravenöz uygulama ile insan immünglobulin ve 1 mg/kg/gün dozunda metilprednizolon intravenöz başlandı. Hastanın trombosit seviyesi güvenli aralığa ulaştıktan sonra hasta taburcu edilip oral metilprednizolon ile tedavisi dört haftaya tamamladı. Hastanın poliklinik kontrollerinde trombosit sayısının olması gereken referans aralıklarında seyrettiği görüldü.

Olgu 2: 62 yaşında erkek hasta, bilinen hipertansiyon hastalığı mevcut. Bu nedenle amlodipin 10 mg, valsartan 320 mg, hidroklorotiyazid 25 mg kombinasyonu içeren farmasötik tablet ve nebivolol 5 mg tablet kullanmakta. Hasta kardiyoloji polikliniğe başvurmuş ve 03.01.2024 koroner anjiyografi işlemi yapılmış. İşlemde İOHEKSOL etken maddeli OPAXOL 350mg/200ml isimli kontrast madde kullanılmış. Hastanın işlem öncesi tam kan sayımında trombosit sayısı 159.000/mm3 saptanmış. İşlem sonrası alt ekstremitelerde peteşiler saptanan hastanın kontrol tam kan sayımında trombosit sayısı 12.000/mm3 saptanması üzerine 12.01.2024'de birimimize ayaktan yönlendirilmiş.

Hastanın muayenesinde alt ekstremitelerde peteşi ve purpura görüldü. Tam kan sayımında trombosit sayısı 16.000/mm3, periferik kan yaymasında genel olarak iri olmak üzere her alanda ortalama 1-2 trombosit görüldü ve trombositopenisi doğrulandı. Etyolojisini araştırmak için yapılan tanısal amaçlı testler ve kesitsel görüntülemede anlamlı bir bulguya rastlanılmadı. Bu nedenle hastada kontrast madde ilişkili immün trombositopeni düşünüldü. Hastaya 13.01.2024 ve 14.01.2024 tarihlerinde olmak üzere toplam 2 ünite random trombosit süspansiyonu transfüzyonu yapıldı. Hastaya 15.01.2024 tarihinde 1 mg/kg/gün dozunda metilprednizolon intravenöz başlandı. Hastanın trombosit seviyesi güvenli aralığa ulaştıktan sonra oral metilprednizolon tedavisi ile taburcu edilip poliklinik kontrolü verildi. Poliklinik kontrolünde tam kan sayımında trombosit sayısında azalma görülen hastanın kendi isteğiyle oral metilprednizolon tedavisine ara verdiği öğrenildi. metilprednizolon tedavisi tekrar başlatılan hastanın bir sonraki poliklinik kontrollerinde trombosit sayısının olması gereken referans aralığa yükseldiği görüldü.

Sonuç: Literatürde de benzer olgu tecrübelerinin sınırlı olması, ioheksal içeren iyotlu düşük ozmolariteli kontrast maddelerin, gerek olguların gerçekleşme süreci gerek uygulanan tedavilerin anlamlı klinik yanıt vermesi bizlere idiyosenratik ve immün reaksiyonlar ile trombositopeniye neden olduğu izlenimi vermektedir. Bu iki olgunun da kortikosteridden fayda görmesi ilerde gerçekleşebilecek benzer olgularda da kortikosteroid kullanabileceği fikrini oluşturmaktadır.

Anahtar kelimeler: İyotlu Kontrast Madde, Trombositopeni

Kaynaklar

1- Sharawi BMM, Bashir BM, Al-Tell A, Hamdan M, Abulihya MW, Karama AJ. Acute severe thrombocytopenia following iodinated radiographic contrast medium infusion: a case report. Ann Med Surg (Lond). 2023 Feb 6;85(2):187-190. doi: 10.1097/MS9.0000000000000150. PMID: 36845818; PMCID: PMC9949829.
2- Park, Mihwa et al. "Life-Threatening Thrombocytopenia Following Intravenous Contrast Media Infusion." Yonsei medical journal vol. 59,1 (2018): 158-161. doi:10.3349/ymj.2018.59.1.158

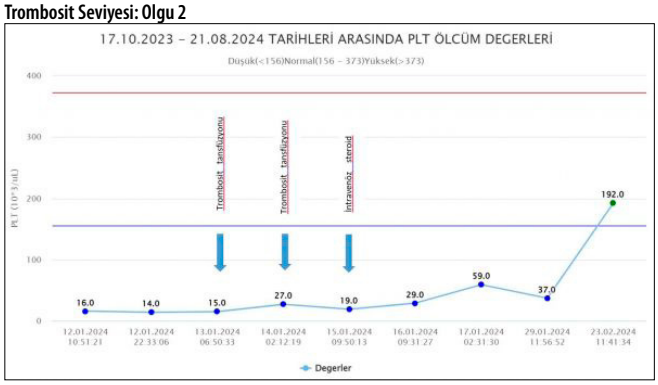
3- Guerrero-Márquez, Francisco. (2018). Thrombocytopenia induced by iodinated contrasts. Utility of gadolinium and intravascular ultrasound. Journal of Rare Diseases Research & Treatment. 3. 17-21. 10.29245/2572-9411/2018/2.1149.

4- Ferreira, Roberto Muniz et al. "Contrast-induced thrombocytopenia following percutaneous coronary intervention." Journal of the Saudi Heart Association vol. 29,3 (2017): 227-229. doi:10.1016/j.jsha.2017.01.002

5- Aster, Richard H, and Daniel W Bougie. "Drug-induced immune thrombocytopenia." The New England journal of medicine vol. 357,6 (2007): 580-7. doi:10.1056/NEJMra066469

Trombosit Seviyesi: Olgu 1

Trombosit Seviyesi: Olgu 2



Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozukluları

P-45 Referans Numarası: 177

YANLIŞLIKLA DİSERİTOPOİETİK ANEMİ TANISIYLA İZLENEN HEREDİTER ELİPTOSİTOZU OLAN VE KOLESİSTEKTOMİ YAPILAN BİR HASTADA HETEROZİGOT SPTA1 MUTASYONU

Zafer Bıçakçı[1], Şeyda Karahan[1]

[1]Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Ve Onkolojisi

Giriş: Herediter eliptositoz (HE), periferik kan yaymalarında eliptik eritrositlerin varlığı ve membran iskeletini birbirine bağlayan "yatay" bağlantılardaki kusurlar, özellikle spektrin kendi kendine birleşmesini bozan mutasyonlar ile karakterize edilir. Klinik olarak, bu bozukluklar asemptomatik taşıyıcılık durumundan ciddi hemolize ve hidrops fetalis nedeniyle intrauterin ölüme kadar değişir.Herediter eliptositoz klinik ve genetik olarak heterojen bir hastalıktır. Herediter eliptositoz, popülasyonun yaklaşık 25.000'de 1'ini etkileyen, değişken penetrasyonlu otozomal baskın veya eş baskın bir kalıtım modu ile karakterize edilir. Herediter eliptositoz klinik olarak birkaç alt tiplerde sınıflandırılır. Sessiz taşıyıcı durumu, hafif HE ve infantil piknositozlu HE, dizeritropoezi olan HE ve herediter piropoikilositoz (HPP)'den klinik olarak ayırt edilemeyen homozigot yaygın HE, sferositik HE, Güneydoğu Asya ovalositozu ve bebeklik döneminde infantil hemolitik eliptositozudur (1).

Bu sunudaki amacımız; yanlışlıkla diseritopoietik anemi tanısıyla izlenen herediter eliptositoz'u olan yeni bir heterozigot SPTA1 mutasyonu saptanan hastadan edinilen deneyimi paylaşmaktır.

Olgunun Sunumu: Kliniğimizde yenidoğan döneminden beri diseritopoietik anemi ön tanısı izlenen sekiz yaşındaki erkek hastanın diseritopoietik anemisine yönelik herhangi bir mutasyon tespit edilememişti. Önceleri aralıklı transfüzyon ihtiyacı olan daha sonra transfüzyon ihtiyacı olmayan hastanın bir yıl önce anemisinin derinleşmesi ve sarılığının artmış olması üzerine yapılan muayenesinde splenomegalisi vardı. Hastanın tekrardan transfüzyon ihtiyacı oldu. Yapılan tetkiklerinde anemi, indirek hiperbilirübinemi ve LDH yüksekliği vardı. Diseritopoiietik anemide gözlenenden daha fazla retikülositozun (%7-11) olması nedeniyle periferik yaymada eliptosit-ovalosit gözlenmesi üzerine dizeritropoezi olan HE ön tanısıyla yeni nesil dizileme (NGS) ile bakılan hemolitik anemi panlinde SPTA1 geninin ekson II'sinde heterozigot nokta ikamesi ile sonuçlanan α-spektrin Arg28Csy'de yeni bir mutasyonu belirlendi. Hastanın babasında da aynı mutasyon tespit edildi. Fakat hastanın babasında hafif anemi dışında klinik olarak herhangi bulguya rastlanmadı.

Tartışma: Herediter eliptositoz (HE) hastalığı, asemptomatik bir taşıyıcıdan, transfüzyona bağımlı yaşamı tehdit eden anemiye kadar uzanan geniş bir klinik şiddet yelpazesi ile karakterize, ailesel kalıtsal hemolitik bir hastalık tipini ifade eder. HE'nin ana kalıtım modu otozomal dominanttır; diğer modlar gerçek çekinik kalıtım ve yeni mutasyonlarla ilişkilidir. HE hastalığının küresel insidansı, özellikle HE prevalansının %2 olduğu Batı Afrika'da sıtmanın endemik olduğu bölgelerde yüksektir. HE'nin tipik klinik özellikleri, periferik kan yaymalarında eliptik şekilli eritrositlerin varlığı ile splenomegali, sarılık ve anemidir. Bununla birlikte, yüksek düzeyde heterojenite nedeniyle, HE'li hastalar kolayca yanlış teşhis edilebilir ve dünyada sarılık veya aneminin belirgin belirtileri olmayan ~1/3.000 heterozigot mutasyon taşıyıcısı vardır (2). Tüm HE türlerinin ortak bir moleküler biyolojik temeli, aşağıdaki 3 proteinden birinin veya daha fazlasının eksikliği veya işlevsizliğidir: Protein 4.1 ve α- ve β-spektrin proteinleri sırasıyla eritrosit membran protein bandı 4.1 (EPB41), spektrin α zinciri eritrositik 1 (SPTA1) ve spektrin β zinciri (SPTB) eritrosit genleri tarafından kodlanır. Özellikle, α- ve β-spektrin proteinleri, eritrositlerin morfolojisini normal bikonkav disk yapısından eliptik şekle değiştirir ve burada eritrositlerin geri dönüşü olmayan deformitesine neden olur. Heteromorfik eritrositler, dalak kordonu içinde sıkışıp kalmaya duyarlıdır ve splenik retiküloendotelyal sistem tarafından çıkarılır, bu da hemositolize ve artan serbest bilirubin seviyelerine yol açabilir (2).

Kliniğimizde yanlışlıkla diseritopoietik anemi tanısıyla izlenen herediter eliptositoz'u olan yeni bir heterozigot SPTA1 mutasyonu saptanan hastada aralıklı transfüzyon ihtiyacına ilaveten kolesstektomi yapıldı. Fakat aynı mutasyon saptanan hastanın babasında ise hafif anemi dışında herhangi bir klinik bulguya rastlanmaması genetik penetrasyon ile açıklanabileceğini düşünüyoruz.

Sonuç olarak; herediter eliptositoz klinik ve laboratuvar olarak diseritropoetik anemi ile karışabilir. Diseritropoetik anemi için yapılan genetik testlerin negatif olması durumunda herediter eliptositoz için genetik testler de yapılmalıdır.

Anahtar kelimeler: herediter eliptositoz,heterozigot SPTA1 mutasyonu,diseritopoietik anemi

Kaynaklar

1. Blanc L, Wolfe LC. General considerations of hemolytic diseases,red cell membrane, and enzyme defects. In: Lanzkowsky P, Lipton JM, Fish JD, editors. Lanzkowsky's manual of pediatric Hematology and oncology. 6th ed. India: MPS Limited; 2016. pp. 133-158.

2. Ma S, Qin J, Wei A, Li X, Qin Y, Liao L, Lin F. Novel compound heterozygous SPTA1 mutations in a patient with hereditary elliptocytosis. Mol Med Rep. 2018 Apr;17(4):5903-5911. doi: 10.3892/mmr.2018.8632.

Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-46 Referans Numarası: 182

İZOLE SANTRAL SİNİR SİSTEMİ TUTULUMLU ERİŞKİN FAMİLYAL HEMOFAGOSİTİK LENFOHİSTİYOSİTOZ OLGUSU

Merve Küçükkarapınar[1], Neslihan Andıç[2], Filiz Yavaşoğlu[2], Hava Üsküdar Teke[2], Eren Gündüz[2]

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

Giriş: Hemofagositik lenfohistiositoz(HLH) sitotoksik T-lenfositler ve natural killer hücrelerin fonksiyonlarında bozulma, makrofaj ve T-lenfositlerin aktivasyonu, proinflamatuvar sitokinlerin aşırı üretimi ve hemofagositoz sonucu ateş, hepatosplenomegali ve sitopeninin ön planda olduğu klinik tablo ile karakterizedir. HLH oldukça fatal seyirli olup, insidansı 1,2 vaka/milyon yıl olarak tahmin edilmektedir. Kalıtsal hastalıkta FHLH-2 perforin (PRF 1) gen mutasyonu tüm ailesel hastaların %20-40'ında görülmektedir.

Ailesel HLH hastalarının %70-80'i bir yaşın altında tanı alırken, nadir de olsa ergenlik döneminde ya da erişkin döneminde tanı alan geç başlangıçlı hasta raporları da bulunmaktadır. Erişkin yaşta tanı alan PRF 1 gen mutasyonlu bu olguyu sizlerle paylaşıyoruz.

Olgu Sunumu: 24 yaş kadın hasta uyku hali ve nöbet geçirme şikayeti ile acil servise getirildi. Öyküde 1 yıl önce kolesistit atağından 1 ay sonra başlayan dengesizlik, baş ağrısı, çift görme şikâyetlerinin olduğu öğrenildi. Hastaya bu sebeple yapılan beyin MRG'de bilateral periventriküler beyaz cevher alanlarında ve kısmen serebellar hemisferlerde T2A ve FLAİR hiperintens nodüler lezyonlar izlenmişti. Hastaya multipl skleroz ön tanısı ile plazmaferez ve pulse steroid tedavisi uygulanmış, yanıt vermemesi üzerine BOS da protein artışı saptanan hastaya ensefalit şüphesi ile antiviral tedavi verilmişti. Ancak var olan tabloya yürüme ve konuşmada bozulma, koreiform hareketler eklenmişti. Hastanın tekrarlayan görüntülemelerinde beyindeki lezyonların medulla spinalis boyunca da devam ettiği görülmüştü. Yapılan ayrıntılı romatolojik hastalık, malignite araştırmasından sonuç alınamamış, beyin biyopsisi planlanmış ancak yapılamamıştı. Dış merkezde yapılan konsey sonucunda MRG tetkikleri ile hastada histiositik infiltrasyon ile giden hemofagositik lenfohistiositoz, diğer histiositozlar, makrofaj aktive edici sendrom ve whipple hastalığı ön tanıları düşünülmüştü. Bu aşamada yapılan hematolojik değerlendirmede HLH tanı kriterlerinden hiçbiri saptanmamış ve kemik iliği incelemesi de normal olarak raporlanmıştı. GFAP astropatisi için gönderilen BOS örneği negatif olarak gelmiş. Nörosarkoidoz bakımından yapılan değerlendirmede sistemik sarkoidoz bulgusu saptanmamıştı. Spinoserebellar ataksi paneli için genetik inceleme örneği gönderilmişti. Hasta bu aşamada ESOGÜ Nöroloji Kliniği'ne yatırıldı. Tekrar pulse setroid ve plazmaferez başlandı. Ancak durumu giderek kötüleşti ve ECOG 4, GKS 9 hale geldi. Bu sırada hastanın dış merkezde yapılan Spinoserebellar ataksi panelinde PRF1 NM homozigot olarak sonuçlanması üzerine hasta tarafımıza danışıldı. Genetik sonucu Familyal HLH Tip 2 ile uyumlu görüldü. HLH tanısı koyuldu. Sistemik HLH bakımından hiçbir bulgusu yoktu. Hastaya HLH 94 Etoposid protokolü ve intratekal metotreksat tedavisi başlandı. Tedavinin 6. haftasında hastanın nörolojik semptomlarında %75 oranında iyileşme oldu ve taburcu edilebildi. Halen tedavisi devam etmekte ve kemik iliği nakli planlanmaktadır. Aile bireylerinin taranması için genetik görüşü alınmıştır.

Tartışma: Ailevi HLH'li olgularda, klinik çok ağır seyreder ve etkin tedavi yapılmazsa bu olgular kısa süre içinde kanama, sepsis, multiorgan yetmezliği ve nörolojik bulgularla kaybedilir. Hastamızda saptanan mutasyon özellikle santral sinir sistemi (SSS) tutulumu ve geç başlangıçlı klinik ile ilişkili bulunmuştur. Hastada başka HLH bulgusu olmasa da kraniyal bulgular ile birlikte mutasyonun saptanması tanı koydurucudur. Merkezimiz dışında yapılan geniş araştırmalar ve ortak konseylerde düşünülen ön tanı ile genetik test gönderilmesi sonucu hasta tanı alabilmiştir. Bu tip nadir kalıtsal hastalıklarda genetik testlere ulaşım çok önem kazanmaktadır. İzole SSS tutulumlu olgular vaka raporu şeklinde bildirilmektedir; dekzametazon ve etoposid temelli HLH protokolü yanı sıra intratekal metotreksat kullanılarak remisyon elde edilebilir; tam kür ancak kök hücre transplantasyonu ile mümkündür. Kök hücre transplantasyonu yapılmayan olgular relapslarla kaybedilir. Transplantasyon sonrası yaşam %50 dolayındadır; GVHD riskinin ve transplantasyona bağlı ölümün yüksek olduğu, hazırlık rejiminde daha düşük doz sitotoksik ilaç kullanımı ile sağkalımın arttığı bildirilmektedir. Donör seçiminde ailenin mutasyon taraması önemlidir. Heterozigot olgular verici olabilmektedirler.

Bu tip nadir görülen Familyal HLH olgularında takip ve tedavi deneyimlerinin klinisyenler arasında paylaşılması önem taşımaktadır.

Anahtar kelimeler: Familyal Hemofagositik lenfohistiositoz, izole sinir sistemi tutulumu

Kaynaklar

Two Cases with Familial Hemophagocytic Lymphohistiocytosis,Turkiye Klinikleri J Pediatr. 2018;27(3):153-7

Janka GE. Hemophagocytic syndromes. Blood Rev. 2007;21:245-253.

Janka GE. Familial and acquired hemophagocytic lymphohistiocytosis. Eur J Pediatr. 2007;166:95-109.

Henter JI, Samuelsson-Horne A, Aricò M, Egeler RM, Elinder G, Filipovich AH, et al. Treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis with HLH-94 immunochemotherapy and bone marrow transplantation. Blood 2002;100(7):2367-73

■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

P-47 Referans Numarası: 187

MULTİPL MYELOMDA TANI ANINDA SAPTANAN KEMİK İLİĞİ FİBROZUNUN HASTALIĞIN GİDİŞATINA OLAN ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Ali Ahadzade[1], Deniz Özmen İbiş[2], Tuğrul Elverdi[2], Ahmet Emre Eşkazan[2], Muhlis Cem Ar[2], Ayşe Salihoğlu[2]

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

Amaç: Kemik iliği (Kİ) mikroçevresinin bir bileşeni olan retikülin veya kollajen artışı ile nitelenen Kİ fibrozu klinik önem arz etmektedir. Bu çalışmanın amacı multipl myelom (MM) tanılı hastalarda tanı anında Kİ fibrozunun sıklığını, klinik, laboratuvar özelliklerini, tedavi ve sağkalım üzerine olan etkisini ve bağımsız prognostik bir faktör olup olmadığını araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Çalışma tek merkezli olup geriye dönük olarak yapılmıştır. Ocak 2010 ile Haziran 2022 tarihleri arasında MM tanısı alan, en az 1 yıllık takip süresi olan ve tanı anında kemik iliğinde fibrozis derecesini değerlendirebildiğimiz 217 hasta çalışmamıza alınmıştır. Sağkalım analizinde Cox-regresyon (tek değişkenli-çok değişkenli) ve Kaplan-Meier kullanılmıştır.

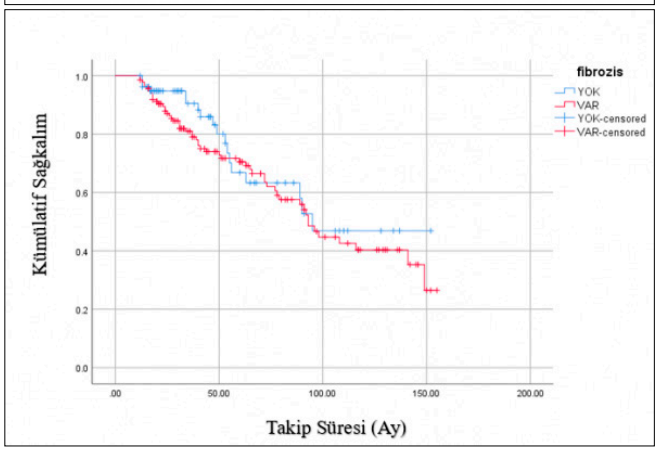
Bulgular: Kİ fibrozu değerlendirilebilen 217 hastanın 137'sinde (%63) fibroz varken, 80 hastada (%37) fibroz saptanmadı.Demografik veriler tabloda özetlenmiştir. Hastaların ortanca yaşı 63 (aralık 37 ila 89) olup, kadınlar ve erkekler %50.2 (n=109) ve %49.8 (n=108) oranındaydı. Ortanca takip süresi 44 ay (aralık: 12-155) olarak belirlendi. Fibrozlu hastalar ile fibrozsuz hastalarda medyan progresyonsuz sağkalım süresi (PFS) 20 (95% CI: 13-26) ve 24 ay (95% CI: 11-36) olarak bulundu (p=0.286). Fibrozlu hastalar ile fibrozsuz hastalarda medyan genel sağkalım süresi (OS) 93 (95% CI: 83-102) ve 95 ay (95% CI: 85-103) olarak hesaplandı (p=0.346). Fibrozlu ve fibrozsus hastalarda genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım eğrileri şekil 1 ve 2'de verilmiştir. Plazma hücrelerinin tutulum paternlerini değerlendirdiğimizde, diffüz tutulum paterninin fibrozlu hastalarda daha yaygın olduğu (p<0.001) ve bu durumun OS için bağımsız bir kötü prognostik faktör olduğu (p<0.023) saptandı (Şekil 3).Tüm grup içinde diffüz tutulum paterni %12 (n=26) hastada görüldü. Diffüz tutulum paternine sahip 26 hastanın %85'i (n=22) fibrozu olan, %15'i (n=4) ise fibrozsuz hastalar idi. Fibrozsuz ve fibrozlu hastaların ortalama hemoglobin değerleri sırasıyla 11.14±2.32 ve 10.18±2.23 g/dL olup, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0.003). Fibrozlu hastaların %24'ü (n=33) Uluslararası Evreleme Sistemi (ISS) evre I iken, fibrozsuz hastaların %40'ı (n=32) evre I hastalığına sahip idi (p=0.047). Fibroz olan ve olmayan grupları iki yaş seviyesine (<65 ve ≥65) göre ayırdığımızda fibrozu olan ve ≥65 yaş grubu hastaların OS'sinin (p=0.001) ve PFS'sinin (p=0.007) fibrozu olan <65 yaş grubu hastalardan daha kötü olduğunu gözlemledik. Fibrozu olmayan hastalar arasında OS farkı istatistiksel olarak anlamlı olmayıp (p=0.057), ≥65 yaş grubunda PFS daha kötü idi (p=0.035). Fibrozu olan hastalarda eritrosit süspansiyonu transfüzyonu ihtiyacı olanların OS'si (p=0.008) ve PFS'si (p=0.034) transfüzyon ihtiyacı olan fibrozsuz hastalardan belirgin şekilde daha kötü bulundu.

Sonuçlar: Kemik iliği mikroçevresi ilgi çekici bir alan olarak değerlendirilmektedir. Bu çalışmada, tanı anında fibrozu olan ve olmayan hastalar arasında sağkalım farkı bulamadık. Fibrotik MM hastalarının hemoglobin değerleri daha düşük, ISS evreleri daha yüksek ve diffüz plazma hücresi infiltrasyonu eğilimleri önceki çalışmalara benzer şekilde daha fazla bulunmuştur. Yaşlılık ve eritrosit süspansiyonu transfüzyon ihtiyacı fibroza sahip hastalarda PFS ve OS'nin azalması ile ilişkilidir. Kemik iliği fibrozunun hem tanı anında hem de tedavi sonrasında değerlendirilmesi daha iyi bir prognostik anlam taşıyabilir.

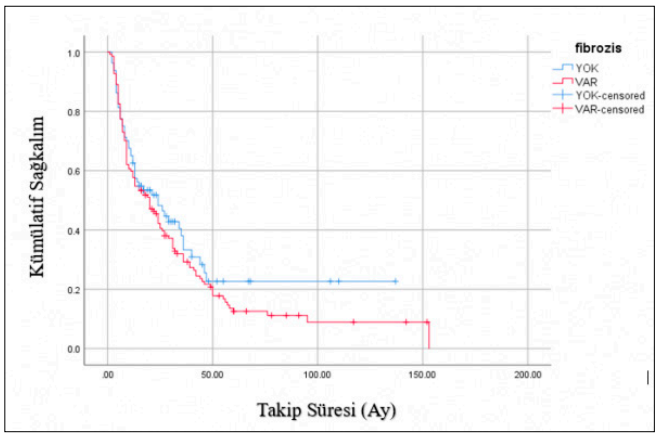
Anahtar kelimeler: Kemik İliği Mikroçevresi, Kemik İliği Fibrozu, Multipl Myelom

Demografik Veriler Tablosu

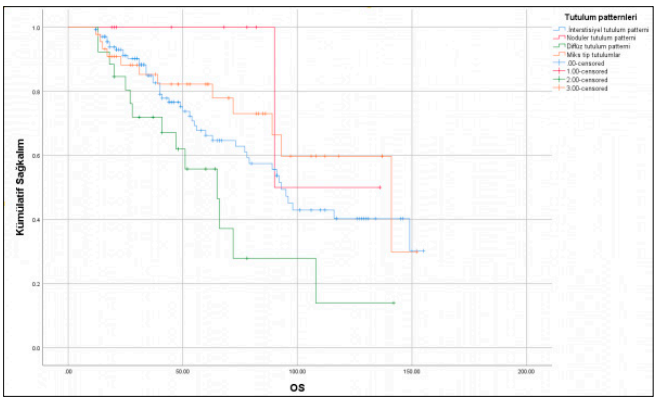
	Kemik Iliği Fibrozu Var (n=137)	Kemik Iliği Fibrozu Yok (n=80)	TOTAL (n=217)	*p* değeri
Cinsiyet, n(%)				0.959
Kadın	69 (%50)	40 (%50)	109 (%50)	
Erkek	68 (%50)	40 (%50)	108 (%50)	
Tanı anında yaş				0.242
Ortalama (SS)	62.94±10.06	61.3±9.89	62.34±10.01	
Ortanca			63	
Aralık			37-89	
Fibroz derecesi		80		
MF-I	55 (%40)			
MF-II	55 (%40)			
MF-III	27 (%20)			
M protein tipi, n (%)				0.696
IgG	75 (%54.7)	40 (%50)	115 (%53)	
IgA	27 (%19.7)	16 (%20)	43 (%19.8)	
Hafif zincir	29 (%21.2)	21 (%26.3)	50 (%23)	
Diğerleri	6 (%4.3)	3 (%3.9)	9 (%4.2)	
Hafif zincir tipi, n(%)				0.102
Kappa	93 (%67.9)	45 (%56.3)	138 (%63.6)	
Lambda	43 (%31.4)	35 (%43.7)	78 (%35.9)	
Biklonal	1 (%0.7)		1 (%0.5)	
ISS evresi, n (%)				**0.047**
I	33 (%24)	32 (%40)	65 (%30)	
II	55 (%40)	25 (%31)	80 (%37)	
III	49 (%36)	23 (%29)	72 (%33)	
R-ISS evresi, n(%)	92	68	160	0.0507
I	21 (%22.8)	21 (%30.9)	42 (%26.3)	
II	61 (%66.3)	41 (%60.3)	102 (%63.8)	
III	10 (%10.9)	6 (%8.8)	16 (%10)	



Şekil 1. Fibroz Varlığına Göre Genel Sağkalım Eğrileri



Şekil 2. Fibroz Varlığına Göre Progresyonsuz Sağkalım Eğrileri



Şekil 3. Plazma Hücre Tutulum Paternine Göre Genel Sağkalım Eğrileri

Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-48 Referans Numarası: 189

GERMİNOTROPİK LENFOPROLİFERATİF HASTALIK: TAKİP Mİ TEDAVİ Mİ?

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

[1]Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı
[2]Ege Üniversitesi Patoloji Anabilim Dalı

İnsan Herpesvirüs 8 (HHV-8)-pozitif germinotropik lenfoproliferatif hastalık (GLD), 2022 Dünya Sağlık Örgütü'nün "Matür Lenfoid ve Histiyositik/Dendritik Hücreli Neoplazmlar Sınıflandırması"nda yer alan çok nadir bir hastalıktır. Uluslararası Konsensus Sınıflandırmasının 2022 versiyonunda Kaposi sarkomu (KS)/HHV-8-pozitif GLD olarak tanımlanmaktadır. Etiyolojisi bilinmemekle birlikte, histolojik olarak HHV-8 ve Epstein-Barr virüsü (EBV) ile birlikte enfekte olan plazmablastik hücrelerin germinal merkezlere infiltrasyonu ile karakterizedir. Burada HHV-8-pozitif GLD tanısı alan bir hasta sunulmuştur.

70 yaşında erkek hasta, uzun süredir devam eden öksürük ve ayaklarda yanma şikayetiyle başvurdu. 12 yıldır sigara içmediğini belirti. Dört yıl önce sol koltuk altı ağrısı nedeniyle doktora başvurmuş ve tek taraflı jinekomasti saptanması nedeniyle ultrasonografi yapılmış. Ayrıca sol aksillada en büyüğü 16 x 11 mm olan birkaç patolojik lenf nodu ve retroareolar bölge etrafında immatür bir bezle uyumlu hipodens bir alan gözlenmiş. Lenf düğümünden yapılan insizyonel biyopsi, tanısal sonuç vermemiş. Hastaya düzenli takip yapması önerilmiş ancak hasta düzensiz takibe gelmiş.

Hastanın öksürüğü nedeniyle, toraks BT çekildi ve birkaç adet periferik milimetrik nonspesifik pulmoner nodül saptandı. Bu nedenle PET-BT çekildi ve sol aksillada 1,7 cm civarı boyutlu (SUV max: 15,7) multipl lenf nodunda artmış FDG tutulumu rapor edildi. Sol aksiller bölge dışında başka bir bölgede lenfadenomegali saptanmadı. Sol aksiller eksizyonel biyopside lenf düğümünün foliküler ve sinüzoidal çerçevesinin genel olarak korunduğu, germinal merkez içinde yoğunlaşan ve kolonize olan anaplastik morfoloji gösteren büyük lenfoid hücre infiltrasyonu tespit edildi(Şekil 1 ve 2). Kromojenik in situ hibridizasyon (CISH) ve immünhistokimyasal incelemeler, EBV tarafından kodlanan RNA (EBER) ve HHV-8'in anaplastik büyük hücrelerde pozitif olduğunu gösterdi. Bu bulgular Kaposi sarkomu/HHV-8'e bağlı GLD ile uyumlu kabul edildi. Kemik iliği incelemesinde lenfoproliferatif bozukluk infiltrasyonuna dair hiçbir kanıt görülmedi. HIV Ag-Ab (CLIA) serolojik testleri negatif çıktı ancak HHV-8 testi temin edilebilir olmadığı için yapılamadı.Hastanın laktat dehidrojenaz ve sedimantasyon düzeyleri normaldi ve antinükleer antikor testi negatifti. Serum ve idrar immünfiksasyon elektroforezinde monoklonal protein tespit edilmedi. Hasta için herhangi bir tedavi uygulanmadan takip planlandı.

GLD'nin spesifik bir tedavisi yoktur ve hastanın klinik bulgularına bağlı olarak tedavisiz gözlemden lokal eksizyona, radyoterapiye ve hatta agresif kemoterapiye kadar çeşitli tedavi yaklaşımları bildirilmiştir. Hastalık yavaş bir seyir izleme eğiliminde olmasına rağmen agresif lenfomaya dönüşebilir. HHV'nin programlanmış hücre ölümü (PD1/PDL1) yolu ile ilişkisi nedeniyle, dirençli vakalarda immün kontrol noktası inhibitörleri kullanılabilir. Hastamızın mevcut durumunu göz önünde bulundurarak

kemoimmünoterapi uygulamadan yakından takip edilmesi tercih edilmiştir. Hastamızın yıllarca bu hastalıkla minimal semptomlarla yaşamış olma durumu da bu kararda etkili olmuştur.

Anahtar kelimeler: germinotropik lenfoproliferatif hastalık

Kaynaklar

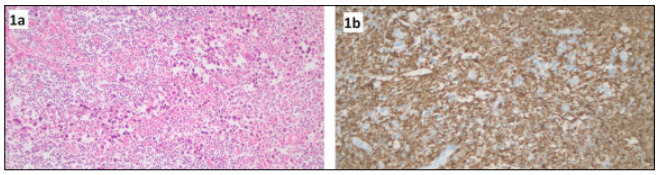
1- Campo E, Jaffe ES, Cook JR, Quintanilla-Martinez L, Swerdlow SH, Anderson KC, et al. The International Consensus Classification of Mature Lymphoid Neoplasms: a report from the Clinical Advisory Committee. Blood 2022 Sep 15;140(11):1229-1253. doi: 10.1182 /blood.2022015851.

2- Bhavsar T, Lee JC, Perner Y, Raffeld M, Xi L, Pittaluga S, Jaffe ES. KSHV-associated and EBV-associated Germinotropic Lymphoproliferative Disorder: New Findings and Review of the Literature. Am J Surg Pathol. 2017 Jun;41(6):795-800. doi: 10.1097 / PAS.0000000000000823.

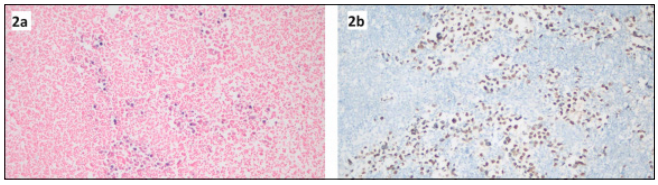
3- Bülbül G, Gül G, Özcan MA, Özkal S, et al. HHV-8 and EBV Positive Lymphoproliferative Disease: A Challenging Case. Turk Patoloji Derg. 2022; 38(2): 142–147. doi: 10.5146/tjpath.2021.01540

4- Cesarman E, Chadburn A, Rubinstein PG. KSHV/HHV8-mediated hematologic diseases. Blood 2022 Feb 17;139(7):1013-1025. doi: 10.1182/blood.2020005470.

5- Murata T. Human Herpesvirus and the Immune Checkpoint PD-1/PD-L1 Pathway: Disorders and Strategies for Survival. Microorganisms. 2021 Apr 8;9(4):778. doi: 10.3390/microorganisms9040778



Şekil 1. Lenf nodu mikroskobik incelemesi, H&E boyası, x10 (Şekil 1a: Germinal merkezdeki plazmablast benzeri dev hücreler, Şekil 1b: CD20 negatif plazmablast benzeri dev hücreler)



Şekil 2. EBER ve LANA pozitifliği, H&E boyası, x10 (Şekil 2a: EBER probu ile yapılan kromojenik in situ hibridizasyon incelemesinde EBV pozitifliği gösteren hücreler. Şekil 2b: LNA (HHV-8) pozitifliği)

Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

P-49 Referans Numarası: 190

MULTİPL MYELOM VE MARFAN SENDROMU BİRLİKTELİĞİ : TESADÜF MÜ, EĞİLİM Mİ?

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

[1]Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı

Marfan sendromu (MFS), kas-iskelet sistemi, oküler ve kardiyovasküler anormallikler ile karakterize, bağ dokusunun otozomal dominant genetik bir hastalığıdır. MFS, hücre dışı matris proteini fibrillin-1'e ilişkin genin mutasyonunu içerir ve bu proteinin eksikliğine yol açar. Buna sıklıkla kanser patogenezinde rol oynayabilen transforming growth factor-β (TGF-β) sinyal yolağının aşırı aktivasyonu eşlik eder. MFS ile solid ve hematolojik malignitelerin birlikteliği, birçok olgu sunumu ve vaka kontrol çalışmalarındavurgulanmıştır. Biz burada fıçı göğüs bulgusu saptanan ve yapılan genetik testler sonucunda multipl miyelom (MM) tanısı alan ve sonrasında MFS tanısı koyulan bir hastayı sunmak istedik.

Altmış yaşında erkek hasta, on aydır devam eden sırt ağrısı ve halsizlik nedeniyle başvurdu. Özgeçmişinde esansiyel hipertansiyon ve hipertiroidizm öyküsü vardı. Fizik muayenede boy uzunluğu (190 cm) ve fıçı göğüs deformitesi mevcuttu (Resim 1). Aile öyküsünde kız kardeşinin de boy uzunluğu olarak benzer olduğu ve kalp kapak ameliyatı öyküsü olduğu öğrenildi. Kızında ayrıca fıçı göğüs deformitesi vardı (Resim 1). Hastanın laboratuvar incelemelerinde periferik kan yaymasında anemi (Hb: 7,9 g/dL), sedimantasyon yüksekliği (96 mm/saat), albumin/globulin oranında tersleşme ve Rulo formasyonu saptandı. Serum immünfiksasyon elektroforezi, IgA λ monoklonal gamopati ile uyumluydu ve kemik iliği biyopsisinde %80 plazma hücre infiltrasyonu görüldü. PET/BT'de T2, T8 ve T9 omurlarında hipometabolik litik lezyonlar tespit edildi. Hastaya Uluslararası Evreleme Sistemine göre Evre 3 MM tanısı koyularak bortezomib, siklofosfamid ve deksametazon (VCD) ilaç rejimi başlandı. Olası bağ dokusu bozukluğunu değerlendirmek amacıyla periferik kanda yeni nesil dizileme yöntemiyle Marfan sendromu FBN1 gen dizi analizi yapıldı ve FBN1 NM_000138.5:c.1217T>A p.(Leu406His) heterozigot mutasyonu tespit edildi.

Fibrillinler, özellikle FBN-1/2, hücre dışı matrise güç ve elastikiyet sağlayan ve embriyonik kök hücrelerin pluripotensinin korunmasında rol oynayan mikrofibrillerin temel bileşenleridir. Ayrıca malign süreçlerde de rol oynarlar ve TGF-β süper ailesinin üyelerinin düzenlenmesinde önemlidirler. TGF-β sinyali aynı zamanda malign süreçlerde de rol oynar. TGF-β, tümör hücrelerinde antiproliferatif etkisini kaybeder ve onkogenik bir faktör haline gelir. Sonuç olarak çeşitli solid ve hematolojik malignitelerde TGF-β fonksiyonu bozulmaktadır. TGF-β, baş ve boyun, mesane, prostat, kolon, akciğer, meme, karaciğer ve renal hücre kanseri dahil olmak üzere çeşitli katı malignitelerle ilişkilendirilmiştir. TGFBR2 geni, konjenital bağ dokusu hastalıkları ve malignitelerin patogenezinde rol oynayan bir tümör baskılayıcı gendir. Bu moleküler mekanizmalar, MFS'nin hem solid tümörler hem de çeşitli hematolojik maligniteler ile ilişkilendirilmesine yol açabilir. TGF-β/SMAD sinyal yolu, akut lenfoblastik lösemili hastalardaki doğal katil (NK) hücrelerde süreğen olarak aktive edilir ve NK hücresi immün kaçışı için önemli bir mekanizma olduğu düşünülmektedir. TGF-β1 aynı zamanda kronik miyeloid lösemide malign hücrelerin toplanması sırasında PI3K/Akt/NF-κB sinyal yolunu da indükler. TGF-β1 geninin fonksiyonel varyantları da AML patogenezinde önemlidir. TGF-β1 (kodon 25) GC genotipinin AML hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük olduğu bulunmuştur. Bu mekanizmalara dayanarak MFS ve Hodgkin dışı lenfoma vakalarının birlikteliği rapor edilmiştir. MM ile ilgili olarak, TGF'lerin miyelomagenezi ve ayrıca ilaç direncinin ortaya çıkmasını düzenleyen pleiotropik etkileri vardır. TGF-β, MM patogenezi için çok önemli olan kemik iliği mikroçevresini modüle eder. Tam olarak aydınlatılamasa da bu bağlantı hastamızda MM gelişimine katkıda bulunmuş olabilir. Bildiğimiz kadarıyla bu, MM-MFS birlikteliğine dikkat çeken ilk çalışmadır.

Anahtar kelimeler: multipl myelom; marfan sendromu, fibrillin

Resim 1. Hasta ve kızındaki fıçı göğüs deformitesi

Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları

P-50 Referans Numarası: 195

LÖKOZ TABLOSU İLE BAŞVURAN, TANI GÜÇLÜĞÜ YAŞANARAK TANI ALAN BİR S-BETA TALASEMİ OLGUSU: OLGU SUNUMU

Seda Aras Gürcan[1]

[1]Hatay Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Çocuk Hematoloji Onkoloji Bölümü

Giriş ve Amaç: Bir hemoglobinopati çeşidi olan orak hücre beta talasemi (S-beta talasemi), hemoglobinopatilerin bir kombinasyonu olan karmaşık bir genetik bozukluktur. Bu durum, bir ebeveynden orak hücre anemisine neden olan hemoglobin S (HbS) geninin, diğer ebeveynden ise beta talasemiye neden olan mutasyona uğramış bir beta globin geninin kalıtılması sonucu ortaya çıkar. Orak hücre beta talasemide, beta globin genindeki mutasyon, normal hemoglobin A (HbA) üretimini bozar ve bunun yerine

anormal hemoglobin S (HbS) ve beta talasemi zincirlerinin sentezine yol açar. Eritrositlerdeki hemoglobin tipi, Hb S ağırlıkta olmak üzere, Hb A2 ve Hb F'in değişen oranları şeklindedir. Bu kombinasyon, eritrositlerin hem yapısal hem de fonksiyonel olarak bozulmasına neden olur ve kısmen hemolitik, kısmen hipoplastik ılımlı anemi özellikleri gösterir. Enfeksiyöz nedenlerle bisitopeni ya da pansitopeniye yol açabilir. Bu sunumda, lökoz tablosu ile başvurarak tanı alan ve tanı güçlüğü yaşanan bir S-beta talasemi olgusu anlatılacaktır.

Olgu Sunumu: 10 aylık kız bebek, bir haftadır artan halsizlik ve solukluk şikayeti ile başvurdukları özel bir merkezde hemoglobin seviyesi 4.5 g/dL olarak tespit edilmiş ve çocuk acil servisine transfüzyon ve Çocuk Hematoloji önerileri için yönlendirilmiştir. Hastanın fizik muayenesinde genel durumu iyi,ancak soluk görünümde idi. Vital bulguları ve periferik dolaşımı normaldi. Karaciğer ve dalak kot altı 2 cm palpabl idi.Patolojik lenf nodu palpe edilmedi, diğer sistem muayeneleri doğaldı. Öyküsünden IVF yöntemi ile gebelik,35 GH, C/S ile ikiz eşi olarak doğduğu, postnatal yoğun bakım ya da hastane yatışı olmadığı, uzamış sarılık ya da kan transfüzyon öyküsü olmadığı öğrenildi.Gelişindeki kan tablosu: WBC: 29.4 x10^9/L,ANC:7.5 x10^9/L,ALC: 19.5 x10^9/L,MONO:1.7 x10^9/L, RBC:2.31 x10^12/L, Hb:4.5 g/dL, Htc:13.9%, MCV:60 fl, MCH:16 pg,PLT:77 x10^9/L idi. Biyokimya parametreleri: AST/ALT: 120/110 U/L, LDH: 891 U/L, T/D bilirubin: 1.05/0.41 mg/dl, ürik asit:4.1 mg/dl, böbrek fonksiyon testleri ve elektrolitler normal aralıkta idi.CRP:30 mg/dl, prokalsitonin:1.5 ng/ml, D.Coombs testi negatifti. Periferik yaymada eritrositler hafif soluk, yer yer hipokromik ve anizositoz, bazı alanlarda artmış fragmente eritrositler izlendi. Trombositler kümeli izlendi. Her alanda çok sayıda genç, reaktif lenfositler, artmış monositler, bazı alanlarda ise atipik görünümde lenfositler ve normoblast hücreleri izlendi. Hastanın 1 haftadır halsizlik, sonrasında ateş ve WBC yüksekliği ile birlikte ağır anemik ve trombositopenik olması,periferik yayma bulguları ile birlikte değerlendirilerek,ön tanılar arasında akut lösemi ve hemolitik anemi ön planda düşünüldü. Uygun hidrasyon, eritrosit transfüzyonu ve ampirik antibiyoterapi başlanarak izleme alındı. Ön tanılar arasında hemolitik anemi olması nedeniyle aile öyküsü yeniden detaylı sorgulandığında, annenin ve babanın evlilik öncesi tarama tetkiklerinde orak hücre ve beta talasemi açısından taşıyıcı oldukları bilgisi öğrenildi.Ellerinde, hastane sisteminde veya e-Nabız sisteminde kayıtlı veriye ulaşılamadı. IVF ile dünyaya gelen ikiz bebeklere de hemoglobinopati açısından prenatal tanı ya da PGT yapılmadığı öğrenildi. Transfüzyon öncesi dış merkezde ayrılmış olan kanlardan geriye dönük çalışılan hemoglobin elektroforezi: Hb S %67.3, Hb F %26, Hb A2 %5.3 - S-Beta talasemi ile uyumlu olarak sonuçlandı. G6PD düzeyi normaldi. Annenin kan sayımı: Hb: 13.2 g/dL, MCV: 86 fl, MCH: 29 pg, RBC:4.2 x10^12/L, Hb elektroforez: Hb S %39.9, Hb F %0.6, Hb A2 %1.9,HbA0:%52 (orak taşıyıcı) idi. Babanın kan sayımı: Hb:13 g/dL, RBC:6.1 x10^12/L,MCV: 63 fl, MCH: 19.8 pg, Hb elektroforez: Hb S %1.7, Hb F %0.8, Hb A2 %4.4, HbA0 %82.5 (beta talasemi taşıyıcı) idi. İkiz kardeşi: Hb:11.2 g/dL, RBC:5.1 x10^12/L, MCV: 70 fl, MCH:26 pg, Hb elektroforez: Hb F:%1.9, Hb A2:%1.9,HbA0:%85.4 (sessiz taşıyıcı) idi.Tanı anında gönderilmiş olan Parvo IgM yaklaşık 2 hafta sonra pozitif saptandı. Klinik durumu ve kan tablosu düzelen hasta, folik asit ve çinko desteği ile taburcu edilerek poliklinik izlemine alındı.

Tartışma ve Sonuç: Olgumuzda başvuru anında ilk değerlendirmede, IVF gebelik öyküsü, sarılık öyküsünün olmaması, başvurudaki kliniği ve kan tablosunun lökositoz, anemi ve trombositopenik olması nedeniyle hemoglobinopati tanısı ön planda düşünülmemiştir. Ancak, öykü yeniden detaylı alındığında doğru tanıya ulaşılmıştır. Bu nedenle, S-beta talasemik olguların da lökoz bulguları ile başvurabileceği unutulmamalıdır. Ülkemizde 2000'li yılların başından beri tüm bölgelerde evlilik öncesi rutin olarak yapılan hemoglobinopati tarama testleri sonuçlarının özellikle taşıyıcılık oranının yüksek olduğu bilinen bölgelerde çiftlerle yeterli zaman ayırarak paylaşılması, her ikisinin de taşıyıcı oldukları saptanan bireylerin genetik danışmanlık, prenatal ve preimplantasyon yöntemleri ile gebelik planlama ve izlem süreci ile ilgili detaylı bilgilendirilmesinin önemi bu olgu sunumu ile yeniden vurgulanmak istenmiştir.

Anahtar kelimeler: Hemoglobinopati, orak hücreli anemi, beta talasemi, yüksek taşıyıcılık oranı, prenatal tanı, preimplantasyon genetik tanı, genetik danışmanlık

■ Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

P-51 Referans Numarası: 197

BLASTİK PLAZMOSİTOİD DENTRİTİK HÜCRE NEOPLAZİ VAKASI VE LİTERATÜRÜN GÖZDEN GEÇİRİLMESİ

Merve Kakcı[2], Osman Can Öztürk[2], Berrak Çağla Şenol Arslan[2], Ömer Şeker[2], Zeynep Ellidokuz[1], Hikmetullah Batgi[2], Semih Başcı[2], Sinem Namdaroğlu[2]

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

Giriş: ZBlastik Plazmositoid Dentritik Hücre Neoplazi (BPDHN) oldukça nadir görülen ve genellikle kötü seyirle ilişkili bir malignitedir. The World Health Organization (WHO) 2016'da bu antiteyi yeniden tanımlamış ve sınıflandırmıştır (1). BPDHN, genellikle yaşlı erkekleri etkiler. Kemik iliği, periferik kan, lenf düğümleri ve cildi etkiler (2). Yetişkinlerde oldukça agresif seyirli olmasına rağmen prognozla ilişkili herhangi bir klinik, laboratuvar veya görüntüleme bulgusu saptanmamıştır. Oldukça sınırlı sayıda vaka görülmesi nedeniyle standart bir tedavi yaklaşımı bulunmamaktadır (3). Biz cilt, kemik, kemik iliği tutulumu ile seyreden bir vakayı ve kliniğimizde uygulanan tedavi yaklaşımını özetleyeceğiz.

Vaka: 60 yaşında ek komorbid hastalığı olmayan erkek hasta; ciltte nodüler eritemli lezyonlar olması üzerine dış merkeze başvurmuş. Hastanın alınan cilt biyopsisi blastik plazmasitoid dentrik hücreli neoplazi olarak raporlanmış. İmmunhistokimyasal incelemelerde CD4, CD33, Bcl2, CD56, CD12, TCL-1 pozitif olarak değerlendirilmiş.ki 67 %50 saptanmış. Tanı anında kemik iliği biyopsisi yapılmış; tutulum saptanmış. Hastaya 6 kür CHOP tedavisi verilmiş. Hasta cilt lezyonlarının ilerlemesi nedeni ile kliniğimize başvurdu (Resim 1). Kontrol kemik iliği biyopsisinde tutulum saptanmadı. Hastaya 2 kol HyperCVAD-A ve B uygulandı. Tedavileri sırasında 8 kez profilaktik intratekal tedavi uygulandı. Hastanın uygun kardeş kök hücre vericisi yoktu. Hastaya tam uyumlu TÜRK-KÖK vericiden Fludarabin, ATG, tüm vicut ışınlama hazırlık rejimi ile allogeneik kök hücre nakli yapıldı. Nakilin +5. Gününde siklofosfamid uygulandı. Nakilin 13. Gününde lökosit engrafmanı sağlandı.

Tartışma ve Sonuç: BPDHN, son sınıflamalarda MDS/MPN grubunda değerlendirilmektedir. BPDHN, standart kemoterapilere karşı doğal bir direnç ile karakterizedir. Tedavi yanıtları çoğunlukla geçicidir ve genel sonuç genellikle çok kötüdür. Genel olarak yoğun indüksiyon rejimlerinin standart tedavilere göre daha etkili olduğu düşünülmektedir. Genel olarak ALL benzeri tedavilerin AML benzeri indüksiyon tedavilerine göre yanıt oranları açısından daha etkili olduğu görülmektedir. Uygun hastalar mümkün olduğunda ilk tam yanıtta allogeneik kök hücre nakli konsolidasyonu için değerlendirilmelidir (2).

Anahtar kelimeler: Blastik Plazmositoid Dentritik Hücreli Neoplazi

Kaynaklar

1. Mehra S, Taylor J. Blastic Plasmacytoid Dendritic Cell Neoplasm: A Comprehensive Review of the Disease, Central Nervous System Presentations, and Treatment Strategies. Cells 2024, 13, 243. https://doi.org/10.3390/cells13030243.
2. Sapienza M.S, Pileri A, Derenzini E, Melle F, Motta G, Fiori S, Calleri A, Pimpinelli N, Tabanelli V, Pileri S. Blastic Plasmacytoid Dendritic Cell Neoplasm:State of the Art and Prospects. Cancers 2019, 11, 595; doi:10.3390/cancers11050595.
3. Cuglievan B, Connors J, He J, Khazal S, Yedururi S, Dai J, Garces S, Quesada A.E, Roth M, Garcia M, McCall D, Gibson A, Ragoonanan D, Petropoulos D, Tewari P, Nunez C, Mahadeo K.M, Tasian S.K, Lamble A.J, Pawlowska A, Hammond D, Maiti A, Haddad F.G, Senapati J, Daver N, Gangat N, Konopleva M, Meshinchi S and Pemmaraju N. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: a comprehensive review in pediatrics, adolescents, and young adults (AYA) and an update of novel therapies. Leukemia (2023) 37:17671778; https://doi.org/10.1038/s41375-023-01968-z

Resim 1. Hastanın bacaktaki cilt lezyonları

■ Erişkin Akut Lösemiler

P-52 Referans Numarası: 198

AKUT MYELOİD LÖSEMİ İLE TAKİPLİ OLGUDA GİLTERİTİNİB İLİŞKİLİ PERİFERİK NÖROPATİ

Cemile Selimoğlu Osmanov[1], Ferda Can[1], Özge Soyer Kösemehmetoğlu[1], Aliye Serpil Sarıfakıoğulları[1], Tekin Güney[1], Sema Akıncı[1], Şule Mine Bakanay Öztürk[1], İmdat Dilek[1]

[1]*Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Hematoloji Kliniği*

68 yaşında erkek hasta, bilinen diyabetes mellitus, koroner arter hastalığı (stent), bazal hücreli bazal hücreli karsinom öyküleri olan hasta halsizlik, yorgunluk şikayeti ile başvurusunda bakılan çevresel kan yayması değerlendirilmesinde atipik hücreler görülmesi üzerine yapılan kemik iliği patolojisi akut myeloid lösemi olarak saptandı. Hastanın gönderilen genetik testlerinden FLT-ITD pozitif olarak raporlandı. Komorbiditeleri, yaşlı ve kırılgan hasta olması üzerine tedavi rejimi hipometile edici ajan (azasitidin)+venetoclax olarak planlandı. Tedavinin 8-21. günleri arasında tedavisine midostaurin 2x50 mg eklendi. Öncesinde yapılan kardiyak değerlendirmesinde EKO: EF:60 duvar hareketleri normal, EKG sinde qtc oranı normal aralıkta idi. İlk kür indüksiyon fazı sonrası yapılan yanıt değerlendirmesinde medüller remisyonda olan hasta da minimal kalıntı hastalığı pozitif idi (80.000 event 7(10.000)). Hastanın Azasitidin+Venet oclax+Midosaturin (8-21.günler) tedavi kombinasyonuna devam edildi. Ancak sitopenisi nedeni ile diğer kürlerde venetoclax 14 gün olarak planlandı. 4 kür sonrası bakılan yanıt değerlendirmesinde kemik iliğinde %20-30 blast saptanan hastaya desitabin+gilteritinib tedavisi planlandı. Hastaya 2 kür desitabin+gilteitinib (120mg/gün 28 gün po) verildi. Tedavi sonrası derin sitopeni febril nötropeni grade 2-3 mukozit nedeni ile yatırıldı ve geniş spekturumlu antibiyoterapi aldı. Gilteritinib sonrası bilateral alt extremite distalinde keçelenme, uyuşma, his kaybı tarifleyen hastaya yapılan EMG, yaygın sensorimotor miks tip periferik nöropati ile uyumlu geldi. Hastanın diyabeti regüle olup Hba1c:6,5, diyabet komplikasyonları bulunmamakta idi. Literatür taramasında gilteritinib ilişkili nöropati sıklığı seyrek olup "Follow-up of patients with R/R *FLT3*-mutation–positive AML treated with gilteritinib in the phase 3 ADMIRAL trial" çalışmasında günlük 120 mg gilteritinib kullanan 149 hastanın 19 unda (%13) nöropati tespit edildiği görüldü. Literatüre katkı amaçlı gilterinib ilişkili nöropati olan vakamızı bildirdik.

Anahtar kelimeler: AML, gilteritinib, nöropati

Kaynaklar

1.Perl AE, Larson RA, Podoltsev NA, Strickland S, Wang ES, Atallah E, Schiller GJ, Martinelli G, Neubauer A, Sierra J, Montesinos P, Récher C, Yoon SS, Hosono N, Onozawa M, Chiba S, Kim HJ, Hasabou N, Lu Q, Tiu R, Levis MJ. Follow-up of patients with R/R FLT3-mutation-positive AML treated with gilteritinib in the phase 3 ADMIRAL trial. Blood. 2022 Jun 9;139(23):3366-3375. doi: 10.1182/blood.2021011583.

■ Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları

P-53 Referans Numarası: 199

OLGU SUNUMU: SHWACHMAN-DİAMOND SENDROMU VE G6PD EKSİKLİĞİ

Duran Canatan[1, 2], Aleyna Başar[2], Emel Altunsoy[2], Peter Bauer[3]

[1]*Antalya Bilim Üniversitesi -antalya- Türkiye*
[2]*Antalya Genetik Hastalıklar Değerlendirme Merkezi – Antalya-türkiye*
[3]*Centogene Nadir Hastalıklar Araştırma Merkezi -rostock-almanya*

Giriş ve amaç: Shwachman – Diamond sendromu (SDS) başta kemik iliği yetmezliği olmak üzere pankreas ve gelişim bozuklukları gibi farklı sistemleri etkileyen otozomal çekinik olarak aktarılan genetik bir hastalıktır [1]. Glukoz 6-fosfat dehidrogenaz (G6PD) eksikliği ise hemolitik anemiye yol açan X'e bağlı çekinik olarak aktarılan genetik bir hastalıktır [2]. Literatürde ilk defa tanımlanan, iki genetik hastalığın birlikte olduğu olgumuzu sunmak istiyoruz.

Olgu: 3 ay 8 günlük erkek hasta (İAA) solukluk yakınması ile merkezimize başvurmuştur. Özgeçmişinde, 4 günlük iken, üniversite yeni doğan ünitesine sarılık yakınması ile başvurduğu, dört gün fototerapi uygulandığı, bir aylık iken ani gelişen solukluk yakınması (Hb: 4.5 gr/dl) nedeni ile, iki defa eritrosit süspansiyonu uygulandığı, takipte Hb seviyesi 9,4 g/dL'ye çıktığı, yapılan incelemelerde coombs testlerinin negatif olduğu, immün olmayan konjenital anemi yönünden incelenmesi için merkezimize yönlendirildiği öğrenilmiştir. Soygeçmişinde ailenin birinci çocuğu, anne ve babanın akraba olmadığı, ailede kalıtsal hastalık olmadığı öğrenilmiştir.

Fizik muayenede mukozalar soluk görülmüştür. Tam kan sayımında; WBC 4.60 K/uL, RBC 2.61 M/uL, Hb 7.40 g/dL, Hct %20.50, MCV 78.30 fL ve MCH 28.60 pg, MCHC 36.50 g/dL, RDW %15.30, PLT: 164 K/uL, HPLC: HbA1: %89.20, Hb A2: %2.60, Hb F:%2.20'dir.bulunmuştur. Periferik kan yaymasında eritrositler hipokromik normositer, enzim eksikliğine bağlı bir defekt gözlenmemiştir. (Resim1) Yapılan testler ve muayene sonucunda konjenital anemi, hemoglobinopati, enzimopati, membranopati ön tanıları ile, kemik iliği yetmezliği ve anemi paneli istenmiştir. Panel sonucunda SBDS geninde NM_016038.2:c.258+2T>C p.(?) ve NM_016038.2:c.385A>G p. (Thr129Ala) patojenik varyantlar ve G6PD geninde NM_000402.3:c373A>C p.(Lys125Gln) hemizigot varyantına rastlanmıştır. Mevcut varyantlar yönünden anne ve baba incelenmiştir. Annede SBDS geninde NM_016038.2:c.258+2T>C p.(?) ve G6PD geninde NM_000402.3:c373A>C p. (Lys125Gln) heterozigot varyant saptanmıştır. Baba da SBDS geninde varyant saptanmamıştır. Olgunun ikinci varyantı de novo olarak tanımlanmıştır. (Resim 2)

Tartışma: SDS ilk kez 1964 yılında multisistem tutulumlu otozomal çekinik geçişli bir hastalık olarak tanımlanmıştır[1]. Fanconi anemisi ve Diamond-Blackfan anemisinden sonra üçüncü sıklıkta görülen, kemik iliği yetmezliği yanında, ekzokrin pankreas yetersizliği, iskelet anormalileri ve birden çok sistemi etkileyen bir hastalıktır, görülme sıklığı 1/75.000 erkek/kız oranı 1.7:1 olarak bildirilmektedir [2,3]. Klinik tanı, bazen gecikmiş olsa da, genellikle yaşamın ilk birkaç yılında konur. Ekzokrin pankreas disfonksiyonu ve karakteristik hematolojik anormallikler yanında, boy kısalığı, iskelet anomalileri, hepatomegali veya karaciğerin biyokimyasal anormallikleri tanıyı destekler nitelikte bulgulardır [4]. Genetik olarak, 7.ci kromozomda bulunan SBDS geni ve SBDSP psödogeni birbirine yakın konumlanmıştır ve bu iki lokus arasındaki dönüşüm mutasyonla sonuçlanır. SBDS ve SBDSP1 arasındaki genetik dönüşüm olaylarından türetilen üç varyant, SDS hastalarının yaklaşık %62'sinde gözlenen varyantlara neden olur [5].

G6PD eksikliği X'e bağlı G6PD geninin mutasyonlarından kaynaklanan en yaygın enzimopatidir. G6PD eksikliği kırmızı hücrelerini oksidatif hasara karşı oldukça savunmasız kılar ve onları hemolize duyarlı hale

getirir [2]. Ülkemizde bu enzim eksikliğinin sıklığının coğrafi bölgelere göre %0.25 ila %18 arasında değiştiği bildirilmiştir. [6,7] Ülkemizde yapılan bir retrospektif favizmli olgular çalışmasında; favizm sonrası ağır hemolitik anemi ve sarılık yakınması ile, yaşları 1-16 yıl arası olan 50 erkek hastanın yakınmalarının solukluk (%100), sarılık (%84), hemoglobinüri (%72), karın ağrısı (%60) ve ateş (%4) olduğu, olguların G6PD gen analizlerinde %70 inde Akdeniz Mutasyonu (Med1 563T ve Med2 1311T) kalan %30 unda farklı hemizigot varyant saptandığı yayınlanmıştır [6]. Bizim olgumuzda da solukluk yakınması vardı ve G6PD geninde NM_000402.3:c373A>C p.(Lys125Gln) hemizigot varyantına saptanmıştır.

Konjenital anemili olgularda kemik iliği yetmezliği sendromları yanında eritrosit membran, enzim ve hemoglobin bozuklukları düşünülerek yeni nesil dizileme yöntemi ile ayrıntılı panel testler veya tüm ekzom veya tüm genom testleri kesin tanı için önemlidir[8].

Olgumuzda yeni doğan döneminde hiperbilirünemi, bir aylık iken bir viral enfeksiyon sonrası gelişen derin anemi nedeni ile 214 gen içeren kemik iliği yetmezliği/anemi paneli yaparak, kesin tanı konmuştur. Yeni doğan hiperbilirübinemisi, G6PD eksikliğine, bir aylık iken gelişen immün olmayan anemisi hem G6PD hem SDS den kaynaklanmıştır.

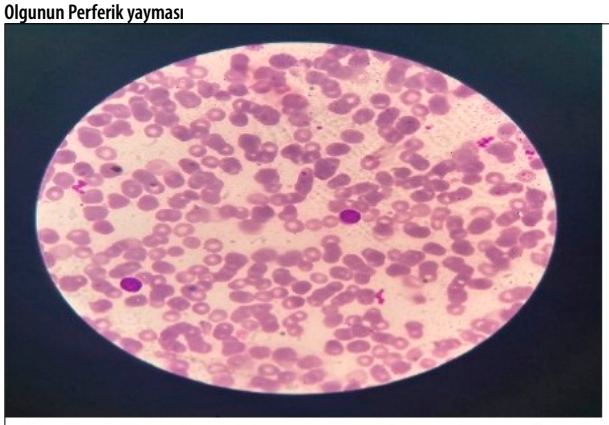
Sonuç olarak; Bu çalışmada, literatürde ilk defa her iki geni taşıyan bir olguyu sunarak, konjenital anemilerde hem kemik iliği yetmezliğine hem konjenital eritrosit hastalıklarına dikkat çekilmek istenmiştir.

Anahtar kelimeler: kemik iliği yetmezliği, Shwachman – Diamond Sendromu, SBDS gen, hemolitik anemi, enzim eksikliği, G6PD gen

Kaynaklar

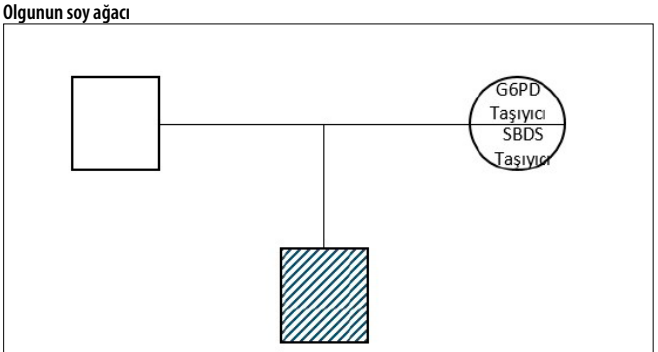
1. Burroughs L, Woolfrey A, & Shimamura, A. Shwachman-Diamond syndrome: a review of the clinical presentation, molecular pathogenesis, diagnosis, and treatment. Hematology/oncology clinics of North America, 2009;23(2): 233-248.
2. Luzzatto L, Mehta A & Vulliamy T. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. The metabolic and molecular bases of inherited disease 2001; 3:4517-4553.
3. Thompson AS, Giri N, Gianferante D. et.al.Shwachman Diamond syndrome: narrow genotypic spectrum and variable clinical features. Pediatric research. 2022; 92(6):1671-1680.
4. Han X, Lu S, Gu C, et.al. Clinical features, epidemiology, and treatment of Shwachman-Diamond syndrome: a systematic review. BMC pediatrics, 2023; 23(1), 503.
5. Kawashima N, Oyarbide U, Cipolli, M et.al. Shwachman-Diamond syndromes: Clinical, genetic, and biochemical insights from the rare variants. Haematologica 2023; 108(10): 2594.
6. Canatan D, Bagci H, Gümüslü S et.al.The features of patients with favism in Turkey. Haema, 2006; 9(2):247-250.
7. Albayrak C, & Albayrak D. Red cell glucose 6-phosphate dehydrogenase deficiency in the northern region of Turkey: is G6PD deficiency exclusively a male disease?. Pediatric Hematology and Oncology 2015; 32(2): 85-91.
8. Lin F, Cao K, Chang, F. et.al. Uncovering the Genetic Etiology of Inherited Bone Marrow Failure Syndromes Using a Custom-Designed Next-Generation Sequencing Panel. The Journal of Molecular Diagnostics,2024; 26(3): 191-201.

Olgunun Perferik yayması



Resim 1: Shwachman – Diamond sendromu hastanın periferik kan örneğinin yayma görüntüsü

Olgunun soy ağacı



Resim 2: Shwachman – Diamond sendromu hastanın soy ağacı şeması

Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-54 Referans Numarası: 200

NADİR BİR OLGU- FOLİKÜLER LENFOMA ORBİTA TUTULUMU

Melis Ayça Burniku Berber[1], Farabi Cengizhan Fettahoğlu[1], Burcu Aslandere Darıcı[1], Hatice Zeynep Ceylan[1], Lidya Aden Çağlar[1], Beyzanur Durak[1], Figen Atalay[1], Elif Birtaş Ateşoğlu[1]

[1]Yeditepe Üniversitesi Hastanesi İç Hastalıkları Hematoloji Anabilim Dalı

58 yaş erkek hastanın gözde şişme yakınması ile başvurusunda yapılan fizik muayenesinde sol gözde hiperemi ve göz medial adneks kısmında kitle saptanması üzerine çekilen magnetik rezonans görüntülemesinde (MRG) sol orbita medial duvarı düzeyinde yaklaşık 23x14mm boyutlarında T1A hipo, T2A hiperintens karakterde inferior duvar düzeyine uzanım gösteren diffüz kontrastlanan lezyon saptandı. Sol orbita medial duvarından alınan biyopsi örneğinin patalojik incelemesi folliküler lenfoma grade 1-2 ile uyumlu olarak saptandı. Hastalık evrelendirme amacıyla çekilen pet-ctde lokal periorbital tutulum (SUWmax 7,79 deauville skor 4) saptandı. Hasta Ann- Arbor evrelendirme sistemine göre evre IA olarak kabul edildi. Hastalığı tutulum şekli lokalize bir hastalık, ancak organ tutulumu olması sebebiyle tedavi edilmesine karar verildi. Göz hastalıkları kliniği ile konsulte edilerek eksizyon yapılamayacağına karar verildi. Hasta radyasyon onkolojisi kliniği ile konsülte edildi. Hastaya 15X2 GY RT planlandı.

İntraoküler lenfomalar arasında foliküler lenfoma tutulumu çok nadir görülen bir hastalıktır. Lenfomaların yaklaşık %24 ila %48'i ekstranodaldir. En sık mide, adenoid, cilt ve ince bağırsak tutulumu ile tanımlanırlar. Perioküler lenfoma, tüm ekstranodal bölgelerin yalnızca %2'sini temsil ederken, primer konjonktival lenfomalar bu bölgedeki tüm lenfomaların %25-30'unu oluşturur. Konjonktival lenfomalar ağırlıklı olarak ekstrandal non Hodgkin lenfomalardır ve en yaygın alt tip, malt lenfoma (%66), ardından diffüz büyük B hücreli lenfoma (%10) ve foliküler lenfoma (%8) gelmektedir. Konjonktival lenfoma genellikle ileri yaşlarda görülür ancak, Emzl gibi bazı alt tipler daha genç popülasyonlarda da görülebilir. Cinsiyet dağılımı lenfoma alt tipine göre değişir, Emzl ve Fl kadınlarda daha fazla görülür. Hastaların %85'i başlangıçta semptomatiktir. Hastaların totalde %67'si yumru, tahriş veya göz kapağı pitozisi şikayetleri ile başvuruda bulunur. Diğer olası semptomlar arasında kemozis, hiperemi, kuruluk, akıntı veya fotofobi vardır. Tipik somon rengi görüntüsü mevcuttur. Konjonktival lenfomanın ayırıcı tanısında en sık kronik konjonktivit; ardından atipik pterilyum, episklerit pivoienik granülom, konionktival amiloidoz amelanotik melanom ve nadiren skuamöz hücreli karsinom bulunmaktadır. Konjonktival lenfoma ayırıcı tanısında altın standart histopatolojik ve sitolojik inceleme için insizyonel biyopsidir. Oftalmolojik ve sistemik muayene, manyetik rezonans görüntüleme (MRG) de tanı koymada yol gösterici dir.

Tanı alan konjonktival lenfomanın yönetimi çeşitli olup, lenfoma türüne, yayılımına ve hastaya göre uyarlanır. Tedavi seçenekleri arasında bölgesel radyoterapi, kemoterapi ve hedefli tedaviler bulunur. Radyoterapi, Ajcc kriterlerine göre ann arbor evre 1 veya T1-T2 (nomo) olarak sınıflandırılan konjonktivaya izole edilmiş lenfoma için altın standart tedavidir.

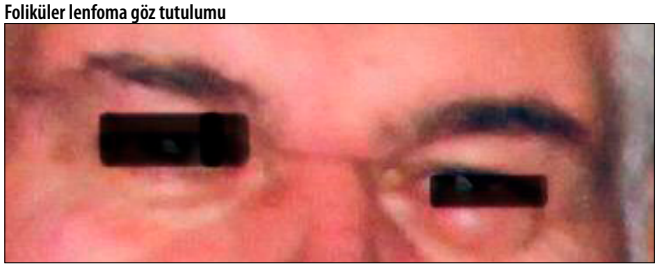
Hastanın histopatolojik tanısı uyumlu olduğundan radyoterapi ile tedavisi sürmektedir.

Anahtar kelimeler: foliküler lenfoma, konjuktiva, radyoterapi

Kaynaklar

Simakurthy, Sriram. "Primary Intraocular Lymphoma." StatPearls [Internet]., U.S. National Library of Medicine, 25 Aug. 2023,

Foliküler lenfoma göz tutulumu



Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

P-55 Referans Numarası: 205

MULTİPL MYELOM VE İKİNCİL MALİGNİTELER: RİSK FAKTÖRLERİ VE BİREYSEL HASTA VERİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Hasan Özdek Sayılır[2], Hayri Güner Özsan[1], Ömer Şeker[1]

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

Amaç ve Hedef: Melfalanın MM tedavisinde yer aldığı 1960'lardan bu yana gündemde olan MM sonrası ikincil malignitelerin (İM) ortaya çıkma riski, modern terapötik seçeneklerin kullanımıyla birlikte sağkalımın özellikle son on yılda önemli ölçüde iyileşmesiyle üzerinde durulan bir konu haline gelmiştir.

Başlıca lenalidomid olmak üzere tedavi ve hasta ilişkili faktörler ile İM riski arasındaki bağlantıyı tanımlamayı ve araştırmayı amaçladık.

Yöntem: Bu çalışma, 13 yıllık bir süre içinde (2007-2020) İM vakası olan ve olmayan MM hastalarının retrospektif olarak multidisipliner ve analitik değerlendirmelerini kapsamaktadır. Demografik bulgular, tanı tarihi, tanı sırasındaki yaş, komorbiditeler, takip süresi, sağkalım, ISS ve ilgili terapötiklerin kullanım süresi gibi klinik bilgiler kaydedilmiştir.

Bulgular: Cinsiyet, yaş, otolog kök hücre nakli oranları veya risk grubu yüzdeleri (ISS) gibi demografik veriler iki grup arasında farklılık göstermemektedir. Myelomlu 625 hastanın 17'si (%2,7) farklı ikincil neoplazm tanısı almıştı, MM tanısından itibaren ikincil neoplazm gelişmesi için geçen medyan süre 4,75 yıl, ortanca MM tanı yaşı 61'di. Vakaların hepsi solid neoplazm olup hematolojik neoplazm saptanmamıştır.

Nüks veya refrakterlik nedeniyle tedavi sırası sayısı arttıkça, ikincil malignitesi olan grupta genel sağkalım kısalırken, olmayan grupta uzamaktadır. (p:0,01)

Beş yıllık genel sağkalım açısından İM gelişen ve gelişmeyen gruplarda sırasıyla %60 ve %41; (p logrank:0.2) genel genel sağkalım medyan süreleri sırasıyla 72 (30-152) ve 54 (3-180) aydır. Çok değişkenli analizler, melfalan ve siklofosfamid ile kümülatif doza bağlı mortalite artışı olduğunu (sırasıyla OR: 1.45 (0.9-2.7) p: 0.016 ve OR: 1.23 0.87-2.3, p: 0.031- CI %95), ancak lenalidomid ile olmadığını ortaya koymuştur. Ayrıca, lenalidomid idame kümülatif dozu, İM gelişimi ile istatistiksel olarak ilişkili saptanmamıştır.

Yorum: Tedavi ajanları arasında sadece kümülatif melfalan dozu ve siklofosfamid kullanımı, İM gelişen grupta mortalite ile bağımsız olarak ilişkilidir.

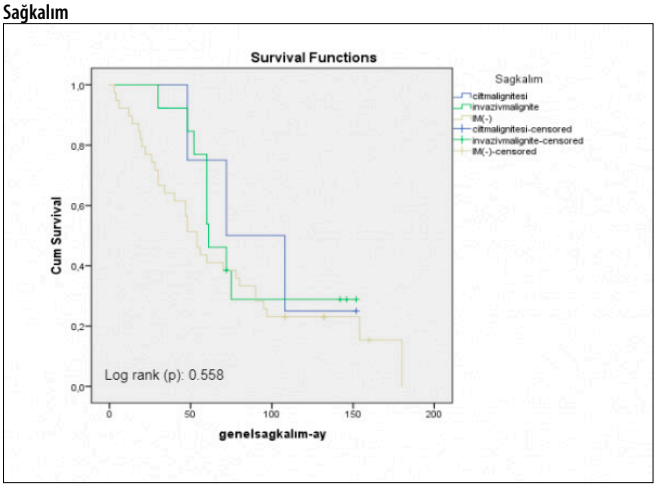
Geçmiş analizlerde lenalidomid kullanımı ile hematolojik IM gelişme riskinde artış gözlenmesine rağmen, serimizde ikincil hematolojik neoplazm saptanmamıştır. Bu da ikincil neoplazmı olan grubun sağkalım avantajını bir ölçüde açıklayabilir.

Anahtar kelimeler: Multipl Myelom, ikincil neoplazmlar, ikincil maligniteler, tedavi ilişkili maligniteler, lenalidomid

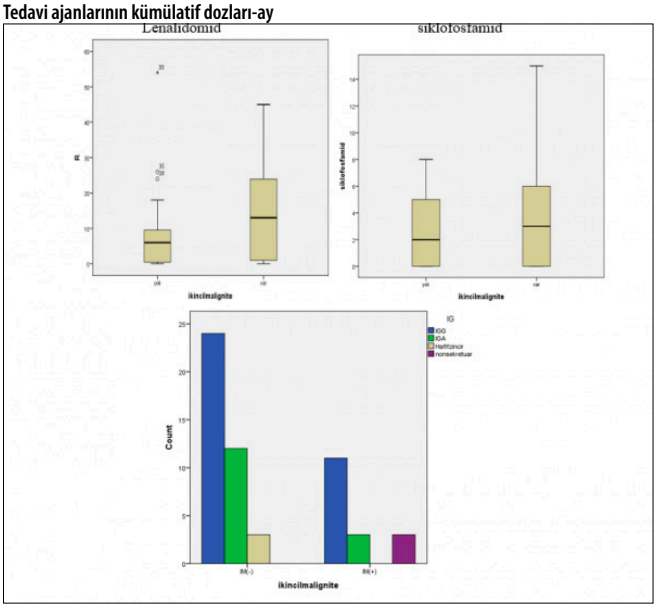
Kaynaklar

1. Ailawadhi, S. et al. (2014) Farklı etnik alt gruplardaki multipl miyelom hastalarında değişken ikinci primer malignite riski. Blood Cancer J. 4, e243
2. Rosinol Dachs, L. et al. (2018) Multipl miyelom için pretransplant indüksiyon tedavisi olarak VTD (bortezomib/talidomid/deksametazon): randomize faz pethema/gem çalışmasının kesin sonuçları. Blood 132, 126-126
3. Musto, P. et al. (2017) Multipl miyelomda ikinci primer maligniteler: genel bir bakış ve IMWG konsensüsü. Ann. Oncol. 28, 228-245
4. Jonsdottir, G. et al. (2021) Multipl miyelomlu hastalarda melfalan kemoterapisine kümülatif maruziyet ve sonrasında akut miyeloid lösemi ve miyelodisplastik sendrom gelişme riski. Eur. J. Haematol. 107, 275-282
5. Jones, J.R. et al. (2016) Lenalidomid tedavisi bağlamında ikinci maligniteler: Myeloma XI çalışmasına kayıtlı 2732 myeloma hastasının analizi. Blood Cancer J. 6, e506
6. Brink, M. et al. (2022) Sonraki maligniteleri olan multipl miyelom hastalarında artmış mortalite riski: Hollanda'da popülasyon temelli bir çalışma. Blood Cancer J. 12, 41
7. Liu, Y. et al. (2020) Yeni tedavi çağında multipl miyelomda ikinci primer malignite riski arttı mı? Tayvan'da toplum temelli, retrospektif bir kohort çalışması. Sci. Rep. 10, 14393

Sağkalım



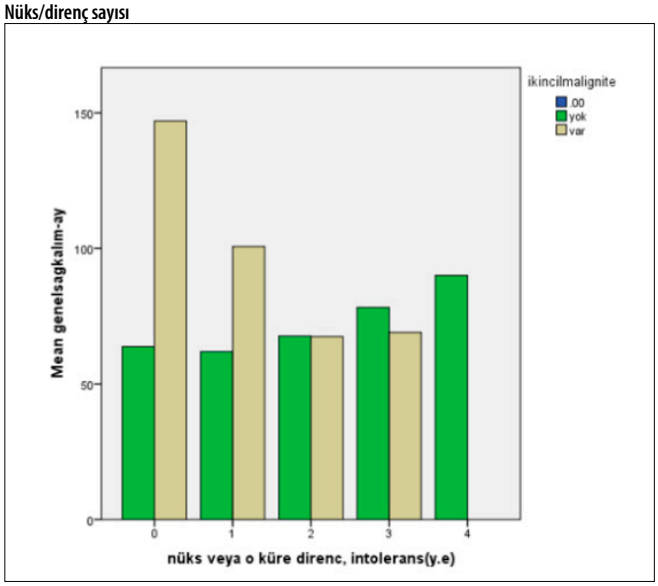
Tedavi ajanlarının kümülatif dozları-ay



Demografik ve klinik özellikler

IM(+)	
Tanı anında İM evresi (TNM)	
1	1 (7,7%)
2	6 (46,2%)
3	4 (30,8%)
4	2 (15,4%)
Herhangi bir tedavi hattında radyasyon tedavisi alan	5 (29,4%)
Eşlik eden ve sağkalımı etkileyen kronik hastalık	7 (41,2%)
KBH	2 (11,8%)
KKY	3 (17,6%)
KAH	2 (11,8%)
MM'den IM gelişime kadar geçen süre (ortanca/ay)	57(7-150)
R kullanan (IM tanısı öncesi)	9 (53%)
R tedavi başlangıcı sonrasıIM gelişimine kadar geçen süre (ortanca/ay)	33(3-120)
R alanlarda MM- IM arası süre (ortanca/ay)	60 (22-120)
R almayanlarda MM- IM arası süre (ortanca/ay)	36(3-87)

Nüks/direnç sayısı



■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

P-56 Referans Numarası: 207

SANTRAL SİNİR SİSTEMİ TUTULUMUYLA SEYREDEN PLAZMA HÜCRELİ LÖSEMİDE SİSTEMİK VE İNTRATEKAL KEMOTERAPİ İLE KRANİYAL RADYASYON KOMBİNASYONU: BİR VAKA BİLDİRİMİ VE LİTERATÜR TARAMASI

Muhammed Yusuf Aktekin[1], Esra Hanedar[2], Muhit Özcan[2]

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

Plazma hücre lösemisi (PCL), monoklonal gammopatilerin en nadir görülen formudur. (1) PCL, primer (pPCL) ve sekonder (sPCL) olarak ikiye ayrılır. Primer PCL, de novo ortaya çıkarken, sekonder PCL tedavi altındaki multipl miyelom (MM) hastalığından gelişir. (2) Tarihsel olarak, PCL, periferik kanda %20'den fazla plazma hücresi varlığı ile tanımlanmıştır. Ancak, 2021 yılında bu eşik %5 olarak güncellenmiştir. (4) PCL'nin insidansı yılda milyon kişi başına 0.4 ile 1.2 vaka arasında değişmektedir. MM'den PCL'e dönüşüm mekanizmaları tam olarak anlaşılamamıştır. Ancak, MM tedavisinin süresinin uzaması, tümör üzerinde evrimsel bir seleksiyon baskısı oluşturarak sPCL'e dönüşümü tetikleyebilir. sPCL'deki moleküler yollar arasında ITGA6'nın downregülasyonu yer alır ve bu durum plazma hücrelerinin invaziv yeteneklerini artırarak sPCL'e ilerlemeyi kolaylaştırır.

PCL'de ekstramedüller hastalık (EMD) sık görülür; pPCL olgularının yaklaşık %40'ında ve sPCL olgularının %25'inde gözlenir. Ayrıca, sPCL'de merkezi sinir sistemi (MSS) tutulumu oranı daha yüksektir (%14), bu oran pPCL'de %6'dır. (3) PCL'nin genetik profili karmaşıktır ve genellikle hipodiploid özellik gösterir. Sekonder PCL'de daha sık 1q amplifikasyonu görülür. TP53 yolu her iki PCL türünde de yaygın olarak bozulmuştur. PCL'de CD56 ekspresyonunun düşük olması, plazma hücrelerinin bağışıklık sisteminden kaçmasına ve kan dolaşımına karışmasına olanak tanır. PCL hücrelerinde ayrıca CD117, CD9 ve CD19 gibi bazı antijenler de zayıf şekilde eksprese edilir. (6)

PCL'in agresif doğası nedeniyle tedaviye hızla başlanmalıdır. Literatür taramamızda, sekonder plazma hücre lösemisi (sPCL) vakalarında sınırlı sayıda çalışma ve vaka raporu bulunduğunu tespit ettik. Bu nadir hastalıkla ilgili bilgiler çoğunlukla retrospektif vaka serileri ve tekil vaka raporlarına dayanmaktadır. sPCL'nin tedavisine yönelik standart bir rejim bulunmamaktadır, ancak proteazom inhibitörleri (PI), immünmodülatör ilaçlar (IMiD) ve monoklonal antikorların tedavide önemli rol oynadığı literatürde vurgulanmıştır. Ayrıca, MSS tutulumu olan sPCL vakalarında, intratekal kemoterapi ve radyoterapi uygulamalarının sağkalımı artırabileceği belirtilmiştir.

Bu vakada, MSS tutulumu olan sekonder plazma hücre lösemisi (sPCL) hastasını, karfilzomib, pomalidomid, siklofosfamid, liposomal doksorubisin, intratekal kemoterapi (metotreksat ve deksametazon) ve kraniospinal radyoterapi kombinasyonu ile tedavi ettik. MSS'deki plazma hücre infiltrasyonunun tedaviye yanıtını artırmak amacıyla öncelikle sistemik kemoterapi ile merkezi sinir sistemi bariyerini aşmaya çalıştık. Ardından, tedaviye eklediğimiz immünmodülatör ilaç pomalidomid ile periferik kan ve kemik iliği düzeyindeki tümör yükünü hedef aldık. Bu yaklaşım, radyolojik olarak remisyon, klinik iyileşme ve kemik iliğinde tam yanıt (CR) sağladı. Ancak, hasta, ikincil hastane kaynaklı enfeksiyonlar ve sepsis nedeniyle ne yazık ki hayatını kaybetti. Yaptığımız literatür taraması, MSS tutulumu olan sPCL vakalarında, sistemik kemoterapinin MSS'ye ulaşma kapasitesinin sınırlı olduğunu ve intratekal tedavi stratejilerinin bu nedenle kritik önem taşıdığını ortaya koymuştur. Vakamızda uyguladığımız kombine tedavi yaklaşımı, literatürde önerilen bu stratejilerle uyumludur ve tedavi protokolümüz literatür bulgularına dayanmaktadır. (1) (2) (3)

Anahtar kelimeler: Sekonder Plazma Hücreli Lösemi, Merkezi Sinir Sistemi Tutulumu, Ekstramedüller Hastalık, Posterior Reversibl Ensefalopati Sendromu, Karfilzomib, Liposomal Doksorubisin, İntratekal Kemoterapi, Kranyospinal Radyasyon

Kaynaklar

1. Jurczyszyn A, Olszewska-Szopa M, Vesole DH. Multipl Miyelomun Plazma Hücre Lösemisine Evrimi Hakkındaki Mevcut Bilgilerin Durumu. Klinik Lenfoma Miyelom Lösemi. 2023;23(3):188-93.
2. Gundesen MT, Lund T, Moeller HEH, Abildgaard N. Plazma Hücre Lösemisi: Tanım, Sunum ve Tedavi. Güncel Onkoloji Raporları. 2019;21(1):8.
3. Li AY, Kamangar F, Holtzman NG, Rapoport AP, Kocoglu MH, Atanackovic D, Badros AZ. Plazma Hücre Lösemisi Üzerine Klinik Bir Bakış Açısı: Tek Merkez Deneyimi. Kanserler (Basel). 2024;16(11).

4. Fernandez de Larrea C, Kyle R, Rosinol L, Paiva B, Engelhardt M, Usmani S, ve diğerleri. Birincil Plazma Hücre Lösemisi: Periferik Kan Plazma Hücre Yüzdesine Göre Uluslararası Miyelom Çalışma Grubu Tarafından Konsensus Tanımı. Kanser Kan J. 2021;11(12):192.
5. Song S, Zhang J, Su Q, Zhang W, Jiang Y, Fan G, ve diğerleri. ITGA6'nın Düşük İfadesi, Multipl Miyelomun İnvazyonuna Yol Açar ve Plazma Hücre Lösemisine İlerlemeyi Teşvik Eder. İngiliz Kanser Dergisi. 2021;124(11):1843-53.
6. Gowin K, Skerget S, Keats JJ, Mikhael J, Cowan AJ. Plazma Hücre Lösemisi: Moleküler Sınıflandırma, Tanı ve Kanıta Dayalı Tedavinin Gözden Geçirilmesi. Lösemi Araştırmaları. 2021;111:106687.

İnfeksiyon ve Destek Tedaviler

P-57 Referans Numarası: 211

ALLOJENİK KÖK HÜCRE NAKLİ SONRASI HİPERKALSEMİ İLE SEYREDEN NADİR BİR PNEUMOCYSTİS JİROVECİİ PNÖMONİSİ VAKASI

Yunus Can Özalp[1], Hajrije Shehabi[1], Mehmet Gürhan Tekin[1], Süreyya Yiğit Kaya[1], Hüseyin Saffet Beköz[1], Senem Maral[1], Ömür Gökmen Sevindik[1], Leylagül Kaynar[1]

[1]İstanbul Medipol Üniversitesi

İmmunsupresif hastalarda ciddi ve potansiyel olarak mortal seyredebilen Pneumocystis jirovecii pnömonisinin (PCP) yaygın semptomları dispne, nonprodüktif öksürük ve ateştir. Fizik muayenede genellikle takipne, taşikardi ve normal akciğer muayene bulguları tespit edilir. Özellikle AKHN hastalarında semptomlar genellikle daha ani başlangıçlı olup, klinik tablo AKHN olmayıp diğer nedenlere bağlı immunsupresif olup PCP gelişen hastalardan daha ağır seyreder. Renal transplant hastalarında görülen PCP enfeksiyonlarının %27'sinde hiperkalsemi gösterilmiştir. Bununla birlikte, sunulan vaka, bizim literatür taramamıza göre AKHN hastalarında hiperkalsemi ve böbrek yetmezliği ile başvuran ilk vaka olarak sunulmaktadır.

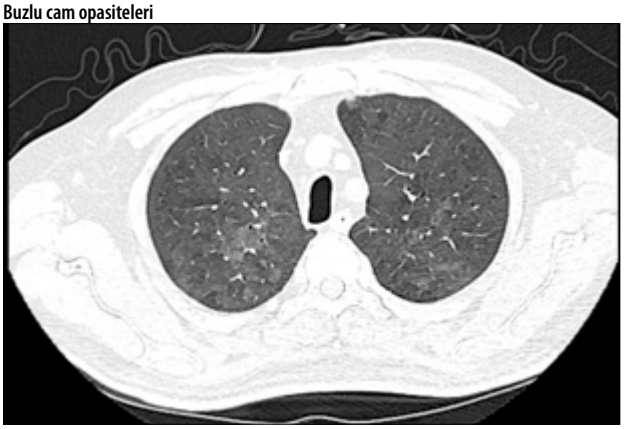
Vaka Sunumu: Bilinen DM ve remisyonda AML tanıları olan 56 yaşındaki erkek hastaya, 9/10 HLA uyumlu akraba dışı bir donörden myeloablatif hazırlama rejimi ile AKHN yapıldı. Alıcı ve verici arasında majör ve minör kan gurubu uyumsuzluğu mevcut idi. GVHD profilaksisi için post-transplant siklofosfamid, siklosiporin ve mikofenolat mofetil kullanıldı. Preengraftman döneminde komplikasyon olarak febril nötropeni ve mukozit görüldü. Nötrofil (+16. gün) ve platelet engrafmanları (+ 18. gün) erken dönemde gerçekleşti. Ancak eritrosit engrafmanı gerçekleşmedi ve hafif hiposelüler kemik iliği zemininde pür red cell aplazi gelişti. Naklin 4. ayından sonra immunsupresifler kesildi ve takiben steroid ve rituksimab tedavisi uygulandı. Hastanın eritrosit ihtiyacına göre transfüzyon yapıldı. AKHN'nin 8. ayında lenfosit sayısı 1040/mm^3 iken profilaktik olarak verilen trimetoprim – sulfametoksazol tedavisi kesildi. Hastanın hemoglobulin seviyesi 7-8 gr/dl seviyelerinde transüzyon ihtiyacı olmaksızın takip edildi.

AKHN'nin on birinci ayında hasta yorgunluk ve halsizlik şikayeti ile başvurdu. Fizik muayenede enfeksiyon veya GVHD bulgusu yoktu. Laboratuvar testlerinde hiperkalsemi (13.8 mg/dL) ve kreatinin (2.3 mg/dL) yüksekliği tespit edilmesi üzerine hastaneye yatış yapıldı. Diğer tetkiklerde beyaz küre 9930 /mm^3, lenfosit 510/mm^3, Hb 7.5gr/dl, platelet 515.000/mm^3, CRP 5mg/L, LDH 208 U/L (normal limit 135-225 U/L), PTH 13,8 pg/mL, albümin 3,71 g/dL, 1.25-dihidroksi vitamin D3 96 ng/dl (26-95ng/dl), 25-hidroksi vitamin 32,5 ng/mL ölçüldü. İntravenöz hidrasyon ile kalsiyum ve kreatinin değerlerinde düzelme görülmedi. Hastaya denosumab uygulandı. Hastanın takibi sırasında hasta asemptomatik iken oda havasında oksijen satürasyonunda düşüklük (%89-90) tespit edildi. Toraks BT çekildi, viral pnömoniyi düşündüren yaygın mozaik dansite farklılıkları ve yer yer buzlu cam opasiteleri görüldü. Bronkoskopi yapıldı ve Pneumocystis jirovecii PCR testi pozitif olarak sonuçlandı. Hastaya tedavi dozunda trimetoprim-sulfametoksazol başlanıldı. Tedavinin birinci haftasında kalsiyum, kreatinin değerleri ve oda havasında oksijen saturasyonu normale geldi ve hasta taburcu edildi ve tedavisi oral olarak 3 haftaya tamamlandı.

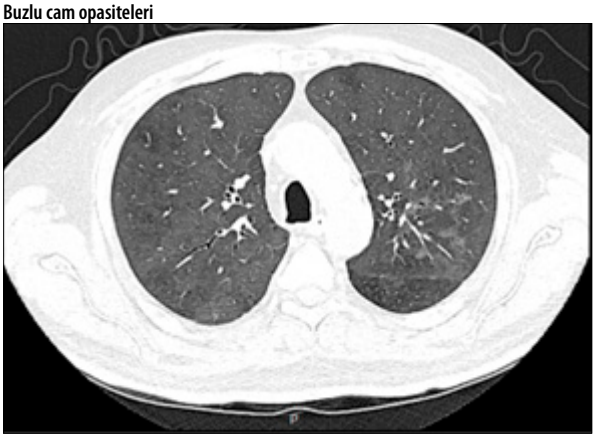
Sonuç: PJP'de hiperkalseminin aktive pulmoner makrofajlar tarafından böbrek dışı kalsitriol üretiminden kaynaklandığı düşünülmektedir. Allojenik naklin erken dönemlerinde ağır immunsupresyon nedeniyle PCP akut seyrettiği için ön planda solunum sıkıntısı ana bulgu olur. Ancak immunsupresyonun daha az olduğu hastalarda subakut ve kronik seyreder ve hastalar sadece halsizlik, bitkinlik gibi bulgular ile başvurabilir. Allojenik kök hücre nakli sonrası geç dönemde gelişen, halsizlik dışında semptomu olmayan ve hiperkalsemi ve böbrek yetmezliği ile presente olan ilk PJP vakasıdır.

Anahtar kelimeler: Allojenik Kök Hücre Nakli, Hiperkalsemi, Pneumocystis Jirovecii Pnömonisi

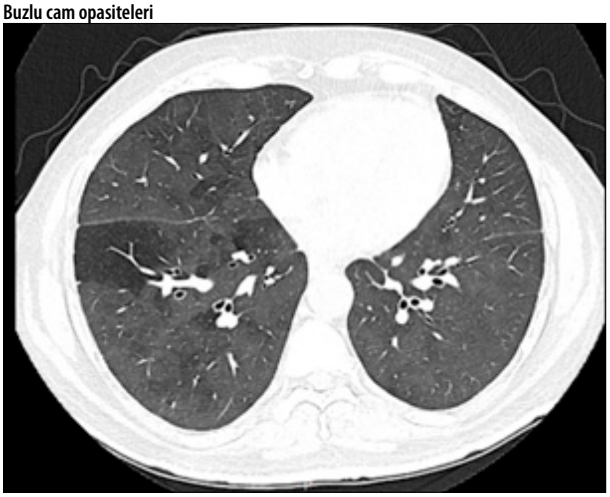
Buzlu cam opasiteleri



Buzlu cam opasiteleri



Buzlu cam opasiteleri



Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-58 Referans Numarası: 212

PRİMER KUTENÖZ DİFFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMA, BACAK TİPİ, OLGU SUNUMU

Gaye Kalacı Katayıfçı[1], Ferda Can[1], Özge Soyer Kösemehmetoğlu[1], Aliye Serpil Sarıfakıoğulları[1], Tekin Güney[1], Sema Akıncı[1], Şule Mine Bakanay Öztürk[1], İmdat Dilek[1]

[1]Ankara Bilkent Şehir Hastanesi

Bacak tipi, primer kutanöz diffüz büyük b hücreli lenfomaların nadir görülen bir alt tipidir ve sıklıkla ileri yaşta görülür. Genel olarak agresif seyreder ve prognozu kötüdür.

Altmış beş yaşında kadın hasta, merkezimize mayıs 2024'te sağ bacak ön yüzünde ele gelen koyu renkli kitlesel lezyonlar sebebiyle başvurmuştur. Hasta lezyonların 2 ay içinde belirgin büyüdüğünü belirtmiştir. Kitleden alınan biyopsisinin immünhistokimyasal çalışmasında CD20, Bcl-2, MUM1 ve IgM ile diffüz boyanma görülmüş, CD10,Bcl-6 negatif saptanmıştır. Ki 67 proliferasyon indeksi %95, morfolojik ve immünfenotipik bulgular hastanın kliniği ve lezyonun lokalizasyonu göz önüne alındığında öncelikle "bacak tipi primer kutanöz diffüz büyük B hücreli lenfoma" olarak raporlanmıştır

Pozitron emisyon tomografisinde (PET) büyüğü sağ eksternal iliak 25x9 mm multiple lenf nodunda artmış patolojik F-18 FDG tutulumu (suv max: 5,67), sağ tibia dista yarısı anterior komşuluğunda cilt altı yağ dokusunu dolduran, komşu kas grupları ile sınır ayırımı yapılamayan, en geniş yerinde 85x48x135 mm boyutlu yumuşak doku lezyonunda artmış patolojik F-18 FDG tutulumu (suv max:26,29) saptanmıştır.

Hastaya R-CHOP tedavisi verilmiştir ve 3. Kür sonrası PET ile değerlendirilmiş, tam yanıt alınmıştır. Tedavisine R-CHOP protokolü ile devam edilmektedir. Santral sinir sistemi (SSS) risk skorundan bağımsız olarak, bacak tipi primer kutanöz diffüz büyük b hücreli lenfomada SSS proflaksisi gerekliliği sebebiyle intratekal metotreksat uygulaması yapılmaktadır.

Nadir görülmesi ve kötü prognozlu olmasına rağmen verilen tedaviye şu ana kadar tam yanıt alınmış bacak tipi primer kutanöz diffüz büyük B hücreli lenfoma olgumuzu sunuyoruz.

Anahtar kelimeler: DBBHL, bacak tipi

Kaynaklar

1. Senff NJ, Noordijk EM, Kim YH, et al. European Organization for Research and Treatment of Cancer and International Society for Cutaneous Lymphoma consensus recommendations for the management of cutaneous B-cell lymphomas. Blood 2008; 112:1600.
2. Specht L, Dabaja B, Illidge T, et al. Modern radiation therapy for primary cutaneous lymphomas: field and dose guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2015; 92:32.

Tanı lezyon görüntüsü

Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

P-59 Referans Numarası: 213

VERTEBRAL AMİLOİDOMA İLE PREZENTE OLAN PRİMER AMİLOİDOZİS VAKASI

Ebru Kavak Yavuz[1], Songül Beskisiz [1], Etem Özkaya[1], Esra Pirinççi[1], Vehbi Demircan[1], Abdullah Karakuş[1], Orhan Ayyıldız[1]

[1]Dicle Üniversitesi

Giriş: Amiloidoz proteinlerin hatalı katlanması ve bunun sonucunda oluşan amiloid fibrillerin organ ve dokularda birikmesi ile semptomların oluştuğu nadir bir hastalıktır. 20 çeşit Amiloid protein tipi tanımlanmıştır. AL (amyloid light chain), AA (amyloid associated), Aβ (amiloid beta) majör tiplerini oluşturur. AL tip plazma hücrelerinin oluşturduğu serbest immünglobulin hafif zincir amino terminallerini içerir. AA amiloidoz ise, şiddetli ve uzun sürerli enfeksiyon veya inflamasyona bağlı olarak, serum amiloid A'nın (SAA) dokularda birikmesi ile oluşur. AL tipi amiloidoz yaklaşık %10 u multipl myeloma eşlik etmektedir. AL amiloidoz sıklığı milyonda 3 ve 12 civarındadır. Erkeklerde daha sık görülür ve ortalama 63 yaşında ortaya çıkar. AL amiloidoz çeşitli dokularda tutulum yapabilir. AL amiloidozda tutulumu kalp, böbrek, karaciğer, sinir sistemi ve çok nadir olarak vertebral tutulumda görülebilir.

Olgu: 56 yaşında erkek hasta bel ağrısı bacaklarda ağrı uyuşma yürüyememe nedeni ile hastaneye başvurdu. Yapılan tetkikler sonrası L5 te yükseklik kaybına neden olan kompresyon fraktürü görülmesi üzerine beyin cerrahisi tarafından opere edilidi. Operasyon sonrası L3, L4 ve S1 e fiksatör yerleştirildi. Ameliyat sonrası alınan doku biyopsi sonucunda AL amiloidoz saptandı. Serum serbest kappa ve lamda düzeyleri çalışıldı. Lamda hafif zinciri 41.4 mg/dl (8.3-27 mg/dl) yüksek olduğu görüldü. Diğer tetkik sonuçları üre: 53 mg/dL(17-43 mg/dl), kreatinin: 0.95 mg/dL(0.67-1.17mg/dl), kalsiyum: 8.8 mg/dl(8.8-10.6 mg/dl), INR:1.6, PT 18.1 sn(10-14 sn), APTT: 35.6 sn(21-29 sn), Hbg:9g/dL(12.9-14.2g/dl), MCV:78fL(81-96fL), platelet:220 10^3/Ul (155-366 10^3/u/l), tam idrar tetkiki normaldi proteinüri yoktu. Yapılan kemik iliği biyopsi incelemesinde %5-7 plazma hücresi görüldü. NTpro BNP 153 pg/ml (< 100 pg/ml), yapılan ekokardiyografide(EKO) sol atriyum normalden geniş, diğer kalp boşlukları normal genişlikte ve duvar kalınlıkları artmış olarak görüldü. Sol ventrikül çıkışında valsalva ile artan gradient artışı izlendi, hipertrofik kardiyomyopati olarak değerlendirildi. Sistolik fonksiyonları korunmuş ejeksiyon fraksiyonu(EF) %60 olarak ölçüldü. Hasta primer amiloidoz tanısı ile CYBORD (siklofosfamid, bortezomib, deksametazon) ve daratumumab tedavisi başlandı. Hastanın ameliyat bölgesinde hematom gelişti faktör düzeyleri çalışıldı faktör 10 düzeyi %10 düşük saptandı. Uyuşmaların olması üzerine bilateral alt ekstremiteye elektromyomgrafi(EMG) çekildi. EMG sonucunda bilateral tibial sinir amplütüdleri düşük saptandı. Hastanın bacaklardaki güç kaybı ve yürüyememe şikayeti tedavi sonrası azalmaya başladı. Şikayetleri önemli ölçüde azalan hastanın takip ve tedavisi devam etmektedir.

Tartışma: Vertebral tutulum ile prezente olan AL tipi primer amiloidoz nadir bir durumdur. Bu tutulum paterni çok agresif seyreder kemikte destrüksiyona neden olup fraktürlere sebep olur.En sık torakal ve daha sonra servikal verbrada görülür.Lomber vertebra tutulumu daha nadirdir.AL amiloidoz seyrinde kalp, böbrek, karaciğer, sinir sistemi ve kemik tutulumunun prognostik önemi vardır. Hastalığın temelinde plazma hücrelerinde hafif zincir üretimindeki hatadan kaynaklandığı için multipl myelom benzeri tedaviler uygulanmaktadır. İndüksiyon tedavisine tam yanıt alınan hastalar (4-8 kür) otolog kök hücre nakline yönlendirilmelidir. Hastamızda faktör 10 eksikliği eşlik etmektedir bu durum amiloid fibrillerin faktör 10 u adsorbe etmesinden kaynaklanan kazanılmış faktör 10 eksikliğine yol açmaktadır. Tedavisinde terapötik faktör 10 replasmanı yetersiz kaldığı için altta yatan hastalık düzeltilmelidir. AL Amiloidozun kalp tutulumu %50-70, böbrek tutulumu %16 ve nörolojik tutulum %10 oranında görülür. Kardiyak tutulum patogenezinde amiloid fibrillerin miyositlere direk toksik etki yapması yer alır. EKO da hipertrofik kardiyomyopati, sol ventrikül çıkış yolu darlığı, atriyal fibrilasyon gibi iletim kusurları görülür. Hastamızda NT pro BNP hafif yüksekliği mevcuttu. EKO kardiyak amiloidoz görünümü ile uyumlu bulgular saptandı. Kardiyak tutulumu takibinde NT pro-BNP ve troponin kullanılır. EF korunmuş kalp yetmezlikli hastalarda amiloidoz akla gelmesi gereken bir tanıdır. AL amiloidozda organ tutulumları arttıkça ortalama yaşam süresi azalan bir hastalıktırTedavi ile yanıt alınamayan hastalarda survi 3 aya kadar düşebilir. CYBORD rejimi tek başına organ tutulum olan olgularda yeterli bir tedavi seçeneği değildir. Daratumumab ve ixazomib ile kombine tedaviler uygulanması yanıtı güçlendirir.

Sonuç: AL amiloidoz vertebral amiloidoma olarak tanı alması çok nadir bir durumdur. Kompresyon fraktürü oluşmasına bağlı olarak ağrı ilk semptom olarak görülür daha sonra paraparezilerortaya çıkar.Lokal tedavide hızlı dekompresyon ve vertebraların stabilizasyonu sağlanmalıdır. Amiloidoza yönelik tedavi hemen başlanmalıdır. Vertebral amiloidoma lokal etkilerinin yanı sıra ortalama yaşam süresini kısalması ile ilişkilidir.

Anahtar kelimeler: vertebra, amiloidoma, AL amiloidoz

■ Erişkin Akut Lösemiler

P-60 Referans Numarası: 214

SİTARABİN VE NADİR YAN ETKİLER

Duygu Gül[1], Burak Dumludağ[1], Melda Cömert[1], Meltem Aylı[1]

[1]Gülhane Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Bilim Dalı

Akut myeloid löseminin (AML) yoğun indüksiyon tedavisinin temel basamağını sitarabin (ARA-C, sitozin arabinozid) ile birlikte bir antrasiklin oluşturmaktadır. Bu tedavi sonrasında remisyon elde edilerek konsolidasyon planlanan veya re-indüksiyon yapılacak hastalarda da tercih edilen rejimler sitarabin içermektedir. Benzer şekilde akut lenfoblastik lösemide (ALL) birçok kemoterapi rejiminin ana ögelerinden birini oluşturmaktadır. İlacın nadir görülen yan etkileri bu başarılı tedavilerin sürdürülebilirliğine engel olabilmektedir. Dört farklı vaka üzerinden sitarabine bağlı yan etkilere değinilmesi amaçlanmıştır.

Vaka-1: Altmış altı yaşında AML tanısı alan kadın hastaya, performans durumunun iyi olması ve komorbiditeleri olmaması nedeni ile 3+7 remisyon indüksiyon kemoterapisi verildi. 28. gün yapılan kemik iliği biyopsisi remisyonda saptanan hastaya konsolidasyon tedavisi olarak 1500 mg/m^2 sitarabin uygulandı. Tedavinin 2. gününde hastada nefes darlığı gelişmesi nedeni ile enfeksiyon, pulmoner emboli, kardiyonejik pulmoner ödem dışlandı. Hasta solunum destek tedavisi ve diüretik uygulaması ile takip edilerek klinik yanıt alındı.

Vaka-2: Elli iki yaşında kadın hastaya, inv 16+ AML tanısı ile 3+7 remisyon indüksiyon kemoterapisi sonrası 1-3-5.günlerde 1500 mg/m^2 sitarabin ile konsolidasyon tedavisi verildi. 1.kür konsolidasyon tedavisinin 24.günde ani başlayan baş ağrısı ve bulanık görme şikayeti ile gadolinyum destekli beyin manyetik rezonans görüntüleme (MRI) yapılarak artmış intrakraniyal basınç ile uyumlu olduğu saptandı. Oftalmoloji muayenesinde bilateral papil ödemi saptandı. Asetazolamid tedavisi ile semptomları geriledi.

Vaka-3: Kırk dört yaşında kadın hasta, T-ALL tanısı ile hematoloji servisine yatırıldı. Hastanın özgeçmişinde 2012 yılında hidrosefali nedeni ile ventriküloperitoneal şant operasyon öyküsü mevcut. Tedavisine HYPERCVAD kemoterapi rejimi ile devam edilmesine karar verildi. İntratekal sitarabin uygulamasından 48 saat sonra bilinç değişikliği, kafa karışıklığı şeklinde başlayan şikayetleri konfüzyon ve komaya ilerledi. Hasta yoğun bakımda solunum cihazına bağlı olarak takip edildi. Hastanın beyin MRI veya BOS çalışmalarında herhangi bir anormallik bulanamadı. Hastanın şant ile ilgili olabilecek patolojiler ve mevcut kliniğe yol açabilecek diğer nedenleri ekarte edildi. Kraniyal hadise öyküsü olan hastada, olası nörolojik yan etkileri nedeni ile intratekal sitarabin tedavisi sonlandırıldı.

Vaka-4: Altmış yedi yaşında ek hastalığı olmayan erkek hastaya B-ALL tanısı ile Hyper-CVAD kemoterapisi planlandı. Remisyonda olan hastaya 2A kürünün 13.gününde dizartrik konuşmasının olduğu saptandı. Eşlik edebilecek diğer nörolojik patolojiler ekarte edildi. 2B kürüne gelindiğinde ise tedavinin 5.gününde konuşma bozukluğu, bulanık görme, dengesiz yürüme şikayetleri gelişti. Serebellar patolojisinin etyolojisine yönelik yapılan tetkiklerde viral/otoimmün/ malignite bulgusu saptanmadı. Aralıklı süreçlerde yaşanan bu iki olayda da serebellar toksisite gelişimindeki ortak özelliğin sitarabin olduğu düşünüldü.

AML ve ALL tanılı hastaların remisyon-indüksiyon tedavilerinde ve konsolidasyon tedavilerinde sitarabin 40 yılı aşkın süredir kullanılan bir antimetabolit kemoterapi ilacıdır. Hastalarının %12-20'sinde pulmoner toksisite bildirilmiştir ve mortal seyredebilir. Tedavinin başlamasından ortalama 1-2 hafta sonra ortaya çıkar ve sitokin aracılı bir olay olduğu, alveolar hasara ve artmış vasküler geçirgenliğe yol açtığı düşünülmektedir. Bir dışlama tanısı olmasına rağmen, nefes darlığı bildiren sitarabin alan hastalarda yüksek çözünürlüklü BT taraması önerilir. Sitarabin tedavisi ile intrakraniyal hipertansiyonun kesin patogenezi tam olarak anlaşılamamıştır. Son derece nadir bir yan etkidir ve sitarabin uygulamasının yaygın bir yan etkisi olarak direkt bağlantı kurmak mümkün değildir. İntrakraniyal hipertansiyonun teşhis ve tedavisinde hızlı hareket edilmesi, hastayı bu durumda yaygın olan görme kaybı gibi sonuçlardan kurtaracaktır. Sitarabin nörotoksisitesinin etki mekanizması immün aracılı olduğu varsayılmaktadır. Genellikle tedaviye başladıktan 3-8 gün sonra ortaya çıkar. Serebellar toksisite yaşla birlikte artmaktadır. %1 oranında mortal seyredebilmektedir. Risk faktörleri içerisinde 55 yaşın üzerinde olmak, böbrek disfonksiyonu, karaciğer yetmezliği, eşlik eden diğer nörolojik hastalıkların varlığı, tekrarlayan uygulamalarla artan risk mevcuttur. Nörolojik semptomların erken tanınması, acil müdahaleyle şiddetli, geri döndürülemez toksisitenin önlenmesini sağlayacaktır.

AML ve ALL mortalitesi yüksek ve tedavileri güç hastalıklardır. Sitarabin, bu iki hastalığın remisyon-indüksiyon ve konsolidasyon tedavilerinde temel basamaklardan birini oluşturur. Ancak ilaç yan etkiler ile ilişkili klinik prezantasyonlar istenmeyen morbidite ve mortalitenin sebebi olabilir. Bu yan etkilerin erken tanınması ve zamanında yapılacak müdahaleler hastaların tedavilerinde önem arz etmektedir.

Anahtar kelimeler: Akut lenfoblastik lösemi, Akut myeloblastik lösemi, Sitozin arabinozid (Sitarabin), İdiyopatik intrakranial hipertansiyon, Nörotoksisite, Pulmoner toksisite

Kaynaklar

Nurgat ZA, Alzahrani H, Lawrence M, Mannan A, Ashour M, Rasheed W, Aljurf M. Yüksek doz sitozin arabinosidine bağlı intrakranial hipertansiyon - Bir vaka çalışması, J Infect Chemother. 2017 May;23(5):319-322. doi: 10.1016/j.jiac.2016.11.005. Epub 2016 Dec 20. PMID: 28011351.

Di Francia R, Crisci S, De Monaco A, Cafiero C, Re A, Iaccarino G, De Filippi R, Frigeri F, Corazzelli G, Micera A, Pinto A. Lösemi ve Lenfomada Sitarabin Tedavisine Yanıt ve Toksisite: Doz Bulmacasından Farmakogenomik Biyobelirteçlere. Cancers (Basel). 2021 Feb 25;13(5):966. doi: 10.3390/cancers13050966. PMID: 33669053; PMCID: PMC7956511.

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-61 Referans Numarası: 217

POLİMİYOZİT İLE TANI ALAN LENFOMA

İrem Ertürk[1], Ahmet Mert Yanık[2], Zeynep Mercancı[3], Abidin Gündoğdu[1], Asu Fergün Yılmaz[2], Tayfur Toptaş[2], Işık Atagündüz[2], Ayşe Tülin Tuğlular[2]

[1]Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul
[2]Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul
[3]Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul

Giriş: Polimiyozit otoimmün ve kronik bir inflamatuar miyopati olup simetrik proksimal kas zayıflığı ile karakterize nadir görülen bir bağ doku hastalığıdır. Paraneoplastik sendrom olarak da görülebilir. Polimiyozitli hastalarda yaşa ve cinsiyete özgü malignite değerlendirmesi yapılmalıdır. Olgu sunumumuzda polimiyozit ile tanı alan bir lenfoma hastası anlatılmıştır.

Olgu: Yürümekle zorluk şikayeti ile dahiliye polikliniğine başvuran hipertansiyon ve koroner arter hastalığı tanıları olan 78 yaşında kadın olguda kreatinin kinaz: 8000 U/L saptanması ve bilateral proksimal kas güçsüzlüğü şikayeti olması üzerine dış merkez nöroloji tarafından EMG yapılmış olup miyozit ile uyumlu izlenmiş. Pulse metilprednizolon tedavisi sonrasında idame prednizolon tedavisi ile taburcu edilmiş, taburculuk sonrasında PET-BT çekilmiş. PET-BT çekiminden 1 hafta sonra hastanemiz acil servisine nefes darlığı ile başvurması üzerine olgu hipoksik pnömoni ve malignite tetkik amaçlı yatırıldı. Acil serviste çekilen akciğer BTde sol hiler bölgede yaklaşık 4 cm çaplı hipodens nodüler lezyon ve muhtemel kitle basısına ikincil sol akciğer alt lobunda belirgin hacim kaybı ve sol akciğer alt lob posteriorunda yaklaşık 3 cm çaplı hipodens başka bir lezyon daha izlendi. Dış merkezde çekilen PET-BTsinin raporunun da sol akciğer alt lob proksimalde 42x36x48 mm FDG tutan kitle, post atelektatik akciğer parankiminde 38x30x40 mm FDG tutan kitle, sol akciğerde plevral effüzyon, sağ iliak kemikte metastatik litik lezyon ile uyumlu izlenmesi üzerine bronkoskopi ve bronkoalveolar lavaj yapıldı. Makroskobik olarak sol akciğer alt lob posterior segment girişini dıştan bası ile daraltan lezyon görüldü. Lezyondan biyopsi alındı, patoloji ve bronkoalveolar lavaj örnekleri gönderildi. Bronkoalveolar lavaj patolojisi malignite negatif sonuçlandı. Lezyondan alınan biyopsi ise kronik inflamatuar, yüzeyel respiratuar mukoza fragmanları ile uyumlu izlendi. Olgunun oksijen ihtiyacında artış izlenmesi nedenli akciğer grafisi çekildi. Sol hemitoraksta masif plevral efüzyon izlenmesi nedenli örnekleyici ve boşaltıcı torasentez yapıldı. Plevral sıvı örnekleri patolojiye, mikrobiyolojiye ve biyokimyasal analize gönderildi, plevral sıvı örneklemesi light kriterlerine göre eksüda ile uyumlu izlendi ve herhangi bir mikroorganizma üretilemedi. Plevral sıvı örneğinden alınan patoloji örneği Malignite pozitif, ALK+ CD20+ B hücreli lenfoma infiltrasyonu olarak değerlendirildi. Takiplerinde hipoksik solunum yetmezliği gelişen olgu entübe edilerek hastanemiz yoğun bakımına devir edildi. Yoğun bakım takiplerinde gram negatif septisemi nedenli exitus oldu.

Sonuç: Polimiyozitli hastalarda malignite riski, özellikle yaşlı bireylerde daha yüksektir. Malignite inflamatuar miyopati tanısı öncesinde, tanıyla aynı anda veya tanıdan sonra teşhis edilebilir. Olgu sunumumuz polimiyozitli hastalarda malignite taramasının önemini bir kez daha vurgulamaktadır.

Anahtar kelimeler: polimiyozit, plevra efüzyon, lenfoma

Kaynaklar

1-Mohamed B. Al-Fageeh, C. Mark Smales. Control and regulation of the cellular responses to cold shock: the responses in yeast and mammalian systems. Biochem J 15 July 2006; 397 (2): 247–259. doi: https://doi.org/10.1042/BJ20060166

2-R Lodha, TP Oleti, SK Kabra - Management of septic shock Indian J Pediatr (June 2011) 78(6):726–733

3-Mariana Miranda, Simon Nadel. Septic shock: early rapid recognition and ongoing management. Paediatrics and Child Health, 2023: 33;134-143.

■ Pediatrik Akut Lösemiler

P-62 Referans Numarası: 218

RELAPS AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİ TANILI HASTADA KEMOTERAPİ BLOĞU SONRASI NÖTROPENİK DÖNEMDE SOĞUK SEPTİK ŞOK

Davut Albayrak[1], Canan Albayrak[2]

[1]*Medicalpark Samsun Hastanesi*
[2]*Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi*

Soğuk septik şok, enfeksiyon için hekimi uyaran ateşin olmaması sebebiyle septiseminin farkına varamama ve tedavide gecikme sebebiyle ölüme sebep olma riski taşıyan bir enfeksiyon kliniğidir. Soğuk septik şok, genelllikle gram negatif etkenlerle oluşan gentoüriner enfeksiyonlar ile görülür. Gastroenterite bağlı septik şoklar sıcaktır ve soğuk septik şok akla gelmeyebilir. Soğuk septik şok, ateş olmaması, nadir görülmesi ve hastaların halsizliğini açıklayabilecek başka sebeplerin olması sebebiyle gözden kaçabilir, tanı ve tedavide gecikmeye neden olabilir.

Nötropenik sepsis lösemi hastalarında hayatı tehdit eden komplikasyonlardan birisidir. Hastaların nötropenik dönemde 38.5 C üstünde ateşinin olması nötropenik sepsis olarak değerlendirilir ve antibiotik tedavisi buna göre düzenlenir. Ateşi olmayan hastalarda gözden kaçabilir. Biz akut lenfoblastik lösemili tanısı alan, kemoterapi bloğu sonrası ayaktan sık rutin kontrolü yapılan ve kontroldeki sorgusunda halsizlik şikayeti olan bir hastada ağır soğuk septik şok gelişmesini sunuyoruz.

Olgu: Onaltı yaşında erkek hasta, testiste şişme şikâyeti ile başvurdu. Beş yıl önce B hücreli akut lenfoblastik lösemi tanısı almış ve kemoterapisini tamamlamıştı. Fizik muayenesinde sol testisinde ağrısız şişlik vardı, ultrasonografik incelemesinde 53 mm ölçüldü. Kemik iliği aspirasyonunda silme lenfoblast görüldü. Testis biyopsisinde solda lösemik infiltrasyon görüldü, sağ testis biyopsisi normaldi. Hastaya geç kemik iliği ve testis relapsı tanısı ile ALL REZ/Rel 2016 protokolü SI blok tedavisi verildi. Blok sonrası genel durumu iyi olan ve taburcu edilen hasta, ayaktan rutin kontrole geldi. Hastanın orta derecede halsizliği ve ishali vardı. Ateşi olmamıştı. Hastanın C reaktif protein değerinin yüksek gelmesi üzerine yatırıldı. Seftazidim ve intravenöz sıvı tedavisi başlandı. Hastanın tekrarlanan sorgusunda dışarıdan pizza sipariş edip evde yediği öğrenildi. Hastanın ertesi sabah hemşire takibinde tansiyonunun düşük olduğu bildirildi. Gece ishalinde artış olmuştu. İzotonik serum fizyolojik yüklemeleri ile tansiyonu düzelmedi. Hastaya önce dopamin başlandı. Tansiyon yükseltilemedi. Yoğun bakım ile görüşüldü ve epinefrin eklendi. Antibiotikleri meropenem + amikasin+ metronidazol olarak yeniden düzenlendi ve filgastrim eklendi. Oksijen saturasyonunda düşme oldu ve nazal oksijen verildi. Tansiyonları epinefrin dozu artırılarak yeterli seviyeye geldi. Hastaya 3. ve 5. Gün granülosit süspansiyonu verildi. Hastanın izleminde belirgin ateşi olmadı. Sonraki günlerde, en yüksek ateşi 38,5 C oldu. 3. Gün ishali azaldı. 7. Gün oksijen ihtiyacı kayboldu ve ishali kesildi. Kan kültürlerinde üreme olmadı. Nötrofil sayısı düzelen ve klinik durumu stabilleşen hasta 8. Gün ağızdan antibiotik verilerek taburcu oldu.

Gastroenteritlerden sonra gelişen septisemiler yüksek ateş ile birliktedir. Bu durumda şok gelişirse sıcak şok olarak adlandırılır. Ateşin eşlik etmediği veya subfebril olduğu, soğuk şok gelişmesi nadir bir durumdur. Gözden kaçma riski taşır. Bizim hastamızda, kendisinin sadece halsizlik şikayetini bildirmesi, ishalinin sorgulamada öğrenilmesi, ishaline ateşin eşlik etmemesi ve tansiyon düşüklüğünün hemşire ölçümünde fark edilmesi ve hızla yoğun bakım ihtiyacı sınırına ulaşması ilginç idi.

Sonuç olarak, kemoterapi sonrası nötropenik periodda ishal olan hastalarda, ateş olmadan soğuk septik şok gelişebilir. Nadir olduğundan akla gelmeyebilir. CRP yükselmesinin varlığı ve kan basıncının ve diğer vital bulguların dikkatli takibi, ölüm riski taşıyan soğuk septik şoka erken ve yeterli müdahale için önemlidir.

Anahtar kelimeler: akut lenfoblastik lösemi, sepsis, septik şok

■ Erişkin Akut Lösemiler

P-63 Referans Numarası: 225

AKUT MYELOİD LÖSEMİ İLE TAKİPLİ OLGUDA GİLTERİTİNİB İLİŞKİLİ PERİFERİK NÖROPATİ

Cemile Selimoğlu Osmanov[1], Ferda Can[1], Aliye Serpil Sarıfakıoğulları[1], Özge Soyer Kösemehmetoğlu[1], Tekin Güney[1], Sema Akıncı[1], Şule Mine Bakanay Öztürk[1], İmdat Dilek[1]

[1]*Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Hematoloji Kliniği*

68 yaşında erkek hasta, bilinen diyabetes mellitus, koroner arter hastalığı (stent), bazal hücreli karsinom öyküleri olan hasta halsizlik, yorgunluk şikayeti ile başvurusunda bakılan çevresel kan yayması değerlendirilmesinde atipik hücreler görülmesi üzerine yapılan kemik iliği patolojisi akut myeloid lösemi olarak saptandı. Hastanın gönderilen genetik testlerinden FLT-ITD pozitif olarak raporlandı. Komorbiditeleri, yaşlı ve kırılgan hasta olması üzerine tedavi rejimi hipometile edici ajan (azasitidin)+venetoclax olarak planlandı. Tedavinin 8-21. günleri arasında tedavisine midostaurin 2x50 mg eklendi. Öncesinde yapılan kardiyak değerlendirmesinde EKO: EF:60 duvar hareketleri normal, EKG sinde qtc oranı normal aralıkta idi. İlk kür indüksiyon fazı sonrası yapılan yanıt değerlendirmesinde medüller remisyonda olan hastada minimal kalıntı hastalığı pozitif idi (80.000 event 7/10.000)). Hastanın Azasitidin+Venetoclax+Midosta urin (8-21.günler) tedavi kombinasyonuna devam edildi. Ancak sitopenisi nedeni ile diğer kürlerde venetoclax 14 gün olarak planlandı. 4 kür sonrası bakılan yanıt değerlendirmesinde kemik iliğinde %20-30 blast saptanan hastaya desitabin+gilteritinib tedavisi planlandı. Hastaya 2 kür desitabin+gilteitinib (120mg/gün 28 gün po) verildi. Tedavi sonrası derin sitopeni febril nötropeni grade 2-3 mukozit nedeni ile yatırıldı ve geniş spekturumlu antibiyoterapi aldı. Gilteritinib sonrası bilateral alt extremite distalinde keçelenme, uyuşma, his kaybı tarifleyen hastaya yapılan EMG, yaygın sensorimotor miks tip periferik nöropati ile uyumlu geldi. Hastanın diyabeti regüle olup Hba1c:6,5, diyabet komplikasyonları bulunmamakta idi. B12/folat değerleri normal sınırlarda idi. Hastamız gilteritinib ilişkili nöropati için yapılan Naraonjo Advers İlaç Reaksiyon Olasılık Ölçeği'nden 6 puan almış olup, olası yan etki olarak hesaplandı. Literatür taramasında gilteritinib ilişkili nöropati sıklığı seyrek olup "Follow-up of patients with R/R FLT3-mutation–positive AML treated with gilteritinib in the phase 3 ADMIRAL trial" çalışmasında günlük 120 mg gilteritinib kullanan 149 hastanın 19 unda (%13) nöropati tespit edildiği görüldü. Literatüre katkı amaçlı gilterinib ilişkili nöropati olan vakamızı bildirdik.

Anahtar kelimeler: AML, gilteritinib, nöropati

Kaynaklar

1. Perl AE, Larson RA, Podoltsev NA, Strickland S, Wang ES, Atallah E, Schiller GJ, Martinelli G, Neubauer A, Sierra J, Montesinos P, Récher C, Yoon SS, Hosono N, Onozawa M, Chiba S, Kim HJ, Hasabou N, Lu Q, Tiu R, Levis MJ. Follow-up of patients with R/R FLT3-mutation-positive AML treated with gilteritinib in the phase 3 ADMIRAL trial. Blood. 2022 Jun 9;139(23):3366-3375. doi: 10.1182/blood.2021011583.

■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

P-64 Referans Numarası: 228

PARANAZAL SİNÜS YERLEŞİMLİ SOLİTER PLAZMASİTOM: OLGU SUNUMU

Züleyha Kadehçi[1], Mehmet Halıcı[1], Züleyha Akgün[2, 3]

[1]*Başakşehir Çam Ve Sakura Şehir Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi Kliniği*
[2]*Üsküdar Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Ad*
[3]*Memorial Şişli Hastanesi Radyasyon Onkolojisi Kliniği*

Giriş: Nadir görülen bir tümör olan ekstramedüller soliter plazmasitom tanısı aldıktan sonra kliniğimizde başarı ile tedavi edilen, takipte Multipl Myeloma(MM)'a progrese olan bir olgu sunulması amaçlandı.

Vaka Sunumu: 51 yaşında erkek hasta, bir ay içinde gelişen çift görme ve dengesizlik şikayetiyle başvurduğunda çekilen beyin MR incelemesinde sfenoid sinüs sağ lokülünü ekspanse eden ve bombeleşmeye sebep olan homojen kontrast tutan kitle izlenerek yapılan eksizyonel biyopsi ile plazmasitom tanısı almıştır. Operasyon sonrası çekilen beyin MR incelemesinde total eksizyon yapılabildiği gözlenmiştir. Kemik iliği incelemesi normosellüler gelen hastanın tedavisiz takibine karar verilmiştir.

Hastanın takibinin 18.ayında çift görme ve baş dönmesi şikayetlerinin gelişmesi üzerine yapılan muayenesinde sağ gözde abducens paralizisi tespit edilmiştir. Beyin MR incelemesinde kavernöz sinüs sağ yarısında 54x48x36 mm boyutlarında, sol kavernöz sinüse invaze, medialde sellaya, inferiorde sfenoid sinüs, sağ lateralde temporalloba posteriorda pontoserebellar sisternaya uzanan, sağ internal karotis arterin kavernöz segmenti kitle ile çevrelenmiş, sağ optik sinire yakın komşulukta olan lezyon gözlenerek inoperabl olarak değerlendirilmiştir. Histopatolojik tanı amaçlı yapılan trucut biyopside plazmositom tanısını doğrulamıştır.

Ekstramedüller yerleşimli soliter plazmasitom tanısı ile tümör lojuna radyoterapi(RT) kararı alınmıştır. RT planlaması için öncelikle hasta 1 mm'lik kesit aralıklı kranyal bölge tomografisi ile simüle edildi. Hedef hacimlerin ve dozlarının tanımlanması için RTOG ILROG kılavuzu kullanıldı (1). Buna göre MR görüntülemelerde kavernöz sinüs bölgesinde izlenen gros tümör volümüne (GTV), 0.5 cm marj verilerek mikroskopik tümör invazyon alanını dahil eden klinik tümör volümü (CTV) oluşturulmuştur. Son olarak olası set-up hatalarını minimalize etmek için 0.5 cm daha marj eklenerek planlanan tümör volümü (PTV) oluşturularak hedef hacim tanımlanmıştır. Bunun yanı sıra çevresindeki sağlıklı dokuları korumak için kritik organlar konturlanmıştır. Belirlenen hacme 4600 cGy toplam doz, 26 fraksiyonda tamamlanacak şekilde reçete edilmiştir. Radyoterapi planlaması, 6 MV fotonlarla yoğunluk ayarlıklı ark tedavisi (IMRT) kullanılarak Eclips 10 sisteminde yapılmıştır. Varian Oncology cihazında günlük görüntü kılavuzluğu eşliğinde tedavisi uygulanmıştır.

Radyoterapi sonrası takibin18.ayında diş enfeksiyonu gelişmesi üzerine yapılan muayenesinde mandibulada kitle gözlenerek yeniden evreleme amaçlı yapılan FDG PET incelemsinde mandibula korpus sol yanında litik hipermetabolik lezyon, sağ femur proksimalinde litik lezyon görülmüştür. Spinal ve pelvik MR incelemesinde sağ femur proksimali ile sağ iliak kanatta nodüler tutulum gözlenmiştir. Kemik iliği incelemesi multipl myelom ile uyumlu gelen hastaya VCD (Vinkristin, siklofosfamid, deksametazon) şeması 8 kür uygulanmıştır. Kemoterapi bitiminden 6 ay sonra hastaya otolog kemik iliği nakli yapılmıştır.

Tedavilerin tamamlanmasından sonra hasta 5 yıldır hastalıksız takiptedir.

Tartışma: SP, plazma hücrelerinden kaynaklanan ve myelom semptomlarının gözükmediği bir mono-klonal neoplazisidir (2). Kemik iliğinden kaynaklanmayan SP'lar EMP olarak adlandırılır ve baş-boyun bölgesi başta olmak üzere, solunum yolu ve gastrointestinal bölgelerde görülebilir. Baş boyun bölgesinin tutulduğu durumlarda ise sıklıkla sinonazal kavite mukozasında yerleşmektedirler (3).

EMP'ler genellikle basıya bağlı semptomlarla prezente olurken CT ve MR yardımı ile klinik tanı alır. Ancak kesin tanısı lezyondan alınan biyopsi ile histopatolojik olarak klonal plazma hücre popülasyonun izlenmesi ile konulur (4).

EMP'ler radyosensitivitesi yüksek tümörlerdir. Geçmiş çalışmalarda cerrahi eksizyonun ardından radyoterapi uygulamasının %80-90 oranlarında lokal başarı sağladığı görülmüştür. Özellikle 40 Gy ve üzeri dozlarda bu başarı oranı %94'lere çıkmaktayken bunun altında kalan dozlarda %69'a gerilediği görülmüştür (5).

IMRT, helical-IMRT ve VMAT gibi modern radyoterapi planlama yaklaşımları ile hedef tümör dokusundan daha etkin radyasyon dozu sağlarken çevredeki sağlıklı dokular korunabilmektedir(6). Bu nedenle baş boyun bölgesi gibi kritik organ dokusunun yoğun olduğu ve toksisite riskinin yüksek olabileceği bir bölgede modern radyoterapi tekniklerinin faydası ortaya çıkmaktadır. Bu olguda da IMRT tekniği ile planlama yapılarak ve günlük görüntü kılavuzluğunda radyoterapi (IGRT) uygulanarak tedavi optimizasyonu sağlanmıştır.

Sonuç olarak EMP, nadir görülen ancak doğru tedavi yaklaşımı ile lokal kontrolün sağlanabildiği bir neoplazi türüdür. Bununla birlikte, hastaların uzun dönemde sıklıkla multipl myeloma dönüştüğü bilinmektedir. Uygun lokal tedavilerle sistemik tedavilere katkı sağlanması mümkündür.

Anahtar kelimeler: soliter plazmositom, ekstrameduller plazmositom, multipl myeloma, IGRT

Kaynaklar

1. Tsang RW, Campbell BA, Goda JS, Kelsey CR, Kirova YM, Parikh RR, et al. Radiation Therapy for Solitary Plasmacytoma and Multiple Myeloma: Guidelines From the International Lymphoma Radiation Oncology Group. Vol. 101, International Journal of Radiation Oncology Biology Physics. Elsevier Inc.; 2018. p. 794–808.
2. Mutlu M, Arslan H, Özdemir D, Mehel DM, Akgül G. Plasma Cell Neoplasms of Paranasal Sinuses: Two Case Reports. Turkish Journal of Ear Nose and Throat. 2024;34(2):66–70.
3. Pham A, Mahindra A. Solitary Plasmacytoma: a Review of Diagnosis and Management. Vol. 14, Current Hematologic Malignancy Reports. Current Science Inc.; 2019. p. 63–9.
4. Caers J, Paiva B, Zamagni E, Leleu X, Bladé J, Kristinsson SY, et al. Diagnosis, treatment, and response assessment in solitary plasmacytoma: Updated recommendations from a European Expert Panel. Vol. 11, Journal of Hematology and Oncology. BioMed Central Ltd.; 2018.
5. Verim A, Sheidaii S, Bilaç Ö, Karaca ÇT, Naiboğlu B. Frontal sinüs yerleşimli soliter extrameduller plazmasitoma: Olgu sunumu ve Türk literatür derlemesi. Turkish Journal of Hematology. 2014;31(3):301–6.
6. Nguyen TTH, Eo MY, Sodnom-Ish B, Cho YJ, Kim SM. Solitary plasmacytoma in the maxillary sinus: 10-year follow-up. J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg. 2021 Dec 31;47(6):471–5.

■ Pediatrik Akut Lösemiler

P-65 Referans Numarası: 231

FLT3 D835Y MUTASYONU OLAN AML TANILI HASTADA İZOLE MYELOİD SARKOM İLE ERKEN NÜKS

Burcu Kılınç Oktay[1], Emine Deniz Gözen[2], Hilal Akı[3], Serdar Arslan[4], Tunç Fışgın[5], Süheyla Ocak[1], Hilmi Apak[1]

[1]*İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi- Çocuk Hematoloji Ve Onkoloji Bilim Dalı*
[2]*İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi- Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Ana Bilim Dalı*
[3]*İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi- Tıbbi Patoloji Ana Bilim Dalı*
[4]*İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi- Nöroradyoloji Bilim Dalı*
[5]*Altınbaş Üniversitesi Tıp Fakültesi- Çocuk Hematoloji Ve Onkoloji Bilim Dalı*

Giriş ve Amaç: Akut myeloid lösemi(AML) hastalarında FLT-3 ITD(internal tandem duplication) pozitifliği çocuklarda %11.5 oranında görülmekte ve kötü prognozla ilişkilendirilmektedir. FLT-3 TKD(tyrosine kinase domain) mutasyonları ise %4 oranında görülmekte ve klinik prognoza etkisi de net bilinmemektedir. En sık görülen TKD mutasyonu kodon 835 bölgesindeki nokta mutasyonlarıdır. Myeloid sarkom(MS), myeloid blastlar içeren ekstramedüller kitle olarak tanımlanmaktadır. Tek başına ya da AML(akut myeloid lösemi) ve MDS(myelodisplastik sendrom)'ye eşlik ederek ortaya çıkabilir. Myeloid sarkom aynı zamanda AML tanılı hastalarda relaps olarak da görülebilmektedir. Çocuklarda myeloid sarkom ve AML birlikteliği %40'a kadar çıkabilmektedir. FLT 3 ITD pozitif olgularda myeloid sarkom birlikteliği olmakla birlikte FLT 3 D835Y pozitif AML ile MS birlikteliğini gösteren ve prognozu ile ilgili net bir bilgi veren bir çalışma yoktur. Biz de AML FLT3 D835Y mutasyonu olup idame tedavi altında izlemdeyken mastoidit bulgusuyla başvuran ve myeloid sarkom tanısı alan bir olguyu sunmayı amaçladık.

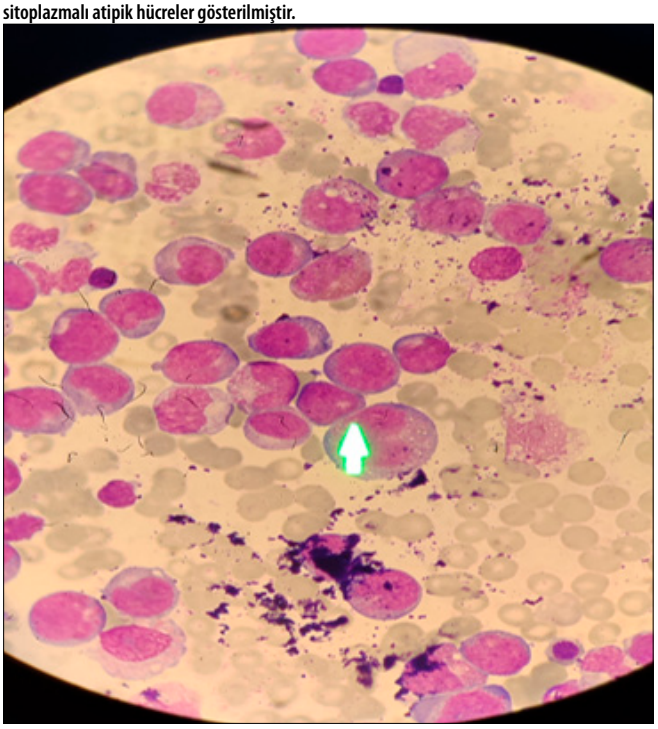
Olgu: 11 yaşında erkek hasta, acil polikliniğe uykudan uyandıran karakterde sırt ağrısı ile başvurdu. Kan sayımında hafif anemi, hafif trombositopeni mevcut olup ürik asit ve LDH yüksekliği de olan hastanın periferik yaymasında %60 oranında atipik hücre görüldü. Akciğer filminde hiler infiltrasyonları, toraks tomografisinde T 6-8 düzeyinde medulla spinalise de uzanımı bulunan yumuşak doku kitlesi saptandı. Kemik iliği aspirasyonunda

%90 oranında blast görüldü(Resim 1). Morfolojik görünümü AML M2 ile uyumlu bulundu. Kemik iliğinden gönderilen ve PCR(polimeraz zincir reaksiyonu) ile çalışılan FLT3- ITD mutasyonu negatif, FLT3-D835Y mutasyonu pozitif, sitogenetik ve FİSH ile değerlendirmesinde t(8;21)(q22;q22) pozitif saptandı. Hastaya AML BFM 2019 protokol tedavisi başlandı. 1 kür tedavi sonrası kemik iliği remisyondaydı(<%5 blast), FLT 3- D835Y mutasyonu zayıf pozitif saptandı. Tedaviye sorafenib de eklendi. 3. Kür öncesi FLT3- D835Y negatif saptandı. Tedavisi 5 küre tamamlanan hasta sorafenib ve idame tedavi almaktayken idamenin 3. ayında acile sol kulak ağrısı ve işitmede azalma ile başvurdu. Otit ve mastoidit olarak değerlendirilip intravenöz antibiyoterapi başlandı. İki haftalık yatışı süresince dış kulak yolu ödeminde ve kulak ağrısında gerileme oldu fakat işitmede azalma devam etmekteydi. Kontrastlı kranial MR çekildi. Mastoid kemiği tutan ve dış kulak yolunu dolduran kontrastlanan kitle görüldü(Resim 2). Lezyondan biyopsi alındı ve sonucu myeloid sarkom olarak değerlendirildi. Kemik iliği aspirasyonu ve lomber ponksiyonda atipik hücre görülmedi. PET-MR'da dış kulak yolundaki kitle dışında bir kitle saptanmadı. Hastaya relaps AML tanısıyla fludarabin, idarubisin, sitarabin tedavisi başlandı. Klinik olarak işitme kaybı ve kulak ağrısı düzeldi. 1 kür tedavi sonrasında kontrol MR'da kitlede küçülme ile birlikte bir miktar kontrastlanma devam etmekteydi. Sol mastoid alandaki lezyona radyoterapi de uygulanan hastanın kontrol MR'ında lezyon görülmedi. Hasta kemik iliği nakli yapılmak üzere nakil merkezine yönlendirildi.

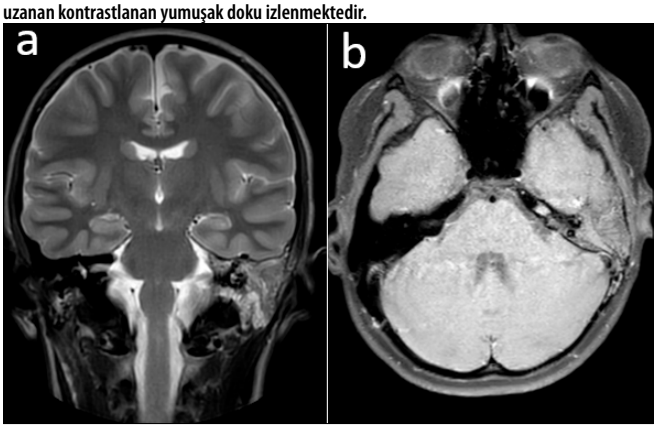
Tartışma ve Sonuç: FLT 3 ITD pozitif AML hastalarında hematopoetik kök hücre nakli(HKHN) standart tedavi yöntemi iken, FLT 3 TKD mutasyonu bulunan hastalarda ek olarak risk faktörü taşımadığı sürece yüksek risk AML olarak değerlendirilmemektedir. Bu hastada da başlangıçta nakil düşünülse de sonrasında ek kromozomal anomali bulunmaması, t(8;21) varlığı, ITD negatif olması ve kemik iliği remisyonda olması nedeniyle hastaya HKHN yapılmadı fakat idamenin 3. ayında izole myeloid sarkom ile nüks görüldü. FLT 3 ITD mutasyonu pozitif olgular ve myeloid sarkom birlikteliği gösterilmiş ve tirozin kinaz inhibitörleri ile iyi yanıt alınmıştır fakat FLT3 TKD mutasyonlarıyla MS birlikteliği olan vaka sayısı sınırlıdır ve prognoz hakkında net bir veri yoktur. Bu hasta da morfolojik olarak AML M2 idi ve genetik olarak t(8;21) pozitifliği ve FLT3- D835Y mutasyonu pozitifliği mevcuttu. Myeloid sarkom için standart bir tedavi yoktur. De novo olgular da AML gibi kemoterapi ile tedavi edilmektedir. Kemoterapi ile remisyon sağlanamayan hastalara radyoterapi de verilebilir. Prognozu iyi değildir fakat izole veya AML ile birlikte görülen MS tanılı hastalarda kemik iliği transplantasyonu sağkalımı belirgin bir şekilde artırmaktadır. Sonuç olarak daha öncesinde AML tanılı bir olguda mastoidit saptandığında myeloid sarkom olabileceği akla gelmeli ve şüphelenilmelidir. Prognozu kötü olsa da kemik iliği nakli ile kür sağlanabilir. Bu hasta da değişik immünfenotipik bulguları ve myeloid sarkomun nadir bir yerleşim yeri ile prezente olması nedeniyle nadir bir vakadır.

Anahtar kelimeler: Akut myeloid lösemi, FLT3 D835Y, Mastoidit, Myeloid sarkom

Kemik iliği aspirasyon direkt mikroskobik bakı incelemesinde düzensiz yapıda, kromatin ağı gevşek, içinde 1-2 nükleol barındıran çekirdekli, geniş ve içinde granül barındıran sitoplazmalı atipik hücreler gösterilmiştir.



Kontrastlı kranial MR görüntüsü. Koronal(a) ve aksiyal(b) planda sol mastoid sellülerde, timpanik kavitede diffüzyon kısıtlılığı izlenen efüzyonlar ve çevre yumuşak dokularda kontrastlanmalar görülmektedir. Ayrıca sol eksternal akustik kanalda periaurikular bölgeye uzanan kontrastlanan yumuşak doku izlenmektedir.



Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-66 Referans Numarası: 232

RELAPS REFRAKTER FOLİKÜLER LENFOMADA CİLT TUTULUMUNUN BTK İNHİBİTÖRÜNE HIZLI CEVABI VE LİTERATÜR TARAMASI

Merve Kakcı[1], Berrak Çağla Şenol Arslan[1], Osman Can Öztürk[1], Ömer Şeker[1], Mehmet Ali Özcan[1]

[1]*Dokuz Eylül Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı*

Giriş: Foliküler lenfoma, yavaş ilerleyen ancak kür sağlanamayan bir non-Hodgkin lenfoma olarak kabul edilir. Daha önce tedavi edilmiş foliküler lenfomanın izole kutanöz relapsı nadir görülen bir bulgudur (1). Biz yaşlı erkek hastada cilt tutulumu ile nüks eden ve 30 günlük bruton kinaz inhibitörü tedavisi ile lezyonların belirgin gerilediği bir vakayı sunacağız.

Vaka:72 yaşında erkek hasta; bilinen Tip 2 DM ve HT komorbiditelerş mevcut. Hasta Kasım 2019 da Foliküler Lenfoma, Grade 3a tanısı aldı. Batında yaygın kitlesel lezyonları ile servikal ve supraklavikuler lenf nodlarında tutulumu mevcut olup R-CHOP tedavisi 3 ay uygulandı ancak koroner arter hastalığı,koroner stent takılması nedeni ile 3. Kür sonunda tedavisi

R-Bendamustin olarak düzenlendi. Hastanın 6 kür R-Bendamustin tedavisi sonrası kontrol görüntülemesinde remisyon elde edildi. Şubat 2022 de nüks saptandı hastaya R-lenalidomid başlandı. Hasta tedavisine düzenli devam etmedi. Kasım 2023 te her iki bacakta lenfödem bulguları ve her iki inguinal bölgede yeni gelişen LAP lar ile başvurdu. Hastaya tekrar R-bendamustin tedavisi başlandı. 6 kür tedavi ile kısmi yanıt alınmasına rağmen hastada toraks ön duvarında farklı yerleşimlerde mor-menekşe renkli ciltten kabarık lezyonlar saptandı (Resim 1). Hastaya ibrutinib tedavisi başlandı. 1. Ay kontrolünde lezyonların neredeyse kaybolduğu izlendi (Resim 2).

Tartışma ve Sonuç:İbrutinib için diğer B hücreli lenfomalarda, hızlı etkileri bildirilmiştir. Ancak foliküler lenfoma gibi daha indolen seyirli lenfomada özellikle cilt tutulumu gibi oldukça nadir görülen tutulum tipine yanıtını bildirmek için bu vakayı sunduk. Ayrıca; yüksek yoğunluklu kemoterapiye kıyasla genellikle iyi tolere edilen yan etki profili nedeniyle, küçük moleküllü BTK inhibitörleri, yaş, güçsüzlük veya önemli komorbiditelerin varlığı nedeniyle daha yoğun tedavi için ideal aday olarak kabul edilmeyen veya standart yaklaşımlarda başarısız olan yüksek dereceli dönüşüm gösteren belirli hastalarda makul bir tedavi seçeneği olabilir (2).

Anahtar kelimeler: foliküler lenfoma, ibrutinib,cilt tutulumu

Kaynaklar

1. Jafri H, Khan I, Khan NAJ, Graffeo V, Hawkins J, Alsharedi M. Cutaneous Disease as a Rare Presentation of Follicular Lymphoma Progression. Journal of Investigative Medicine High Impact Case Reports Volume 9: 1–5 © 2021 American Federation for Medical Research DOI: 10.1177/2324709621997260.
2. Lindholm KE, Forsberg PA, Ewalt MD. Ibrutinib response in cutaneous transformed lymphoplasmacytic lymphoma. eJHaem. 2021;2:565–568. https://doi.org/10.1002/jha2.253.

Resim 1. Tedavi öncesi

Resim 2. Tedavi sonrası

Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

P-67 Referans Numarası: 233

JAK-2 GEN MUTASYONU SAPTANMAYAN ERİTROSİTOZLU BİR OLGUDA HFE GEN MUTASYONUNUN ERİTROSİTOZ İLE OLASI İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Yagut Allahverdizade[1], Bilal Yıldırım[1], Deniz Özmen[2], Buğse Güleç Zengin[2], Ahmet Emre Eşkazan[2]

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

Giriş: Eritrositoz ya da polisitemi yaş, cinsiyet, ırk ve başka özelliklere bağlı olarak değişmekle birlikte hemoglobin (Hgb) ve hematokrit değerlerinin normalden yüksek saptanmasıdır (1). Son zamanlarda eritrositoz nedeniyle hematoloji bölümlerine yönlendirilen hastaların sayısında belirgin artış olmuştur ve bu hastaların büyük kısmında *JAK-2* gen mutasyonu saptanamamaktadır. Karşılaşılan hastalarda genetik ya da sekonder nedenler dahil olmak üzere heterojen ve geniş spektrumda ayırıcı tanıda hastalıklar düşünülmelidir ve bu basamakta ilgili genlerin analizi hekimlere yardımcı olabilir. Biz de eritropoein düzeyinin baskılı olduğu ve ayırıcı tanı değerlendirilmesinde olası neden olarak *HFE* gen mutasyonunu saptanan eritrositozlu olgumuzu sunuyoruz.

Olgu: Bilinen hipertansiyon (HT) ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) öyküsü olan 52 yaşında erkek hasta, yaklaşık 6 sene önce üst ve alt ekstremitelerde ağrı, kaşıntı, karıncalanma, yanma hissi; gerilim tipi baş ağrısı, kulak çınlaması ve çift görme şikayetleriyle dış merkeze başvurmuş. Hastanın tetkiklerinde, demir parametrelerinde artış, yüksek demir transferrin satürasyonu (%61) ve eritrositoz saptanması sebebiyle primer hemokromatoz düşünülerek *HFE* gen mutasyonu araştırılmış ve hastada homozigot *HFE c*.187C>G mutasyonu tespit edilmiş. Yapılan karaciğer kalın iğne biyopsisinde steatohepatit dışında tanısal bulgu saptanmamış. Miyeloproliferatif neoplazileri (MPN) dışlamak amacıyla yapılan kemik iliği aspirasyon ve biyopsi örneği panmiyelozis ile karakterize yaşa göre belirgin hipersellüler (%80 sellülarite) olarak değerlendirilmiş, blast artışı, atipik hücre infiltrasyonu, aşikar displazi veya fibrozis tespit edilmemiş ve kemik iliğinin akış sitometri analizinde tanısal özellik saptanmamış.

Eritrositoz açısından ileri tetkik ve inceleme için polikliniğimize yönlendirilen hastanın ileri sorgusunda 30 paket/yıl sigara öyküsü olduğu, obstrüktif uyku apnesi semptomları ve aile öyküsü bulunmadığı saptanmış, fizik muayenesinde sistolik kan basıncı yüksek saptanmış, lenfadenopati

ve hepatosplenomegaliye rastlanmamıştır. Arter kan gazı normoksemik olduğu görülen ve Hgb elektroforezinde anormal Hgb saptanmayan hastanın eritropoetin (EPO) düzeyinin referans aralığının alt sınırında [5.17 (referans aralığı 3,7-31.5)] olduğu için polisitemia vera ön tanısıyla *JAK2* V617F ve *JAK2* Ekzon 12 çalışılmış, bu mutasyonlar tespit edilmemiştir. Hastanın başvuru tetkikleri Tablo 1'de sunulmaktadır. Toraks BT'de amfizematöz değişiklikler saptanmış ve okült maligniteleri dışlamak amacıyla yapılan FDG PET'te sol böbrekte subkapsüler kist ve aksesuar dalak dışında anlamlı bir bulgu saptanmamıştır. Ayrıca, hastanın kardiyak fonksiyonlarını değerlendirmek amacıyla yapılan ekokardiyografide pulmoner arter basıncı 24 mmHg bulunmuş ve ek patolojik bir bulguya rastlanmamıştır.

Çevresel kan yaymasında lökoeritroblastik kan tablosu görülen hastanın kemik iliği biyopsisi merkezimizde tekrarlanmıştır. Yaşa göre normo/hiperselüler kemik iliği (%50-60), eritroid seride hafif hiperplazi, yeterli sayıda megakaryositler ve mikromegakaryositler görülmüş; blast ya da retiküler lif artışı saptanmamıştır.

Hasta semptomların kontrol altına alınması amacıyla düzenli flebotomi yapmak üzere polikliniğimizde takibe alınmıştır. Takiplerinde flebotomi ihtiyacı devam eden hastada, *JAK2* negatif eritrositoz nedenlerini araştırmak amacıyla klinik ekzom sekanslama yapılmış; *EPOR, JAK-2, EGLN1, VHL, STAT5, BCL2L1, SH2B3, SLC30A1* ve *EPAS1* genlerinde mutasyon saptanmamıştır.

Tartışma: Toplumda düşük EPO değerleriyle beraber görülen polisitemi olgularının yaklaşık %98'i *JAK* mutasyonlarına ikincil olarak ortaya çıkmaktadır (2). *JAK* mutasyonu saptanmayan hastalarda ise anormal yüksek oksijen afiniteli Hgb varyantları, *EPOR* geni, *VHL, HIF2A, PHD2* gibi oksijen duyarlı yolak genleri, 2,3 bifosfogliserat mutaz eksikliği ve *HFE* gen mutasyonu gibi etiyolojik faktörler araştırılmalıdır (Şekil 1) (3). Hastanın alt normal sınırda olan EPO değeri, hipersellüler kemik iliği ve negatif gen paneli göz önünde bulundurulursa, literatürde tanımlanmış bazı *HFE* gen mutasyonuna eşlik eden eritrositoz olguları da dikkate alınarak, olgumuzda *HFE* gen mutasyonun eritrositoz ile ilişkisi olduğu düşünülebilir (4, 5). Polisitemisi olan 56 hastalık bir çalışmada, hastaların 25'inde *HFE* gen mutasyonu saptanmış ve bu hastaların sadece 12'sinde (%48) yüksek ferritin düzeyi saptanmıştır (5). Başka bir çalışmada, kalıtsal hemokromatoz tanılı 213 hastanın 59'unda (%27.6) polisitemi saptanmıştır (6). Ayrıca, literatürde *HFE* gen mutasyonları ve MPN birliktelikleri gösterilen bazı olgular bulunmaktadır (7, 8).

Yapılan tetkikler ve literatür taraması sonucunda, hastanın *HFE* gen mutasyonunun eritrositoz ile bağlantılı olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca, *HFE* gen mutasyonunun saptanan olası MPN olan olgularda, kemik iliğini baskılayıcı/modifiye edici tedavi seçeneklerinin değerlendirilmesi için daha fazla araştırmaya gerek duyulmaktadır.

Anahtar kelimeler: eritrositoz, HFE geni, ekzom analizi

Kaynaklar

1) Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood. 2016 May 19;127(20):2391-405. doi: 10.1182/blood-2016-03-643544. Epub 2016 Apr 11. PMID: 27069254.

2) Piris-Villaespesa,M., Muñoz-Martin, G., Sanchez, R., et al. Prevalence of JAK2 V617F in Individuals That Meet World Health Organization Erythrocytosis Criteria for Polycythemia Vera. Blood, 132.

3) Gangat, N., Szuber, N., & Tefferi, A. 2023. JAK2 unmutated erythrocytosis: 2023 Update on diagnosis and management. American journal of hematology, 98(6), 965–981.

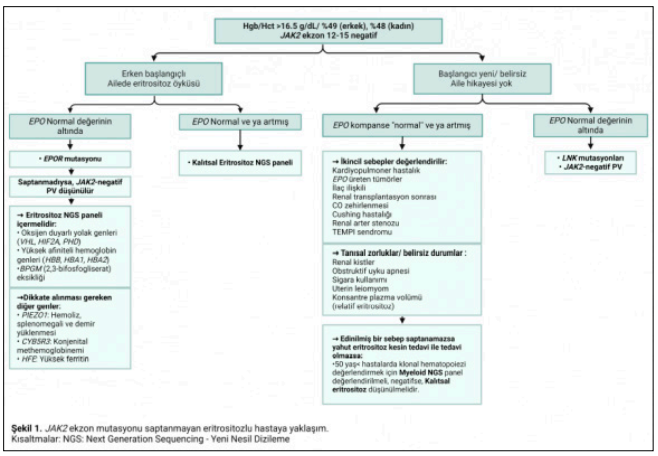
4) Burlet, B., Bourgeois, V., Buriller, C., Aral, B., Airaud, F., Garrec, C., Bézieau, S., Gardie, B., & Girodon, F. 2019. High HFE mutation incidence in idiopathic erythrocytosis. British journal of haematology, 185(4), 794–795.

5) Biagetti, G., Catherwood, M., Robson, et al. HFE mutations in idiopathic erythrocytosis. British journal of haematology, (2018). 181(2), 270–272.

6) Khan, A. A., Hadi, Y., Hassan, A., & Kupec, J. 2020. Polycythemia and Anemia in Hereditary Hemochromatosis. Cureus, 12(4), e7607.

7) Radwan, A., & Othman, I. 2021. Hereditary hemochromatosis and JAK2-positive polycythemia vera. Clinical case reports, 9(10), e04907.

8) Loscocco, G. G., Santi, R., et al. 2022. Concomitant JAK2 mutated myeloproliferative neoplasms and hereditary hemochromatosis. International journal of laboratory hematology, 44(6), 999–1000.



Şekil 1. *JAK2* ekzon mutasyonu saptanmayan eritrositozlu hastaya yaklaşım.
Kısaltmalar: NGS: Next Generation Sequencing - Yeni Nesil Dizileme

Tablo 1. Hastanın hastanemize sevki sırasında saptanan laboratuvar sonucu.

Tetkik	Sonuç	Birim
Hemoglobin	18,2	g/dL
Eritrosit	5,27	10^6/µL
Hematokrit	52,1	%
Trombosit	213	10^3/µL
Lökosit	8,5	10^3/µL
MCV	94	fL
MCHC	34,9	g/dL
RDW	13,3	%
Nötrofil	4,8	10^3/µL
Lenfosit	2,5	10^3/µL
Monosit	0,8	10^3/µL
Bazofil	0,1	10^3/µL
Ferritin	612	ng/dL
Demir	213	µ/dL
Total Demir Bağlama Kapasitesi	346	µ/dL
Transferrin satürasyonu	61	%

■ Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları

P-68 Referans Numarası: 236

MÜPHEM ŞİKAYETLERLE BAŞVURAN ÇOCUK HASTADA AKUT ANEMİ SEBEBİ: PARVOVİRÜS B19 ENFEKSİYONU

Funda Tekkeşin[1], Esra Polat[2]

[1]Acıbadem Hastaneleri, Ataşehir Hastanesi, Pediatrik Hematoloji Ve Onkoloji Bölümü
[2]Linamed Klinik, Pediatrik Gastroenteroloji Bölümü

Giriş: Parvovirüs B19; klinikte çocukluk çağında eritema infeksiyozum, non-immün hidrops fetalis, kronik hemolitik anemilerde geçici eritroid aplazi ve artropatiler, immün yetmezlikli olgularda kronik eritroid aplazi gibi birçok klinik tablodan sorumlu Parvoviridae ailesine ait küçü bir DNA virüsüdür. İnsan eritroid progenitör hücrelerine tropizm gösterir ve kırmızı küre sağkalımının azalması ile karakterize aplastik krizlerin sonucunda akut anemi tablosuna sebep olur. Çoğunlukla altta yatan hastalığı olan hastalarda ateş, döküntü, yorgunluk, ani solukluk, taşikardi, hepatosplenomegali gibi tablolar ile ortaya çıkarken, daha az sıklıkta altta yatan hastalığı olmayan hastalarda da atipik klinik bulgularla ortaya çıkabilir.

Burada aralıklı karın ağrısı şikayetleri ile başvuran hastada yapılan tetkikleri sonucunda akut anemi saptanması ve aneminin sebebi araştırılırken Parvovirüs B 19 IgM pozitifliği saptanan bir kız hasta sunulmuştur.

Vaka: 6 yaşında, kız hasta, aralıklı karın ağrısı şikayeti ile başvurdu. Fizik muayenede epigastrik hassasiyet dışında patolojik bulgusu izlenmedi. Kontrol tetkiklerinde hb 9,4 mcv 69 olması nedeni ile demir tedavisi ve semptomatik tedavi önerildi. Kontrole geldiğinde aralıklı karın ağrısının devam ediyor olması nedeni ile üst gastrointestinal sistem endoskopisi planlandı. Ateşi, döküntüsü, ek semptom veya bulgusu olmayan hastanın fizik muayenesinde hepatosplenomegali saptandı. Hastanın yapılan kontrol tetkiklerinde tam kan sayımında hb 7,1 gr/dl, lökosit sayısı 6200/uL, absolü nötrofil sayısı 2830 /uL, trombosit 472000/uL, mcv 70 saptandı. Hemoglobin değerinde ani düşüş saptanan hastanın crp 63,1 mg/L (>10 mg/L), sedimentasyon hızı 87 mm (0-10 mm), direk coombs testi negatif, cmv IgM negatif, EBV VCA IgM negatif, haptoglobin 343 mg/dL(30-200), G6PD normal, periferik yayma bulguları hafif demir eksikliği anemisi ile uyumlu(hemoliz bulgusu izlenmedi), ferritin 123 micg/L(7-140), Parvovirüs B19 IgM 13,34 (>1,1 index pozitif) olarak saptandı. Hastanın destek demir tedavisi ile anemisi tedrici olarak düzeldi, hemoglobin değeri 9,6 gr/dL ye yükseldi, şikayetleri geriledi. Akut faz reaktanları normale döndü. Fizik muayene bulguları yaklaşık 1 ay içinde tamamen normale döndü.

Sonuç olarak; altta yatan hastalığı olmayan çocukların da ek ateş, döküntü gibi bir semptomu olmaksızın aralıklı, şiddetli olmayan karın ağrısı gibi müphem şikayetlerle başvurduğunda da anemi saptanması durumunda, eritroid öncülleri etkileyen Parvovirüs B19 enfeksiyonu da diğer birçok inflamatuar durumlarla birlikte akla gelmelidir.

Anahtar kelimeler: Parvovirus B19, pediatrik, aplastik anemi

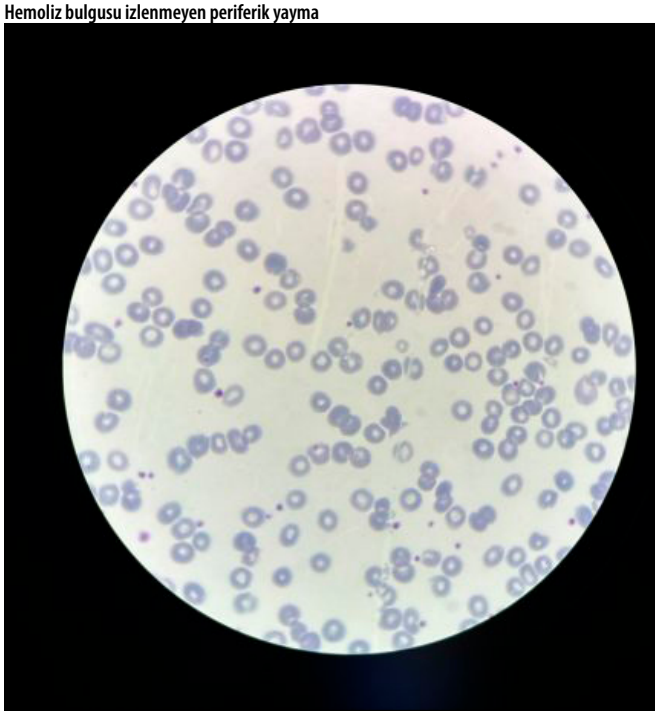
Kaynaklar

1-Sim JY, Chang LY, Chen JM ve ark. Human Parvovirus B19 infection in patients with or without underlying disease. Journal of Microbiology, Immunology and Infection. 2019. 52, 534-541

2-Yetgin S, Aytaç Elmas S. Parvovirus B19 and hemtologic disorders. Turk J Hematol. 2010, 27; 224-33

3-Barash J, Dushnitzky D, Sithoeger D ve ark. Human Parvovirus B19 infection in children: Uncommon clinical presentations. IMAJ, 2002, 4;763-765

Hemoliz bulgusu izlenmeyen periferik yayma



Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

P-69 Referans Numarası: 244

MULTİPLE MİYELOMA'DA EKSTRAMEDÜLLER TUTULUM: OLGU SUNUMU

Lidya Aden Çağlar[1], Beyzanur Durak[1], Melis Ayça Burniku Berber[1], Hatice Zeynep Ceylan[1], Farabi Fettahoğlu[2], Burcu Aslandere Darıcı[1], Yasemin Çınar[2], Figen Atalay[2], Elif Birtaş Ateşoğlu[2]

[1]Yeditepe Üniversitesi Hastanesi İç Hastalıkları Bölümü
[2]Yeditepe Üniversitesi Hastanesi Hematoloji Bölümü

Giriş: Multipl Myeloma (MM), plazma hücre diskrazisini temsil eden bir hastalıktır ve tüm malignitelerin %1'ini, hematolojik malignitelerin ise %10'unu oluşturur. Hastaların çoğu, plazma hücrelerinin kemik veya diğer organlara infiltrasyonu ya da hafif zincir birikimi sonucu gelişen renal yetersizlik ile belirti gösterir [1]. Daha nadir olarak, plazma hücreleri, aerodigestif trakt, karaciğer, dalak ve lenf nodları gibi ekstramedüller dokulara da infiltre olabilir.

Vaka Raporu: 85 yaşındaki kadın hasta, 3 yıl önce Multiple myelom tanısı almış olup 5 ay VCD (Bortezomib, Siklofosfamid, Deksametazon) protokolü almasının ardından progrese hastalığı sebepli, protokolü Lenalidomid-Deksametazon olarak değiştirilmiş ve bu tedavi 2,5 yıl devam edilmiştir. Bu süreçte, T8 ve 8. kostada litik kemik lezyonları tespit edilmiş ve myeloma metastazı ile uyumlu bulunmuştur.

Mart 2023'te, hastalığın progresyonunu devam etmesi üzerine Daratumumab-VD (Bortezomib-Deksametazon) tedavisine başlanmıştır. Tedaviye başlandıktan sonra hastanın durumu düzenli olarak takip edilmiş ve Eylül 2023'te, IMWG kriterlerine göre çok iyi kısmi yanıt olarak değerlendirilmiştir.

Ekim 2023'te ise hasta, ateş, dispne ve şiddetli yorgunluk şikayetleriyle kliniğimize başvurdu. Enfektif endokardit ön tanısıyla FDG-PET/BT yapıldı ve üç ay önce yapılan FDG-PET/BT'de görülmeyen karaciğerde yaygın multiple nodüler lezyonlar saptandı.karaciğerden alınan tru-cut biyopside alınan biyopside CD-38 pozitif plazmasitoid hücreler izlendi ve bu da lezyonların myeloma metastazı ile uyumlu olduğunu gösterdi. Ne yazık ki, relaps tespit edildikten bir ay sonra hasta yaşamını yitirdi.

Tartışma: Tanı anında veya relaps/refrakter hastalıkta ortaya çıkabilen ekstramedüller multipl myeloma (EMM)'nın insidansı giderek artmaktadır. 2005'te %6.5 iken 2014'te %23.7'ye kadar artış göstermiştir. Anemisi olan, renal yetmezliği olan, M-protein seviyesi ve serum LDH düzeyi yüksek olan hastalardaki insidansın daha yüksek olduğu gösterilmiştir [2].

Relaps/Refrakter MM'da en sık karaciğer tutulumu izlenmekte olup multiple myelom hastalarının otopsi serilerinde %28-40 oranında tespit edilmektedir [3]. Karaciğer tutulumu diffüz veya nodüler olabilmektedir. Tipik bir prezentasyonu olmamakla birlikte ilk başvuru sarılık, karaciğer fonksiyon testi yüksekliği, asit veya nadiren fulminan karaciğer yetmezliği tablosu şeklinde olabilmektedir [4]. EMM olan hastalarda progresyonsuz sağ kalım oranları, EMM-olmayan hastalara göre önemli ölçüde az olarak tespit edilmiştir. (24 vs. 36 ay) [5].

Sonuç: Ekstramedüller multipl myeloma yönetimi zorlu olabilmektedir. Bu durum aynı zamanda eşzamanlı karaciğer yetmezliği yaşayan hastalar için sınırlı tedavi seçeneklerinin mevcut olmasından da kaynaklanmaktadır. Bu nedenle erken tanı ve etkili tedavinin hızlı başlatılması kritik öneme sahiptir.

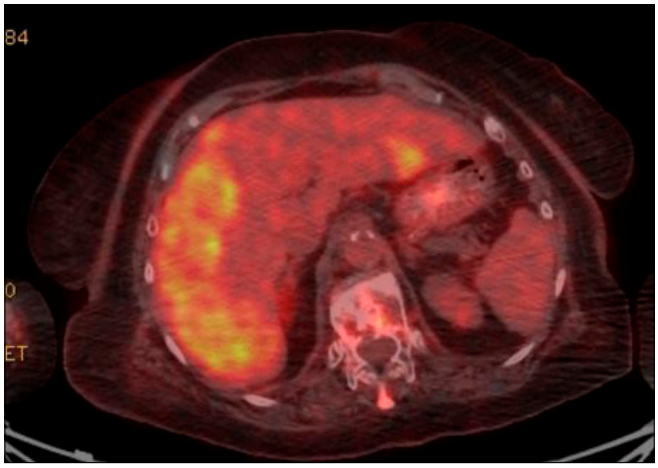
Anahtar kelimeler: multipl myeloma; ekstramedüller plazmasitom; relaps

Kaynaklar

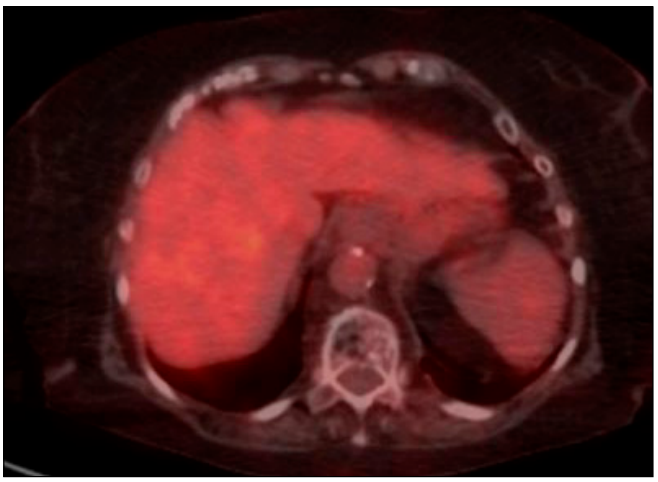
1. Cancer Stat Facts: Myeloma, Seer Cancer. https://seer.cancer.gov/statfacts/html/mulmy.html
2. Gagelmann, N., Eikema, D. J., Iacobelli, S., Koster, L., Nahi, H., Stoppa, A. M.,... & Kröger, N. (2018). Impact of extramedullary disease in patients with newly diagnosed multiple myeloma undergoing autologous stem cell transplantation: a study from the Chronic Malignancies Working Party of the EBMT. Haematologica, 103(5), 890.
3. Usmani, S. Z., Heuck, C., Mitchell, A., Szymonifka, J., Nair, B., Hoering, A.,... & Barlogie, B. (2012). Extramedullary disease portends poor prognosis in multiple myeloma and is over-represented in high-risk disease even in the era of novel agents. haematologica, 97(11), 1761.
4. Perez-Soler, R., Esteban, R., Allende, E., Saloma, C. T., Julia, A., & Guardia, J. (1985). Liver involvement in multiple myeloma. American journal of hematology, 20(1), 25-29.

5. Gao, S., Li, Q., Dong, F., Yang, P., Chen, Y., Wang, J.,... & Jing, H. (2022). Clinical characteristics and survival outcomes of newly diagnosed multiple myeloma patients presenting with extramedullary disease: A retrospective study. Leukemia Research, 115, 106793.

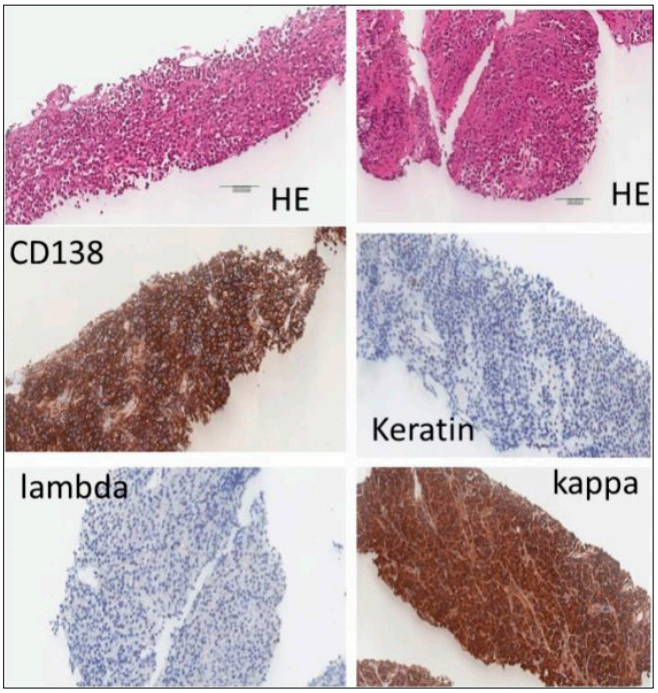
Şekil 1. FDG-PET/CT image conducted in March 2023 shows lytic bone lesions in T8.



Şekil 2. FDG-PET/CT image shows hypermetabolic mass/nodulary liver lesions, especially infiltrating the right lobe.



Şekil 3. FDG-PET/CT conducted in March 2023, which did not reveal any lesions in the liver.



Şekil 4. İmmunohistochemical staining of the biopsy proven from the liver. Hemotoxylen eosin, CD38, kappa, lambda and keratin. The plasma cells stained with CD38 and kappa.

Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-70 Referans Numarası: 246

GÖZ TUTULUMU İLE MANTLE HÜCRELİ LENFOMA TANISI ALAN TAKİBİNDE YİNE GÖZ TUTULUMU İLE NÜKS EDEN OLGUDA İBRUTİNİB CEVABI

Berrak Çağla Şenol Arslan[1], Merve Kakcı[1], Mehmet Ali Özcan[1]

[1]Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı

Mantle hücreli lenfoma (MCL), çoğunlukla ileri yaşlarda görülen ve agresif, tekrarlayan bir klinik seyir izleme eğiliminde olan Hodgkin dışı lenfomanın nadir bir alt tipidir. MCL, lenf düğümlerini ve gastrointestinal sistem veya kan ve kemik iliği gibi ekstranodal bölgeleri tutabilir. Oküler adneksal bölgenin (OAR) lenfomatöz tutulumu genellikle nadirdir; ancak en sık görülen oküler malignitedir. Oküler adneksal lenfoma vakalarının çoğu ekstra nodal marjinal bölge B hücreli lenfomalardır. OAR'nin mantle hücreli lenfoma tutulumu (MCL), diğer lenfomalarla karşılaştırıldığında daha az yaygın bir sunumdur ve anekdot olarak bildirilmiştir. Çalışmalar, OAR tutulumunun kötü prognozla ilişkili olduğunu ileri sürmüştür.(1) Biz de vakamızda nadir görülen oküler tutulumlu mantle hücreli lenfoma tanılı hastamızın tedavi yaklaşımından bahsedeceğiz.

Olgu: 2011 yılında her iki göz altında şişlik fark eden 40 yaş erkek hasta göz hastalıklarına başvurmuş. Yapılan biyopsi ile mantle hücreli lenfoma tanısı alması üzerine hasta tarafımıza yönlendirilmiş. Yapılan konsey kararınca 3 kür R-CHOP, 3 kür R-DHAP sonrası otolog kök hücre nakli planı yapılan hasta 2017 yılına kadar remisyonda izlenmiş. Takiplerinde 2017 yılında relaps refrakter hastalık kabul edilen hasta R-CHOP ve VCD kemoterapileri başlandı. 2017 den sonra düzenli kontrollerini aksatan hasta 2024 yılında sol gözde şişlik saptaması üzerine tarafımıza başvurdu. Alınan biyopsi sonucu mantle hücreli lenfoma ile uyumlu gelmesi üzerine endikasyon dışı onay ile temin edilen ibrutinib başlandı. 4 ay sonra gözle görülür kitle değişimi olan hastanın tarafımızca takip ve tedavilerine devam edilmektedir.

Tartışma: Göz kapağı tutulumu yapan B hücreli lenfomalar genellikle tek taraflıdır ve sıklıkla göz kapağında tümör (%50) ve şişlik (%31) ile birlikte görülür.(2) Bizim hastamızda da tutulumlar tek taraflı semptom vermiştir. Oral bruton kinaz inhibitörü olan ibrutinib, büyük klinik çalışmalarda relaps veya refrakter mantle hücreli lenfoma hastalarında oldukça etkilidir. (3)Göz tutulumu ile nüks eden hastamızda 4 aylık ibrutinib kullanımı sonucu Resim 1 ve 2'de de görüldüğü üzere anlamlı klinik yanıt almış bulunmaktayız.

Anahtar kelimeler: Mantle hücreli lenfoma, ibrutinib

Kaynaklar

1. Iqbal M, Castano YG, Sher T, Kharfan-Dabaja MA. Intraocular involvement of Mantle cell lymphoma: A case report and literature review. Hematol Oncol Stem Cell Ther. 2021 Jun;14(2):147-152. doi: 10.1016/j.hemonc.2019.03.002. Epub 2019 Apr 6. PMID: 30978309.
2. Ndidi Enwereji, Madina Falcone, Katalin Ferenczi,Lymphoma involvement of the eyelid and eye,Clinics in Dermatology, Volume 42, Issue 4,2024,Pages 373-380,ISSN 0738-081X, https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2024.01.009.
3. Tappenden P, Simpson E, Hamilton J, Pollard D, Clowes M, Kaltenthaler E, Meiklejohn D, Morley N. Ibrutinib for Treating Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma: An Evidence Review Group Perspective of a NICE Single Technology Appraisal. Pharmacoeconomics. 2019 Mar;37(3):333-343. doi: 10.1007/s40273-018-0713-7. PMID: 30246228.

4 ay ibrutinib tedavisi sonrası*

2024 yılı ilk başvuru*

Transfüzyon Tıbbı / Aferez / Hücre İşlenmesi

P-71 Referans Numarası: 248

CİDDİ SEYİRLİ TRANSFÜZYON REAKSİYONU OLGU SUNUMU; TRANSFÜZYON İLE İLİŞKİLİ DOLAŞIM YÜKLENMESİ

Merih Reis Aras[1], Jale Yıldız[1], Merih Kızıl Çakar[1], Hacer Berna Afacan Öztürk[1], Elife Gökçe[2], Murat Can[3], Ayşe Erkal[3], Fatma Nur Bodur Atilla[3], Ahmet Kürşad Güneş[1]

[1]Ankara Etlik Şehir Hastanesi Hematoloji Kliniği
[2]Ankara Etlik Şehir Hastanesi Hemovijilans Birimi
[3]Ankara Etlik Şehir Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği

Giriş: Kan ve kan ürünleri transfüzyonu, yaşam kurtaran bir tedavi yöntemidir (1). Transfüzyona bağlı oluşan her türlü yan etki "transfüzyon reaksiyonu" olarak adlandırılmaktadır. Transfüzyonuna bağlı gelişen yan etkilerin sıklığı %1-6 arasında değişmektedir (2).

Olgu: Halsizlik şikayeti ile Hematoloji Polikliniğine başvuran 72 yaşında kadın hastanın hipertansiyon, koroner arter hastalığı, kronik böbrek hastalığı, kronik obstrükstif akciğer hastalığı, kalp yetmezliği tanıları olduğu öğrenildi. Tam kan sayımında hemoglobin değeri 7.8 g/dl saptandı. Kardiyovasküler hastalığa eşlik eden efor dispnesi olması nedeniyle 1 ünite eritrosit süspansiyonu transfüzyonu planlandı. Gündüz tedavi ünitesinde transfüzyon işlemi tamamlandıktan hemen sonrasında hastada huzursuzluk, nefes darlığı, solunum sayısında artış, solukluk görülmesi üzerine acil servise yönlendirildi. Fizik muayenesinde bilateral raller ve iki taraflı pretibial ödem mevcuttu. Kardiyoloji önerileri alınarak diüretik tedavisi düzenlenen hastanın Hematoloji Servisi'ne yatışı yapıldı. Acil servisten gönderilen NT-Pro BNP düzeyi 8515 saptandı. Servis takibinde Göğüs Hastalıkları değerlendirmesinde akciğer ödemi düşünüldü. Mevcut bulgularla TACO (transfüzyon ile ilişkili dolaşım yüklenmesi) düşünülerek hastanın tedavisi düzenlendi. Transfüzyon reaksiyonu Hemovijilans Birimi'ne bildirildi. Fizik muayenede ve akciğer grafisinde (Resim-1) yüklenme bulguları olan hastaya furosemid infüzyon başlandı. Nazal oksijen ile destek verildi. Günlük değerlendirmesine göre diüretik dozu ayarlandı. Nazal oksijen ve diüretik ihtiyacı azalan, kontrol Pro BNP düzeyi 5000 saptanan, akciğer grafisinde (Resim-2) yüklenme bulguları gerileyen hastanın vital bulgularının stabil seyretmesi üzerine taburcu edildi. Hastanın anemi etyolojisine yönelik tetkikleri Hematoloji Polikliniği'nde devam etmektedir

Sonuç: Transfüzyon reaksiyonları mortalite ve morbiditeye neden olabilmektedir. Transfüzyon ilişkili ölüm nedenlerinde ilk üçü sırasıyla transfüzyona ile ilişkili dolaşım yüklenmesi (TACO), transfüzyon ilişkili akut akciğer hasarı (TRALI) ve hemolitik transfüzyon reaksiyonudur (1). Transfüzyon ile ilişkili dolaşım yüklenmesi (TACO), transfüzyon sonrası ilk 6 saatte dolaşım

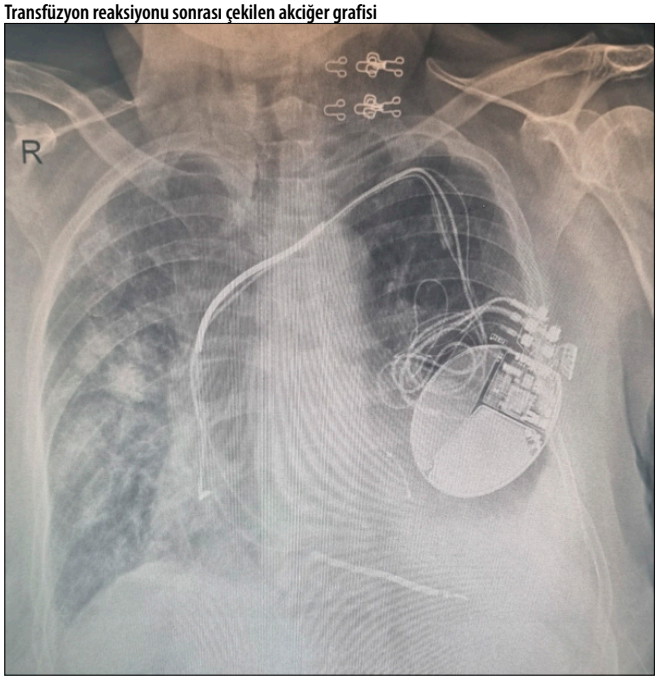
yüklenmesine bağlı pulmoner ödem bulguları ile ortaya çıkabilir. Akut respiratuar distress, pulmoner ödemin radyolojik olarak gösterilmesi, artmış santral venöz basınç, sol kalp yetmezliği bulguları, artmış Pro BNP ve pozitif sıvı dengesi bulgularınnın ≥3 tanesi bulunmalıdır (4). Transfüzyon reaksiyonlarının erken farkedilmesi ve doğru yönetilmesi hayat kurtarıcıdır (3).

Anahtar kelimeler: Transfüzyon reaksiyonu, dolaşım yüklenmesi

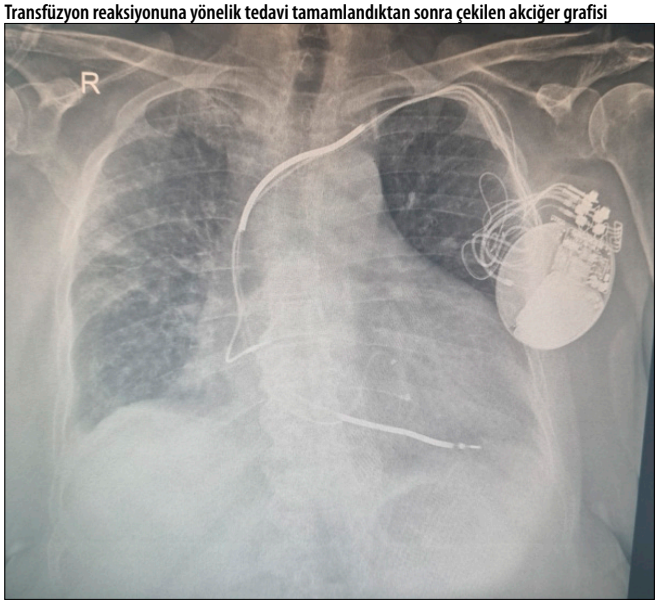
Kaynaklar

1. Pektaş, Gökhan, and Deniz Çetin. "Transfüzyon İlişkili İstenmeyen Reaksiyonların 7 Yıllık Retrospektif Analizi: Tek Merkez Deneyimi." Abant Medical Journal 10.1 (2021): 47-54.
2. Karadoğan, İhsan. "Talasemide Transfüzyona Bağlı Gelişen İmmünohematolojik Sorunlar ve Çözümleri." Turkiye Klinikleri Hematology-Special Topics 3.1 (2010): 58-69.
3. Vural, Ece, and Orhan Kemal YÜCEL. "Talasemide Kan Transfüzyonu, Kan Bankacılığı Sorunları ve Çözümü." Turkiye Klinikleri Hematology-Special Topics 15.4 (2022): 51-56.
4. Roubinian, Nareg. "TACO and TRALI: biology, risk factors, and prevention strategies." Hematology 2014, the American Society of Hematology Education Program Book 2018.1 (2018): 585-594.

Transfüzyon reaksiyonu sonrası çekilen akciğer grafisi



Transfüzyon reaksiyonuna yönelik tedavi tamamlandıktan sonra çekilen akciğer grafisi



Erişkin Akut Lösemiler

P-72 Referans Numarası: 253

BİLATERAL MASİF PULMONER EMBOLİ İLE PREZENTE OLAN AKUT PROMYELOSİTİK LÖSEMİ; VAKA SUNUMU

Beytullah Altınkaynak[1], Hüseyin Çiftlik[2]

[1]Kocaeli Şehir Hastanesi, Hematoloji
[2]Kocaeli Şehir Hastanesi, İç Hastalıkları

Akut promyelositik lösemi tüm AML hastalarının % 5-20' sini oluşturan nadir bir alt gruptur. Patofizyolojik, klinik ve terapötik özellikleri diğer AML tiplerinden farklılık gösterir. Koagülopati ile başvurabileceği gibi tromboz kliniği ile de başvurabilir. Bizde bilateral masif pulmoner emboli ile prezente olan akut promyelositik lösemi vakamızı sunmak istedik.

Bilateral masif pulmoner emboli ile gögüs hastalıkları tarafından hospitalize edilen, bilinen diyabet ve hipertansiyonu olan 61 yaşındaki kadın hasta hasta tarafımıza pansitopeni nedenli danışıldı. Wbc: 1300 u/L nötrofil: 790 u/L, hemoglobin: 11.2 g/dl, plt 87 bin olarak saptandı. Periferik yaymasında blast görülmesi üzerine kemik iliği aspirasyon biyopsi yapıldı. Flow sitometri AML M3 uyumlu ve t(15;17) pozitif olarak sonuçlandı. Koagülasyonunda INR ve fibrinojen normal idi. Hastamızın düşük riskli olması nedenli ATO (arsenik trioksit) için endikasyon dışı başvurusu yapılarak ATRA+ATO başlandı. Takibinde lokosit arttığında lökoztazdan çekinildiğinden hidroksiüre kullanıldı. ATRA sendromu gelişti. İlaçlara ara verilerek deksametazon başlandı.Takibinde ATO ve ATRA tekrar başlandı. 28. günde kemik iliği bx yapıldı. Remisyonda olduğu görüldü, T(15;17) negatifleşti. Takibinde ATO kesildi. Hastamızın konsolidasyon tedavisi ATO temin edilemediğinden sırasıyla Idarubisin+ATRA, Mitoksantron +ATRA ve Idarubisin+ATRA olarak verildi.

Akut promyelositik lösemi DIC ile prezente olabileceği gibi tromboz ile de prezente olabilir. Hastamızın tanıda düşük riskli olması nedenli ATO+ ATRA ile indüksiyon tedavisi verilmiştir. Hasta şuan tarafımızca takiplidir ve tanıda düşük riskli olması nedenli idame tedavide ATRA almaktadır.

Anahtar kelimeler: Akut promyelositik lösemi, arsenik trioksit

Kaynaklar

1) Yamamoto JF, Goodman MT. Amerika Birleşik Devletleri'nde lösemi insidansının alt tip ve demografik özelliklere göre 1997-2002 yılları arasındaki örüntüleri. Kanser Nedenleri Kontrolü 2008; 19:379.
2) Dores GM, Devesa SS, Curtis RE, ve diğerleri. Amerika Birleşik Devletleri'nde 2001-2007 yılları arasında çocuklarda ve yetişkinlerde akut lösemi insidansı ve hasta sağ kalımı. Blood 2012; 119:34.

Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-73 Referans Numarası: 254

UZUN SÜRELİ NÖTROPENİK BİR HASTADA DİFFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMA SONRASI GELİŞEN PLAZMABLASTİK LENFOMA: VAKA SUNUMU

Lidya Aden Çağlar[1], Melis Ayça Burniku Berber[1], Beyzanur Durak[1], Burcu Aslandere Darıcı[1], Hatice Zeynep Ceylan[1], Farabi Fettahoğlu[2], Yasemin Çınar[2], Elif Birtaş Ateşoğlu[2], Figen Atalay[2]

[1]Yeditepe Üniversitesi Hastanesi İç Hastalıkları Bölümü
[2]Yeditepe Üniversitesi Hastanesi Hematoloji Bölümü

Giriş: Plazmablastik lenfoma (PBL), nadir görülen, agresif bir non-Hodkgin Lenfoma(NHL) alt tipidir.Çoğunlukla, immünyetmezlik ile ilişkili olup, başlıca HIV pozitif hastalarda görülmektedir. Büyük immünoblastik hücrelerin plazma hücre immünfenotipinde diffüz prolifere olmasıyla karakterizedir. Nadir olarak görülmesi ve diğer lenfomaların üstüne eklenmesi sebebiyle tanı ve tedavide zorluklara yol açmaktadır [1].Biz bu vaka bildirimi raporunda diffuz büyük b hücreli lenfoma sebebiyle uygulanan kemoterapi sonrasında 6 yıl süreyle nötropenik seyreden HIV-negatif hastada plazmablastik lenfoma gelişimini ve tedavisini paylaşmayı amaçladık.

Vaka: 73 yaşında erkek hasta, sırt ağrısı ile hematoloji kliniğine başvurmuştur. 9 yıl önce kolon perforasyonu sebebiyle yapılan patolojik incelemesi Diffuz Büyük B Hücreli Lenfoma (DBBHL) tanısı konmuştu. ANN-Arbor Evre IVB teşhisi ile toplam 6 kür R-CHOP (rituksimab-siklofosfamid-doksorubusin-vinkristin-prednizolon) tedavisi ile tam remisyon elde edilmiş ve sonrasında tedavisiz takip edilmiştir. Takipleri sırasında hastanın

nötrofil sayısı <1000/mm3 olduğu için kemik iliği biyopsisi alınmış myeloid seride dismorfizm, konvansiyonel sitogenetik değerlendirmede ve viral enfeksiyon açısından yapılan tetkiklerinde nötropenisini açıklayacak bulgu saptanmamıştır.5 yıl sonra tonsiller bölgede gelişen lezyondan alınan biyopsi DBBHL ile uyumlu olarak saptandı.Evrelendirme amacıyla çekilen FDG-PET/BT değerlendirmesinde splenik tutulum görülmüş ve Ann-Arbor Evre IVB hastalık olarak değerlendirilmiştir.Hastaya 2 kür R-ICE (rituximab-ifosfamid-carboplatin-etoposid) kemoterapisi ile birlikte santral sinir sistemi profilaksisi amacıyla intratekal metotreksat tedavisi uygulanmıştır. Tedavi sonucunda yapılan FDG-PET/BT değerlendirmesi tam yanıt ile uyumlu olarak raporlanmıştır. Sonrasında, kök hücre mobilizasyonu yapılamadığı için, otolog kemik iliği nakli yapılamamıştır.3 yıl boyunca takiplerinde lenfoma nüksü lehine bulgu saptanmamasının ve bu süre içerisinde her zaman nötrofil sayısı 1000/mm3 altında seyretmiştir.Mayıs 2023'te göğüs ve sırt ağrısı sebebiyle hematoloji kliniğine yaptığı başvuruda çekilen Toraks BT'de, kemik yapılarda, vertebra korpusunda yumuşak doku dansitesinin eşlik ettiği litik formda alanlar saptanmıştır. Alınan trucut biyopside,CD38 zayıf+, CD138+, CD45-, CD20-, CD3-, CD10-, CD30- ve Kappa/Lambda oranı yaklaşık 5/1 saptanmıştır.Plazma hücreli neoplazi, kappa monoklonal olarak değerlendirilmiştir. Alınan kemik iliği biyopsisinde ise,CD20- PAX5- CD79a+ CD38+ CD138+ MUM1+ iri immünoblastik/plazmablastik morfolojide hücreler izlenmiştir.Plasmablastik lenfoma ile uyumlu olarak değerlendirilmiştir.FDG-PET/BT değerlendirmesinde, iskelet sisteminde paramedüller yumuşak doku komponenti yaygın litik lezyonlar ve sağ tonsiller, sol servikal ve bilateral supraklavikular alanlarda hipermetabolik lenf nodları izlenmiştir. Ann-Arbor evre IV plasmablastik lenfoma tanısı ile V-DA-EPOCH (bortezomib-doz ayarlanmış-etoposid, prednizon, vinkristin, siklofosfamid, doksorubisin, rituksimab) tedavisini 6 kür almasının ardından tam yanıt elde edilmiş,otolog nakil için kök hücre mobilizasyonu yeniden denendmiş ancak başarılı olmamıştır.Tam remisyonu sürmekte olan hastanın takibi devam etmektedir.

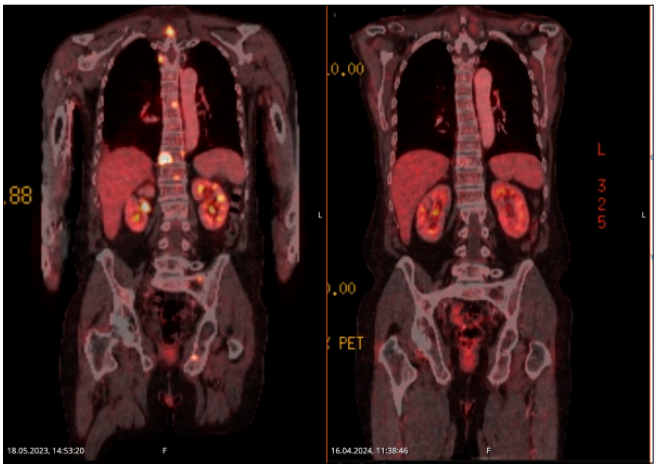
Tartışma: PBL, NHL'ların %3'ten az bir kısmını oluşturmaktadır[2].Literatür araştırmalarına göre, PBL hastalarının %69'u HIV-pozitif iken %31'i negatiftir. Bu grubu da solid organ transplantı olan veya steroid tedavisi almakta olan immünsüprese hastalar oluşturmaktadır[3].Çalışmalara göre, HIV-negatif hastalarda, mediyan görülme yaşı 58'dir.PBL'nin, HIV-negatif, immünsüprese hastalarda sıklığı giderek artmaktadır[4].PBL gastrointestinal sistem, omentum, akciğer, nazal-paranazal bölge, testis, kemik, yumuşak doku, kemik iliği, cilt ve santral sinir sistemi tutulumu gibi birçok yerde tutulum yapabilmektedir[5].Çalışmalara göre, agresif seyir gösteren hastalığın genel sağkalımı 15 aydır [6].PARMA çalışmasına göre, yüksek doz kemoterapi ile otolog kemik iliği nakli relaps olmuş HIV-negatif NHL'da standart tedavi haline gelmiştir [7].Aynı zamanda, yüksek doz kemoterapi ile kombine edilen bortezomib veya lenalidomid, plazmablastik lenfoma (PBL) için umut vadeden bir birinci basamak tedavi seçeneği olabilir. İkinci basamak tedavide, immün kontrol noktası inhibitörleri, CAR-T hücre tedavisi ve yeni hedefe yönelik ajanlar gibi yenilikçi tedaviler, PBL hastalarının sağkalımını daha da artırma potansiyeline sahiptir[8].

Sonuç: Plazmablastik lenfoma, özellikle HIV pozitif hastalarda olmak üzere, immün sistemi baskılanmış bireyleri etkileyen son derece agresif ve nadir bir lenfomadır.Diğer lenfomalar ve plazma hücre neoplazmlarıyla örtüşen özellikleri nedeniyle önemli tanısal zorluklar sunar.Konvansiyonel tedavilere karşı kötü bir prognoz sergilemesine rağmen,yenilikçi tedavi yaklaşımları daha iyi sonuçlar için umut vaat etmektedir.

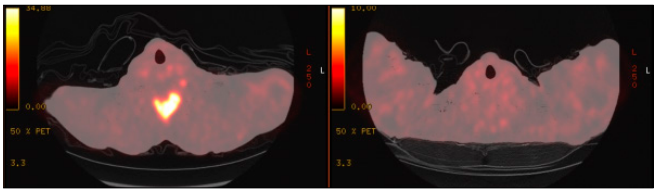
Anahtar kelimeler: plazmoblastik lenfoma; diffüz büyük b hücreli lenfoma; nötropeni

Kaynaklar

1. Genomic characterization of HIV-associated plasmablastic lymphoma identifies pervasive mutations in the JAK-STAT pathway. Liu Z, Filip I, Gomez K, Engelbrecht D, Meer S, Lalloo PN, Patel P, Perner Y, Zhao J, Wang J, Pasqualucci L, Rabadan R, Willem P
2. Campo E, Swerdlow SH, Harris NL, Pileri S, Stein H, Jaffe ES. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. Blood 2011;117: 5019-32
3. J. J. Castillo, E. S.Winer, D. Stachurski et al., "Clinical and pathological differences between human immunodeficiency viruspositive and human immunodeficiency virus-negative patients with plasmablastic lymphoma," Leukemia and Lymphoma, vol. 51, no. 11, pp. 2047–2053, 2010.
4. J. J. Liu, L. Zhang, E. Ayala et al., "Human immunodeficiency virus (HIV)-negative plasmablastic lymphoma: a single institutional experience and literature review," Leukemia Research, vol. 35, no. 12, pp. 1571–1577, 2011.
5. Y. Lin, G. D. Rodrigues, J. F. Turner, and M. A. Vasef, "Plasmablastic lymphoma of the lung: report of a unique case and review of the literature," Archives of Pathology and Laboratory Medicine, vol. 125, no. 2, pp. 282–285, 2001.
6. J. Castillo, L. Pantanowitz, and B. J. Dezube, "HIV-associated plasmablastic lymphoma: lessons learned from 112 published cases," American Journal of Hematology, vol. 83, no. 10, pp. 804– 809, 2008.
7. Philip, T., Guglielmi, C., Hagenbeek, A., Somers, R., Van Der Lelie, H., Bron, D.,... & Chauvin, F. (1995). Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma. New England Journal of Medicine, 333(23), 1540-1545.
8. Peng, H., & Yang, H. (2023). [Newest Advances in Diagnosis and Treatment of Plasmablastic Lymphoma --Review].. Zhongguo shi yan xue ye xue za zhi, 31 5, 1594-1598. https://doi.org/10.19746/j.cnki.issn.1009-2137.2023.05.055.



Resim 1. FDG-PET/BT koronal kesit. Solda Mayıs 2023'te Plazmoblastik Lenfoma tanısı aldığında çekilen görüntüsünde iskelet sisteminde yaygın, metabolik, litik lezyonlar izlenmekte iken sağda, 6 kür V-DA-EPOCH (bortezomib-doz ayarlanmış, etoposid, prednizon, vinkristin, siklofosfamid, doksorubisin, rituksimab) sonrası tam yanıtlı görüntüsü mevcuttur.



Resim 2. FDG-PET/BT aksiyel kesit. Solda Mayıs 2023 PBL tanısı anında çekilen görüntüde, sağ tonsiller bölgede izlenen hipermetabolik lezyon. Sağdaki ise tedavi sonrası tam yanıt alınmış görüntüsü.

Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar

P-74 Referans Numarası: 259

VANKOMİSİN'İ BÖBREK KORUYUCU DOZDA VERMEK GERÇEKTEN BÖBREK KORUYUCU MUDUR?: KLL TANILI İKİ HASTALIK VAKA SERİSİ

Cem Selim[1], Mustafa Zahid Kaya[2], Rafiye Çiftçiler[1]

[1]Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Erişkin Hematoloji Bilim Dalı
[2]Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hatalıkları Ana Bilim Dalı

Giriş: Kronik lenfositik lösemi (KLL), kemik iliği, periferik kan ve lenfoid dokularda belirli bir immünofenotipteki monoklonal B lenfositlerinin birikmesiyle karakterize kronik bir lösemidir. İlerleyen lenfositoz, lenfadenopati, splenomegali ve sitopenilerle birlikte olabilen bir malignitedir (1). Hastaların akrabalarındaki bireylerde KLL gelişimi, nispeten normal popülasyona göre 3-8 kat daha fazladır. Patogenezde, apoptozis mekanizmasındaki sorun nedeniyle CD5+ inaktif B hücrelerinde ilerleyici bir artış vardır (2). KLL hastaları yeterli işlevsel immünoglobulin üretmediklerinden, enfeksiyonlara duyarlılıkları önemli ölçüde artmıştır (3). KLL hastalarının enfeksiyöz vakalarında yaygın olarak kullanılan ilaçlardan biri de vankomisin grubu antibiyotiklerdir. Vankomisin, amfoterik glikopeptit yapısına sahip bir antimikrobiyaldir ve birçok gram pozitif organizmaya karşı bakterisidal etkiye sahiptir. Vankomisin, hemen hemen tüm stafilokokların duyarlı olduğu bir ilaçtır ve belirli bir endikasyonu olan hastalarda direnç oluşma olasılığını en aza indirmek için kullanılır. (4). Amerika Hastalıkları Derneği, Bulaşıcı Hastalıklar Eczacıları Derneği ve aşağıdaki standartlar karşılanmalıdır: glomerüler filtrasyon hızındaki bozulma için başka makul bir açıklama olmamalı, serum kreatinininde en az iki veya üç ardışık 0,5

mg/dl yükselme veya başlangıç seviyesinden en az %50 artış (hangisi daha büyükse); artış vankomisin tedavisinden birkaç gün sonra belgelenmelidir (5). Tüm bu bilinen risk faktörlerinin dışında, vankomisin toksisitesi yaşadığımız iki hastayı paylaşmayı ve meslektaşlarımızın dikkatini vankomisin kullanan her hastada böbrek toksisitesine çekmeyi amaçladık.

Vaka 1: Eşlik eden hastalığı ve düzenli ilaç kullanımı olmayan 70 yaşında erkek hasta KLL tanısıyla kliniğimizde takip edilmektedir. Hastanın ailesinde malignite tanısı yoktur ve 20 paket yıl sigara içme öyküsü vardır. Hasta 1 yıldır tedavisiz takip altında iken, kontrol muayenesinde splenomegali ve 7 cm'den büyük lenf nodları tespit edilmesi üzerine kliniğimizde hastaya Rituximab bendamustin tedavi protokolü planlanmıştır. Hasta tedavi altında değilken, sol dizde ani başlayan ağrı, şişlik ve sıcaklık artışı nedeniyle servisimizde takip edilmiştir. Nötropenik hastaya GFR doz ayarlamasına uygun olarak piperasilin tazobaktam ve vankomisin ampirik olarak, nötropenik hastaya ise enfeksiyon odağı olabilecek noktalardan kültür alınarak görüntüleme yapılmıştır. Takipten itibaren kreatinin düzeyi normal seyreden hastanın kreatinin düzeyi, tedavinin devamı süresince hızla ilerledi (tablo 1). Klinik değerlendirme sonucunda, başka bir ilaç kullanmayan hastanın antibiyotik tedavisine bağlı kreatinin ilerlemesi olduğu düşünüldü. Hasta Enfeksiyon Hastalıkları kliniği ile birlikte değerlendirildi ve vankomisin tedavisinin kesilerek yerinde linezolid tedavisine başlanmasına karar verildi. Tedavi revizyonundan sonra hastanın kreatinin değerleri hızla iyileşme eğilimi gösterdi ve bazal kreatinin değerine ulaştı.

Vaka 2: KLL tanılı hastaya anemi ve trombositopeni olması nedeniyle rituksimab bendamustin tedavi protokolü planlandı. Hasta 4. tedavi siklusundan sonra yüksek ateş nedeniyle acil serviste değerlendirildi. Muayenelerinde nötropeni gözlenen hasta nötropenik ateş olarak değerlendirilerek kliniğimizde takibe alındı. Hasta enfeksiyon hastalıkları kliniği ile birlikte değerlendirildi, enfeksiyon odağı olabilecek bölgelerden kültürler alındı ve hastaya hemen ampirik piperasilin tazobaktam ve vankomisin tedavisi başlandı. Daha önce böbrek fonksiyon testleri normal olan ve bilinen herhangi bir komorbiditesi olmayan hastanın kreatinin değerleri takip süresince hızla yükseldi (Tablo 1). Hastanın vankomisin tedavisi enfeksiyon hastalıkları kliniği ile işbirliği yapılarak planlandığı şekilde kesildi. Takip süresince hastanın kreatinin değerlerinin hızla bazal kreatinin değerlerine döndüğü görüldü.

Tartışma: KLL, immün yetmezliğe neden olduğu bilinen bir hastalıktır (1,2). Tedavi gerektiren KLL tanısı almış hastalarda, hem tedaviyle ilişkili hem de hastalık kaynaklı immün yetmezlik nedeniyle enfeksiyon insidansı artar (2,3). Bu tür hastalarda, tespit edilen enfeksiyonun odağına bağlı olarak vankomisin tedavisi sıklıkla kullanılır. Vankomisinle ilişkili renal toksisite için bilinen bir risk faktörü olmamasına rağmen, hastalığın tedavisi için alınan tedaviler ve enfeksiyon varlığı gibi izlenmesi zor parametreler nedeniyle hastalarda renal toksisite riski artar. Bu tür hastalarda vankomisin tedavisi renal koruma dozuna uygun olarak verilse bile, bu hastalarda akut böbrek yetmezliği gelişebileceği akılda tutulmalı ve hastalar bu konuda düzenli olarak izlenmelidir.

Anahtar kelimeler: Leukemia, Chronic Lymphocytic, B-Cell, Vancomycin

Kaynaklar

1. Patel, K, Pagel, J. M. Review of venetoclax in CLL, AML and multiple myeloma. Journal of personalized medicine, 2021, 11.6: 463.
2. Murakami, K., Okada, K., Ikawa, Y., et al. (1994). Bovine leukemia virus induces CD5-B cell lymphoma in sheep despite temporarily increasing CD5+ B cells in asymptomatic stage. Virology, 1994; 202, 1, 458-465.
3. Vera, J., Savoldo, B., Vigouroux, S., Biagi, E., Pule, M., Rossig, C.,... & Dotti, G. (2006). T lymphocytes redirected against the κ light chain of human immunoglobulin efficiently kill mature B lymphocyte-derived malignant cells. Blood, 108(12), 3890-3897.
4. ĐUKANOVIĆ, Stefana, et al. Combined effect of vankomycin and emodin on Staphylococcus aureus MSSA and MRSA isolates. In: FEMS Online Conference on Microbiology 2020, Belgrade, 28-31 October 2020. Federation of European Microbiological Societies (FEMS), 2020. p. 347.
5. Rybak, M., Lomaestro, B., Rotschafer, J. Cet al. Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: a consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. American Journal of Health-System Pharmacy, 2009, 66.1: 82-98.

Tablo 1. Hastaların vankomisin tedavisi sırasında ve sonrasında kreatinin değerleri

VAKA-1	VAKA-1	VAKA-2	VAKA-2
TARİH	KREATİNİN (mg/dL)	TARİH	KREATİNİN (mg/dL)
01.05.2024	0,82	07.05.2024	1,79
02.05.2024	0,74	08.05.2024	1,87
03.05.2024	1,00	09.05.2024	2,04
04.05.2024	1,94	10.05.2024	2,18
05.05.2024	1,80	11.05.2024	2,47
06.05.2024	1,45	12.05.2024	2,09
07.05.2024	1,37	13.05.2024	1,77
08.05.2024	1,38	14.05.2024	1,65

Erişkin Akut Lösemiler

P-75 Referans Numarası: 265

ERİŞKİN AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİDE YENİ NESİL DİZLEME VE MULTİPARMETRİK AKIM SİTOMETRİ VERİLERİ

Atakan Turgutkaya[1], Dilara Akın[2], Ayşe Hilal Eroğlu Küçükdiler[1], Füruzan Kaçar Döğer[2], İbrahim Halil Erdoğdu[2], Ali Zahit Bolaman[1], İrfan Yavaşoğlu[1]

[1]Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Hematoloji Kliniği
[2]Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Patoloji Kliniği

Giriş: Akut lenfoblastik lösemi (ALL), kemik iliğinde ve/veya ekstramedüller bölgelerde lenfoid progenitör hücrelerin farklılaşması, çoğalması ve birikmesiyle karakterize hematolojik bir malignitedir. Hastada ALL tanısının ve alt tipinin (B-ALL veya T-ALL) belirlenmesinde morfoloji, immünohistokimya ve akım sitometri (FCM) yöntemleri önemlidir.

Son zamanlarda, yeni nesil dizileme (NGS) gibi moleküler çalışmaların kullanılması, ALL'de anormal yolak aktivasyonuna ve hücrenin hayatta kalmasına yol açabilecek çeşitli somatik mutasyonların gün yüzüne çıkmasına yardımcı olmuştur. ALL blastlarının yüzey belirteçleri, merkezi sinir sistemi (CNS) tutulumu ve somatik mutasyonlar arasında bir ilişki olabilir. Burada erişkin ALL hastalarında NGS ve FCM bulgularımızı tek merkezli bir çalışma olarak sunmayı amaçladık.

Yöntem: Tanımlayıcı olarak tasarlanan çalışma, Aydın Adnan Menderes Üniversitesi/Türkiye'de 2018-2024 yılları arasında tanısı konulan 18 ALL hastasını (T- ve B-ALL) içermektedir. ALL tanısında 5. Dünya Sağlık Örgütü Lenfoid Neoplaziler Sınıflaması (2022) kullanıldı. Beyin omurilik sıvısı, CNS tutulumu açısından lenfoblastların varlığı açısından incelendi. Lökosit varlığına bakılmaksızın herhangi bir blast varlığı gözlendiyse, CNS tutulumunun var olduğu kabul edildi. Yalnızca kemik iliği materyalleri üzerinde FCM ve NGS incelemeleri yapıdı. FCM için Hematoloji Bilim Dalı tarafından Beckman Coulter Navious 3L10C (10 renkli, 3 lazer) cihazı kullanıldı. Tüm materyaller 24-48 saat içerisinde işleme alındı. CD34 ve Tdt için pozitiflik sınırı %10, diğer parametreler için %20 kabul edildi. Kemik iliği aspirasyon örnekleri, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı Moleküler Patoloji laboratuvarında NGS incelemesine tabi tutuldu. Kemik iliği aspirasyon materyalinde NGS yöntemini gerçekleştirmek için, Qiaseq hedefli panel olarak tek primer uzatma teknolojisine sahip amplikon bazlı bir panel kullanıldı. Belirsiz öneme sahip mutasyonlar değerlendirmenin dışında bırakıldı. Yaş, cinsiyet, ALL alt tipi, CNS tutulumu, FCM verileri ve mutasyon durumunun yanı sıra NGS sistemi panelindeki 141 genin analiz sonuçları da kaydedildi (Tablo 1).

Bulgular: Çalışmamızda ortanca yaş 39,67 (23-87) idi. Hastaların 14'ü (%77,8) erkek, 4'ü (%22,2) kadındı. Hastaların dokuzunda (%50) B-ALL, yedisinde (%38,9) T-ALL ve ikisinde (%11,1) bi-fenotipik (miyeloid/B veya miyeloid/T) akut lösemi vardı. Morfolojik incelemeye göre 10 hastada (%55,6) CNS tutulumu görülürken, 8 hastada (%44,4) CNS tutulumu yoktu. Somatik mutasyonlar açısından ise hastaların 16'sında (%88,9) patojenik mutasyon gözlemlerken, iki olguda (%11,1) herhangi bir patojenik mutasyon tespit edilmedi. En sık görülen mutasyon exon 7'de yer alan BLM mutasyonuydu. Dört (%22,2) hastada izole BLM mutasyonu saptandı, bununla birlikte on hastada (%30,8) başka mutasyonlarla beraber tespit edildi. Tespit edilen tüm mutasyonları Tablo 2'de listelenmiştir.

BOS tutulumu olan on hastanın beşi (%50) sırasıyla T-ALL ve B-ALL idi. BOS tutulumu olan hastalarda en sık görülen mutasyon BLM idi (7/10, %70) ve hastaların 4'ü (%40) izole BLM mutasyonu taşıyordu.

FCM bulguları olarak yalnızca bir hastanın CD10 testinin negatif olduğunu, bu hastanın hayatta olduğunu ve CNS tutulumunun eşil ettiğini tespit ettik. Ayrıca hastalarımızın %25'inde CD13, %8,3'ünde CD14, %54,5'inde CD15, %23,1'inde CD33 pozitif saptandı. Tdt ve CD34 açısından, %88,2 oranında TdT, %85,7 oranında CD34 pozitifliği tespit edildi.

Sonuç: ALL tanısı alan hastalarımızda FCM'de sıklıkla hangi parametrelerin daha sık pozitif çıktığını ve hangi somatik mutasyonların daha sık eşlik ettiğini belirlemek amacıyla bu çalışma gerçekleştirilmiştir. Çalışmamızda hastalarımızın genelinde ve CNS tutulumu olan hastalarda en sık görülen mutasyonun BLM mutasyonu olduğu tespit edilmiştir. Akım sitometri bulguları, somatik mutasyonlar ve CNS tutulumu arasındaki ilişkinin incelenmesi için daha geniş çaplı çalışmaların yapılması gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: akım sitometri, yeni nesil dizileme, akut lenfoblastik lösemi

NGS ile çalışılan somatik mutasyonlar (DHS-003Z-12)

ABL1	CBLB	ETNK1	IL7R	MSH2	PMS2	SRP72	ZRSR2
ADA	CBLC	ETV6	JAK1	MSH6	PRAMEF2	SRSF2	
ANKRD26	CDKN2A	EZH2	JAK2	MYC	PRF1	STAG2	
ASXL1	CEBPA	FAM154B	JAK3	MYD88	PRPF40B	STAT3	
ASXL2	CHEK2	FAM47A	KAT6A	NBN	PRPF8	STXBP2	
ATM	CREBBP	FAM5C	KCNA4	NF1	PTEN	SUZ12	
ATRX	CRLF2	FAS	KCNK13	NOTCH1	PTPN11	TAL1	
BCL6	CSF1R	FBXW7	KDM6A	NPAT	RAD21	TERC	
BCOR	CSF3R	FLRT2	KDR	NPM1	RB1	TERT	
BCORL1	CTCF	FLT3	KIT	NRAS	RELN	TET2	
BCR	CUX1	GATA1	KLHDC8B	NSD1	RUNX1	TNFRSF13B	
BIRC3	DAXX	GATA2	KLHL6	NTRK3	SETBP1	TP53	
BLM	DDX41	GJB3	KMT2A	OR13H1	SF1	TPMT	
BRAF	DNM2	GNAS	KMT2C	OR8B12	SF3A1	TUBA3C	
BRCA1	DNMT1	HNRNPK	KRAS	P2RY2	SF3B1	U2AF1	
BRCA2	DNMT3A	HRAS	LRRC4	PAX5	SH2B3	U2AF2	
C17orf97	EED	IDH1	LUC7L2	PCDHB1	SH2D1A	WAS	
CALR	EGFR	IDH2	MAP2K1	PDGFRA	SMARCB1	WRN	
CARD11	ELANE	IKZF1	MLH1	PHF6	SMC1A	WT1	
CBL	EP300	IKZF3	MPL	PML	SMC3	XPO1	

Mutasyon durumu ve tipi

Mutasyon Durumu ve Tipi	N	%
Mutasyon yok	2	11,1
BLM	4	22,2
BLM ve NRAS ve FBXW7	1	5,6
BLM ve ATRX ve TNFRSF13B ve EP300	1	5,6
NOTCH1 ve FBXW7 ve STAT3	1	5,6
ASXL1 ve IDH2 ve FLT3	1	5,6
ATM ve BRCA1 ve BRCA2 ve PHF6	1	5,6
NRAS	1	5,6
TP53	1	5,6
NF1	1	5,6
BLM ve BRCA1	1	5,6
BLM ve CHEK2	1	5,6
BLM ve BCR	1	5,6
BLM ve RUNX1 ve KMT2C	1	5,6
Toplam	18	100,0

Erişkin Akut Lösemiler

P-76 Referans Numarası: 267

TP53 MUTASYONLU AKUT MİYELOİD LÖSEMİYE GENEL BAKIŞ: TEK MERKEZ, GERÇEK YAŞAM VERİSİ

Selin Küçükyurt Kaya[1], Haktan Bağış Erdem[2], Hacer Berna Afacan Öztürk[1], Lale Aydın Kaynar[1], Jale Yıldız[1], Birgül Ay Karakuş[1], Murat Albayrak[1], Merih Kızıl Çakar[1], Zeynep Şahika Akı[1], Ahmet Kürşad Güneş[1]

[1]*Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Ankara, Türkiye.*
[2]*Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Tıbbi Genetik Kliniği, Ankara, Türkiye.*

Giriş: TP53, insan kanserlerinde en sık mutasyona uğrayan gendir. Akut myeloid lösemi (AML)'de tanı sırasında olguların yalnızca %5-10'unda eşlik eden *TP53 mutasyonu vardır, varlığı kötü prognozla ilişkilidir.*

TP53 mutasyonları oldukça heterojendir, ko-mutasyon ve gen ifadesi profilleri açısından karmaşık manzara, tüm TP53 mutasyonlu kanser klonlarını hedefleyen etkili tedavi stratejileri geliştirmeyi zorlaştırmaktadır ve hastalığın bu alt grubunda en uygun tedavi stratejisi bilinmemektedir.

Çalışmamızın amacı, merkezimizde tedavi edilen TP53 mutant AML hastalarının klinik özelliklerini ve sonuçlarını karşılaştırmaktır.

Metod: Çalışmamız Ankara Etlik Şehir Hastanesi'nde yürütülen tek merkezli, retrospektif bir gözlemsel analizdir. Çalışmaya Ocak 2023- Ocak 2024 tarihleri arasında WHO/ICC 2022'ye göre AML tanısı alan, 18 yaş üstü 86 hastadan patojenik TP53 mutasyonu olan, birinci basamak tedavisini merkezimizde alan 9 hasta dahil edildi.

Cinsiyet, yaş, tanı tarihi, hastalık alt tipi, tanıdaki hemogram değerleri, eşlik eden sitogenetik ve moleküler anomaliler, aldıkları tedaviler ve tedavi yanıtları, varsa tedavi ile ilişkili toksisiteler gibi demografik veriler, klinik özellikler, komorbiditeler ve laboratuvar verileri manuel ve elektronik tıbbi kayıtlardan toplandı.

Bu hastalardan 8'ine Sanger metodu ile, 1 hastaya ise yeni nesil dizileme ile TP53 mutasyonu bakıldı. Sanger metodunun limitasyonları doğrultusunda tespit edilen varyantlar raporlandı (Tablo 1). Tüm olgularda konvansiyonel G-bantlama analizleri, FISH incelemesi (5q delesyonu, 7q delesyonu, trizomi 8, 20q delesyonu, t(8,21), t(15,17), inversiyon 16, t(9,22), KMT2A, DEK/NUP 214, inversiyon 3), moleküler çalışmalar (inversiyon 16 PCR, t(8,21) PCR, t(9,22) PCR, t(15,17) PCR, NPM1, WT1, FLT3, C-KİT, CEBPA) yapıldı.

AML risk sınıflandırması ve tedavi yanıt değerlendirmesi ELN 2022'ye göre yapıldı. Hastaların sağkalım verileri, son vizit tarihleri veya hayatını kaybettiyse ölüm tarihi ve takip süreleri kaydedildi.

Bulgular: Çalışmaya merkezimizde takipli TP53 mutant AML'li 9 hasta dahil edildi. Hastaların demografik ve klinik özellikleri, aldıkları tedaviler, tedavi yanıtları, komorbiditeleri, takip ve sağkalım verileri Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tanı sırasında median yaş 65 (34-78 yaş) idi ve olguların %55.5'i kadındı (n: 5). Hastaların %66.7'sinin en az bir komorbiditesi vardı (n: 6), en sık eşlik eden hastalık hipertansiyondu (n:4, %44.4). Olguların %88.9'unda (n: 8) myelodisplastik sendrom tanımlayıcı sitogenetik veya kemik iliği patolojisinde displazi bulguları mevcuttu. İki hastada myeloproliferative neoplaziye sekonder AML gelişirken bir hastada tedavi ilişkili AML görüldü (Tablo 1).

Tüm hastalar ELN 2022'ye göre yüksek riskliydi. Beş hastada TP53 mutasyonuna WT1 pozitifliği eşlik ediyordu, 6 hastada ise kompleks karyotip vardı (%66.7) (Table 1). İki hastada TP53 mutasyonunda çoklu vuruş (multi-hit) gösterildi (Hasta 3 ve 7).

Hastaların %55.5'i 65 yaş ve altındaydı (n: 5). Dört hasta ilk sıra tedavide 7+3 aldı ve 3'ünde tam yanıt elde edildi. Beş hasta ilk sıra tedavide azasitidin-venetoclax (Aza-Ven) aldı, bunlardan 2'sinde tam yanıt, 1'inde kısmi yanıt elde edildi, kalan 2 hasta ise bu tedaviye refrakterdi. Aza-Ven yanıtlı iki hastada takipte progresyon görüldü. Mevcut 9 hastanın 6'sı tanıdan sonra ilk 12 ay içinde hayatını kaybetti, mortalitenin en sık nedeni enfeksiyonlardı. Şu an hayatta olan 3 hastanın 2'sine merkezimizde allogeneik kök hücre nakli yapıldı, kalan 1 hasta nakil olmak üzere başka bir merkeze başvurdu.

Tartışma ve Sonuç: TP53 mutasyonlu AML hastaları vahşi tip TP53'lü hastalara göre daha düşük tam remisyon oranına, daha kısa genel sağkalıma ve daha yüksek nüks riskine sahiptir. TP53 mutasyonlu AML genellikle kompleks karyotip ve konvansiyonel kemoterapiye dirençle ilişkilendirilir. Yoğun kemoterapi ile bilinen kötü sonuçlar nedeniyle, birçok klinisyen TP53 mutasyonlu AML hastalarında daha az yoğun stratejileri tercih etmektedir, ancak bu yaklaşımlar bu hasta alt grubunda doğrudan karşılaştırılmamıştır.

Sonuçta, TP53 mutasyonlu AML'nin prognozu son derece kötüdür, indüksiyon tedavisinden (yoğun ve yoğun olmayan rejimler) bağımsız olarak transplantasyon için uygun olan hastaları nakile taşımak tedavi yanıtı ve sağkalımda iyileşme sağlayabilir.

Anahtar kelimeler: TP53 mutasyonu akut myeloid lösemi myelodisplastik sendrom kompleks karyotip

Kaynaklar

DiGennaro J, Sallman DA. TP53-Mutated Myelodysplastic Syndrome and Acute Myeloid Leukemia: Current Guidelines, Therapies, and Future Considerations. Acta Haematol. 2024;147(2):175-185.

Shin DY. TP53 Mutation in Acute Myeloid Leukemia: An Old Foe Revisited. Cancers (Basel). 2023 Sep 30;15(19):4816.

Santini V, Stahl M, Sallman DA. TP53 Mutations in Acute Leukemias and Myelodysplastic Syndromes: Insights and Treatment Updates. Am Soc Clin Oncol Educ Book. 2024 Jun;44(3):e432650.

Tablo 1.

	Cins	Tanı	Tanı Tarihi	Tanı yaşı	Tanıda hemogram	TP53 onkojenik varyant	Eşlik eden sitogenetik anomaliler	Eşlik eden moleküler anomali	İlk sıra tedavi	Komorbidite	Son durum / Takip süresi	Genel sağkalım
Hasta 1 A.B.	E	MDS/ AML	Ocak 2023	66	Hb 8.2 g/dl MCV 108 WBC 4180 Plt 33000	c.797G>A (exon 8)	46, XY [10]		[illegible]	HT HL KAH (CABG+)	Eksitus 8 ay	8 ay
Hasta 2 E.Ö.	E	MDS/ AML	Nisan 2023	68	Hb 12.3 g/dl MCV 89 WBC 24540 Plt 95000	c.797G>T (exon 8)	**kompleks karyotip** 5q del, 7q del inv3 +	WT1 +	[illegible]	DM HT HL Aritmi	Eksitus 9 ay	9 ay
Hasta 3 D.Ç.	E	MDS /AML	Mayıs 2023	66	Hb 3.7 g/dl MCV 99 WBC 1320 Plt 11000	c.486delC (exon5) c.742C>T (exon 7)	**kompleks karyotip** 5q del, 7q del, 20q del trizomi 8, DEK/NUP214 CBFB (16q22) del	WT1 +	[illegible]	KAH (PCI) KOAH Pulmoner HT BPH	Eksitus 8 ay	8 ay
Hasta 4 H.U.	K	AML M1-M2	Mayıs 2023	78	Hb 8.7 g/dl MCV 103 WBC 898 Plt 78000	c.517G>A (exon 5)	7q del, 5q del Trizomi 8 ETO (8q21.3) trizomisi CBFB (16q22) del	WT1 +	[illegible]	ET (HU +) HT Osteoporoz Astım Hipotiroidi	Eksitus 12 ay	12 ay
Hasta 5 H.M.	K	AML M2	Eylül 2023	61	Hb 5.7 g/dl MCV 93.1 WBC 3870 Plt 42000	c.427G>A (exon 5)	**kompleks karyotip** 5q del, 7q del bcr polizomisi inv3	WT1 +	[illegible]	Metastatik Meme CA (KT öyküsü)	Eksitus 3 ay	3 ay
Hasta 6 T.T.D.	E	AML M6	Eylül 2023	78	Hb 8.3 MCV 115 WBC 2770 Plt 342000	c.716A>G (exon 7)	**kompleks karyotip** 5q del Monozomi 7 20q del	JAK2 V617F +	[illegible]	PV (HU +) KAH (stent+) HT HL DM	Eksitus 6 ay	6 ay
Hasta 7 G.G.	K	AML M6	Aralık 2023	68	Hb 7.1 MCV 86.6 WBC 2870 Plt 28000	c.524G>A (exon 5) c.375G>A (exon 4) **VAF %40-41**	**kompleks karyotip**		[illegible]	Yok	Hayatta 8 ay	NR
Hasta 8 G.T.	K	AML M6	Ocak 2024	58	Hb 8.1 MCV 107 WBC 1380 Plt 121000	c.821T>A (exon 8)	5q del + CBFB/16q22 monozomisi	WT1 +	[illegible]	Yok	Hayatta 7 ay	NR
Hasta 9 E.Y.	K	MDS/ AML M2	Ocak 2024	34	Hb 7.5 MCV 101 WBC 2800 Plt 24000	c.814G>A (exon 8)	**kompleks karyotip** Trizomi 8 7q del, 20q del CBFB (16q22) ve MYH11 (16p13.1) monozomisi ETO (8q21.3) trizomisi		[illegible]	Yok	Hayatta 7 ay	NR

Tablo 1. TP53 Mutasyonlu Akut Myeloid Lösemi Olgularının Demografik ve Klinik Özellikleri, Aldıkları Tedaviler, Tedavi Yanıtları

AML; akut myeloid lösemi, ARA-C; sitozin arabinozid, AZA; azasitidin, BPH; benign prostat hiperplazisi, CA; kanser, CABG; koroner arter bypass greft, CR; tam yanıt, del; delesyon, DM; diabetes mellitus, ET; esansiyel trombositoz, Flu; fludarabin, Hb; hemoglobin, HU; hidroksiüre, İda; idarubisin, inv; inversiyon, HL; hiperlipidemi, HT; hipertansiyon, IDAC; orta doz ARA-C, KAH; koroner arter hastalığı, KOAH; kronik obstrüktif akciğer hastalığı, KHN; kök hücre nakli, KT; kemoterapi, MCV; ortalama eritrosit volümü, MDS; myelodisplastik sendrom, MRD; ölçülebilir kalıntı hastalık, NR; ulaşılmadı, PR; parsiyel yanıt, PV; polisitemia vera, WBC; lökosit, Plt; platelet, VAF; varyant allel frekansı, Ven; venetoclax, YBÜ; yoğun bakım ünitesi, WT-1; Wilms tümör mutasyonu-1.

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

P-77 Referans Numarası: 269

KEMİK İLİĞİ BİYOPSİSİ İŞLEMİNDE UYGULANAN PRİLOKAİN ENJEKSİYONUNA BAĞLI METHEMOGLOBİNEMİ GELİŞEN 2 VAKA ÖRNEĞİ

Cengiz Kaan Demir[1], Ahsen Karakaya[1], Meltem Kurt Yüksel[2]

[1]*Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Abd*
[2]*Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bd*

Giriş: Fizyolojik şartlarda oksijenin hemoglobine (Hb) bağlanması ve bağlanan oksijenin dokulara verilebilmesi için Hb yapısındaki demirin iki değerli (Fe++) durumda kalması gerekmektedir. Methemoglobinde (MetHb) demir üç değerlidir (Fe+++) ve bu durumda Hb oksijen bağlayamaz. Normalde Hb'nin %2-3 kadarı spontan olarak MetHb'ye dönüşür, fakat metabolik yollarla bunun Hb'ye dönüşmesi ile miktarı %1'in altında tutulur. MetHb seviyesinin %20-30'a kadar yükselmesi, anemisi ve sistemik hastalığı olmayan kişilerde iyi tolere edilebilirken %70'in üstündeki MetHb seviyeleri fatal seyirli olabilmektedir. Klinikte O2 tedavisine yanıtsız mavi siyanoz görülmesi önemli bir bulgudur. Bugüne kadar methemoglobinemi yaptığı bilinen birçok kimyasal madde ve ilaç bildirilmiştir. Bunlar arasında; nitritler, nitratlar, kininler, amino ve nitrobenzenler, nitrotoluenler, klorokin, fenitoin ve lokal anestezikler sayılabilir.

Amaç: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji servisinde kemik iliği biyopsisi öncesi prilokain enjeksiyonuna bağlı methemoglobinemi gelişen 2 hastaya uygulanan tedaviler ve tedavilerin hastaların morbitideleri ile ilişkilerinin gösterilmesi amaçlanmıştır

Yöntem: Hematoloji kliniğine 06/11/23 ve 02/07/24 tarihlerinde yatışları yapılan ve kemik iliği aspirasyon biyopsisi sonrası prilokain enjeksiyonuna bağlı methemoglobinemi gelişen 2 farklı hastanın klinikleri ile kan gazı sonuçları ve verilen oksijen, c vitamini ve metilen mavisi tedavilerinden sonra kan gazı ve klinik değişimi incelenmiştir. Kemik iliği aspirasyon biyopsisi sonrası methemoglobinemi ile izlenen 2 hastanın takibine yer verilmiştir. Hastalarda prilokain enjeksiyonu sonrası gözlenen klinik bulguların, hastaların GFR ve Hb değerleri ile korelasyonu incelenmiştir. Methemoglobinemide önerilen metilen mavisi dozu 1-2 mg/kg 5-10 dakikalık infüzyon şeklindedir. C vitamini tedavisinin önerilen dozu ise 200-500 mg/kg/gün şeklindedir.

Bulgular: Vaka-1: 06/11/2023 tarihinde kliniğimize yatan ve kemik iliği biyopsisi yapılan 65 yaşında kadın hasta. Nötropenik ateş ve sitopeni etyoloji araştırma amacıyla yatırıldı. GFR: 22, Hb: 7,4 izlenen hastaya kemik iliği aspirasyon biyopsisinden (hastaya işlem öncesi 400 mg prilokain uygulanmıştır) 1 saat sonra bilinç durumunda gerileme, O2 ihtiyacı ve hipotansiyon gelişti. Maske ile O2 açıldı. Kan gazı: pH: 7,48, pCO2: 27, pO2: 22,6, spO2: 41,5, laktat: 1,3, FMetHb:18,3 olarak görüldü. Hastaya 2*1000 mg C vitamini ve 1mg/kg'dan metilen mavisi uygulandı. Tedavi sırasında alınan kan gazı pH: 7,48, pCO2: 25,1, pO2: 35,7, spO2: 71,1, laktat: 1,4, FMetHb: 14 olarak sonuçlandı. Maske ile O2 tedavisine devam edildi. Takiplerinde hastanın bilinci açıldı, O2 ihtiyacında gerileme gözlendi. Alınan en son kan gazı pH: 7,47, pCO2: 6,3, pO2: 33,5, spO2: 61,3, laktat: 1,4, FMetHb: 2,7 olarak izlendi.

Vaka-2: 02/07/2024 tarihinde kliniğimize yatan ve kemik iliği biyopsisi yapılan 57 yaşında kadın hasta. Akut lökoz, anemi ve trombositopeni ile servise ileri tetkik ve tedavi planı ile yatırıldı. GFR: 35, Hb: 7,6 izlenen hastanın kemik iliği aspirasyon biyopsisi sonrası (hastaya işlem öncesi 400 mg prilokain uygulanmıştır) bakılan vitallerinde SpO2: 86 gözlendi, 2 lt/dkdan nazal O2 açıldı, takiplerinde parmak ucundan bakılan SpO2: 84-87 bandında izlenmeye devam etti, O2 desteği 6 lt/dkya kadar yükseltildi, hastadan alınan kan gazı: pH: 7,41 pCO2: 31,5 pO2: 39,7 sO2: 75,8, FMetHB: %13,5 olarak izlendi, 1*4000 C vitamini infüzyonu başlandı. Oksijeni 8 lt/dkya kadar çıkıldı, parmak ucu SpO2: %87 olarak izlendi. 1 saat sonra tekrar kan gazı görüldü. Sonuç: pH: 7,41, pCO2: 30,6, pO2: 84,8, SpO2: %95,4, FMetHB: %14,4. 8 lt/dkdan oksijen devam edildi, 2 saat sonra SpO2: %94 görüldü, kan gazı: pH: 7,42, pCO2: 22,9, pO2: 75,4, SpO2: %95,8, FMetHb: %1,2 olarak izlendi.

Sonuçlar: Bu bildiride Hematoloji servisinde kemik iliği aspirasyon biyopsisi sonrası prilokain enjeksiyonuna bağlı methemoglobinemi gelişen 2 farklı hastaya uygulanan tedaviler ve hastaların bu tedavilere yanıtı değerlendirilmiştir. Vaka-1'de bilinç durumunda gerileme ve oksijen ihtiyacı mevcut olan hastaya maske ile oksijen, C vitamini ve metilen mavisi uygulanmışken, Vaka-2'de iste asemptomatik olan hastada parmak ucu saturasyonunda hipoksi saptanması sonucu nazal oksijen ve C vitamini tedavisi uygulanmıştır. İki hastanın da verilen tedaviler sonrası kliniklerinin düzeldiği izlenmiştir.

Tartışma: Prilokain sonrası oluşan methemoglobinemi ender bir komplikasyondur. Ancak, erken fark edilmez ve tedavi yapılmaz ise, özellikle komorbid hastalıkların varlığında ölümcül seyredebilir. Methemoglobin seviyelerinin yüksekliği ve hastaların genel durumları itibarı ile C vitamini ve metilen mavisi tedavide kullanılabilecek ilaçlardır. Lokal anestezik kullanımı sonrası, özellikle hipoksik hastalarda O2 saturasyon takibinin yakından yapılması ve methemoglobinemi yönünden dikkatli olunması gerektiği unutulmamalıdır.

Anahtar kelimeler: methemoglobin, methemoglobinemi, prilokain, kemik iliği aspirasyon biyopsisi

Kaynaklar

1. Meltem Yılmaz, Arif İşcan, Levent Cem Mutlu. Methemoglobinemia after local anesthesia with prilocaine in adults: four case reports (2024)
2. Nahide Haykır, Fatma Narter, Merve Güllü, Mehmet Berk Aslan. Methemoglobinemia after prilocaine application during neonatal circumcision and treatment with ascorbic acid (2018)
3. Halil Doğan, Doğaç Niyazi Özüçelik, Mehmet Koçak, Cem Şimşek, Mustafa Yazıcıoğlu. Methemoglobinemia after Local Anesthesia with Prilocaine: A Case Report (2016)

Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları

P-78 Referans Numarası: 270

BİR EĞİTİM HASTANESİ PEDİATRİK HEMATOLOJİ POLİKLİNİĞİNE ANEMİ TANISI İLE YÖNLENDİRİLEN HASTALAR: HER SEVK GEREKLİ Mİ?

Ayşe Şimşek[1], İlker Koçer[2], Ali İhsan Avşar[2], Ekrem Eren Doğan[3]

[1]*Konya Şehir Hastanesi Çocuk Hematoloji Ve Onkoloji Kliniği*
[2]*Konya Şehir Hastanesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Kliniği*
[3]*Kto Karatay Üniversitesi Tıp Fakültesi*

Giriş-Amaç: Anemi, hemoglobin (Hb) konsantrasyonunun ve/veya kırmızı kan hücresi (RBC) sayısının normalden düşük olması ve bir bireyin fizyolojik ihtiyaçlarını karşılamaya yetmemesi durumudur(1) ve dünya nüfusunun yaklaşık üçte birini etkiler.(2) Anemi, kadınlarda ve çocuklarda artmış morbidite ve mortalite ve çocuklarda bozulmuş bilişsel ve davranışsal gelişimle ilişkilidir.(3) Bu çalışmada amacımız anemi nedeniyle3. Basamak hastanelere yönlendirilen pediatrik yaş grubundaki hastalarda tanının doğruluğunun belirlenmesi ve etyolojilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Materyal-Metod: Konya Şehir Hastanesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Kliniğinde tek bir uzman hekimin polikliniğine 01.03.2024- 31.05.2024 tarihleri arasında anemi ön tanısıyla yönlendirilen hastalar değerlendirilmiştir. Hastalardan direct coombs, retikülosit, hemogram, LDH, bilüribinler, demir, serum demir bağlama kapasitesi, B12, folat, crp ve periferik yayma rutin olarak bakıldı. Gerekli görülürse G6PD, pirüvat kinaz ve hemoglobin elektroforezi de istendi. Sonuçlar Lanzkowsky's Manual of Pediatric Hematology and Oncology 7. Baskısındaki ilgili kriterler ve tablolara göre değerlendirildi.

Bulgular: Polikliniğe başvuran 1011 hastadan 60 tanesi anemi ön tanısıyla başvurmuştu. En küçüğü 1 aylık en büyüğü 216 aylıktı. 1 yaş altı 10 tane hastamız vardı. Hastalarımızın ortalama yaşları 75.23 aydı. Polikliniğe başvuran hastaların %4,7 (47)sinde anemi vardı. Anemi ön tanısıyla gönderilen hastalardan %21,6'sında(13) anemi yoktu. Hastaların Demir eksikliği anemisi tanısı alanların oranı %28.3(17) idi. Talasemi major %3.2(2), Talasemi intermedia %1.6(1),Talasemi traid %11.6(7) tanıları konuldu. Talasemi major tanısı alan hastalardan bir tanesi 10 aylık iken diğer hasta 17 aylıktı. Diğer veriler tabloda bulunmaktadır.

Tedavide hastaların %10 (6) una eritrosit süspansiyonu verilmiştir. Bunlardan 2 tanesi daha sonra talasemi major tanısı aldı. Otuz altı hastaya da oral demir, b12 veya folat tedavileri verildi.

Tartışma: Polikliniğimize anemi ön tanısıyla yönlendirilen hastaların %21,6 sında (13) anemi yoktu. Anemi sınırlarının tam doğru olarak değerlendirilememesinden dolayı gereksiz olarak yönlendirilmişti. BRINDA projesine gore ABD de B12 vitamini eksikliği <%3 iken (4) biz % 10(6) oranında bulduk ve belirgin olarak yüksekti. Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) anemi prevalans çalışması sonuçlarına göre dünya nüfusunun %48,8'i Türkiye'nin %25'i anemiktir. Anemilerin yaklaşık olarak %75'i demir eksikliğine sekonder olarak oluşmaktadır. Ülkemizde geçmiş yıllarda yapılan çalışmalarda çocuklarda demir eksikliği anemisi (DEA) %15.2 ile % 62.5 arasında bildirilmiş olmakla birlikte, tüm ülkeyi temsil eden bir çalışma bulunmamaktadır.(6) Biz DE oranının %15(9) DEA oranını %35 (21) olarak bulduk.

Anahtar kelimeler: anemi, DE, DEA

Kaynaklar

1. World Health Organization. 2011. Haemoglobin concen-trations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. Accessed August 4, 2017.
2. Kassebaum, N.J., R. Jasrasaria, M. Naghavi, et al. 2014. Asystematic analysis of global anemia burden from 1990 to 2010. Blood 123:615-624
3. Black, R.E., C.G. Victora, S.P. Walker, et al. 2013. Maternaland child undernutrition and overweight in low-incomeand middle-income countries. Lancet 382: 427–451
4. Annals of The New York Academy of Scıences, Anemia epidemiology, pathophysiology, and etiologyin low- and middle-income countriesCamila M. Chaparro1 and Parminder S. Suchdev
5. Gabbe SG, Niebyl J R, Simpson JL. Obstetri Normal ve Sorunlu Gebelikler. İstanbul, 2009, s:245
6. Demir Gibi Türkiye Projesi Uygulama Rehberi

Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi

P-79 Referans Numarası: 272

HEPATİT E VİRÜS ENFEKSİYONU İLE GELİŞEN KEMİK İLİĞİ YETMEZLİĞİ VE ISRARCI TROMBOSİT DÜŞÜKLÜĞÜ

Hatice Zeynep Ceylan[1], Melis Ayça Burniku Berber[1], Burcu Aslandere Darıcı[1], Beyza Nur Durak[1], Elif Birtaş Ateşoğlu[1], Figen Atalay[1]

[1]*Yeditepe Üniversitesi Hastanesi*

Giriş: Hepatit E virüsü (HEV) karaciğere yönelim gösteren, tek sarmallı RNA virüsüdür (ssRNA). İnsanlardaki HEV enfeksiyonlarının çoğu belirtisizdir; belirtiler yetişkinlerin yalnızca %19,8'inde görülür. HEV enfeksiyonunun en sık görülen şekli ani gelişen viral karaciğer iltihabıdır, ancak bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda süreğen enfeksiyon gelişebilir. Yaşlı bireyler, hamile kadınlar ve altta yatan karaciğer hastalığı olanlar şiddetli karaciğer iltihabı riski altındadır. HEV enfeksiyonunun karaciğer dışı tutulumu sinir sistemi ilişkili belirtilere, böbrek hasarına ve kan yapıcı işlevlerde değişikliklere yol açabilir. Kan yapıcı sistem tutulumu aplastik kansızlık, trombosit düşüklüğü, lenfosit artışı veya lenfosit düşüklüğü ve önemi belirlenemeyen monoklonal gamopati olarak karşımıza çıkabilir. Bizim olgumuzda HEV enfeksiyonuna bağlı karaciğer iltihabı geliştikten sonra kemik iliği yetmezliği ve ısrarcı trombosit düşüklüğü gelişmiştir.

Olgu: Altmış dört yaşında kadın hasta, on gündür devam eden karın ağrısı ve sarılık ile hastanemize başvurdu. Hastanın beş gün önce dış merkeze safra yolları iltihabı ön tanısı ile yatışı yapılmış. Özgeçmişinde insülin direnci dışında özellik bulunmayan hasta, başvurudan bir ay önce Pioglitazon 15 mg 1x1 kullanmaya başlamış. Sık aralıklarla iltihap karşıtı ağrı kesici kullanımı mevcut. Bitkisel ilaç veya mantar tüketimi olmamış. ALT: 1573 U/L, AST: 1229 U/L, Toplam Bilirubin: 8 mg/dl, Direkt Bilirubin: 6 mg/dl, Trombosit sayısı 110000/ul imiş[FA1]. Seftriakson, ardından Meropenem başlanan hastada ilerleyici kan hücresi düşüklüğü baş göstermiş. Tedavinin dördüncü gününde trombosit sayısı 42000/ul, Nötrofil 940/ul, Toplam Bilirubin 19 mg/dl, Eşlenik Bilirubin 14 mg/dl [FA2] görülmüş. Hastanemizde MR-Kolanjiopankreatografi yapılan hastada karaciğer içi safra yollarında yaygın ödem, olağan yapıda safra kanalı, 6x5 mm ek dalak saptandı. Safra taşı görülmedi, kötü huylu hücre tutulumu saptanmadı. Viral karaciğer iltihabı ilişkili serum belirteçlerinden Anti-HAV, HbsAG, Anti Hbc IgM, Anti HCV ve Anti HIV saptanmamış iken, Anti-HEV IgM olumlu saptandı. EBV, CMV belirteçleri, kendi-bağışıklık hepatit belirteçleri saptanmadı. Beta-hcG, CA 19-9 belirteçleri olağan düzeyde idi. Trombosit sayısı başvurunun 13. gününde 10000/ul olarak saptandı. Kemik iliği örneği alınan hastada doku görüntülemesinde yalnızca büyük çekirdekli trombosit kök hücre serisinde azalma ve düşük düzeyde yara dokusu tutulumu gözlendi. Hastaya Metilprednizolon 40 mg 1x1, Damar içi İmmunglobulin (IVIG) 20 g/gün ve Eltrombopag 100 mg/gün başlandı. Kansızlık ve nötrofil düşüklüğü düzelen hastanın, günlük trombosit nakline rağmen trombosit düşüklüğü devam etti (Hastane yatışı içinde kan hücrelerinin en yüksek düzeyleri Hb 12 g/dl, Nötrofil 4500/ul, Trombosit 30000/ul idi). Karaciğer işlev belirteçleri günden güne düzelme gösterdi, birinci ayın sonunda olağan düzeylerine geriledi (ALT:15 U/L, AST 17 U/L, Toplam Bilirubin: 2 mg/dl, Eşlenik Bilirubin: 0.8 mg/dl). Yatışından bir ay sonra trombosit düzeyi 19000/ul görüldü, Eltrombopag dozu 1x150 mg'ye çıkarıldı.

Tartışma: Hepatit E virüsü (HEV) belirtisiz, sarılık ilişkili veya şiddetli ani karaciğer iltihabına neden olabilir. Kaynakçaların kapsamlı bir incelemesi, HEV enfeksiyonunun kan yapıcı işlevlerle ilişkili belirtilerini glukoz-6-fosfat dehidrojenaz eksikliğine bağlı eritrosit yıkımı ile giden kansızlık, Hepatitle ilişkili aplastik kansızlık (HAAA), Saf kırmızı hücre aplazisi (PRCA), İkincil hemofagositik sendrom (HPS) ve önemi belirlenemeyen monoklonal gamopati (MGUS) olarak listelemektedir. (1) Ek olarak, HCV, HAV ve HBV enfeksiyonunun nadir de olsa kendi-bağışıklık aracılı eritrosit yıkıcı kansızlığa(AIHA) neden olduğu belgelenmiştir. HEV enfeksiyonu ile ilişkili üç AIHA olgusu yayınlanmıştır. Şiddetli trombosit düşüklüğü ile ilişkili HEV enfeksiyonu altı olgu sunumunda ve bir olgu dizisinde belirtilmiştir. Hastaların çoğu kendiliğinden iyileşirken diğerleri trombosit nakli, damar içi immünoglobulin (IVIG) ve/veya kortikosteroid tedavisi görmüştür. Şiddetli trombosit düşüklüğünün mekanizmasının kendi-bağışıklık aracılı olduğu düşünülmektedir ve dört hastadan ikisinde trombosit ile ilişkili antikorlar olumlu çıkmıştır. (1) Hastamızda kendi-bağışıklık belirteçleri saptanmamış olsa da, Hepatit E virüsü varlığının kanıtlanması, kortizon tedavisi ve IVIG tedavisine yanıt alınması, tüm hücrelerin azalmasının enfeksiyon tarafından tetiklenen bir kendi-bağışıklık süreci olduğu savını güçlendirmektedir. Karaciğer[FA3] enzimlerinde yükselme ve ciddi trombosit düşüklüğü olan hastalarda, hastanın seyahat geçmişine bakılmaksızın HEV belirteç testi yapılması uygun olabilir.

Anahtar kelimeler: trombositopeni (D013921), pansitopeni (D010198), Hepatit E virüsü (D016752), İnsanda Viral Hepatit (D006525)

Kaynaklar

1- Bazerbachi F, Haffar S, Garg SK, Lake JR. Extra-hepatic manifestations associated with hepatitis E virus infection: a comprehensive review of the literature. Gastroenterol Rep (Oxf). 2016 Şubat; 4(1):1-15. doi: 10.1093/gastro/gov042. Epub 2015 Sep 10. PMID: 26358655; PMCID: PMC4760069.

2-Qiumin Luo, Jia Chen, Yeqiong Zhang, Wenxiong Xu, Ying Liu, Chan Xie, Liang Peng. Viral hepatitis E: Clinical manifestations, treatment, and prevention. Liver Research, Kitapçık 8, 1.Sayı, 2024. Sayfalar 11-21,ISSN 2542-5684. https://doi.org/10.1016/j.livres.2024.01.001.

■ Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar

P-80 Referans Numarası: 485

KRONİK LENFOSİTİK LÖSEMİ TANISI OLAN HASTALARDA İBRUTİNİB KULLANIMI, TEK MERKEZ DENEYİMİ

Burcu Aslandere Darıcı[1], Melis Ayça Burniku Berber[1], Beyzanur Durak[1], Lidya Aden Çağlar[1], Şenay Açıkel[1], Farabi Cengizhan Fettahoğlu[2], Yasemin Çınar[2], Elif Birtaş Ateşoğlu[3], Figen Atalay[3]

[1]Yeditepe Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı
[2]Yeditepe Üniversitesi Koşuyolu İhtisas Hastanesi
[3]Yeditepe Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı

Amaç: Bu çalışma, bir btk (bruton kinaz) inhibitörü olan İbrutinib'in kronik lenfositik lösemi (KLL) hastaları üzerindeki etkinliğini ve yan etkilerini derinlemesine analiz etmektedir. Araştırma, İbrutinib'in hem tedavi süreçlerinde hastaların yaşam kalitesi üzerindeki etkilerini hem de ilacın yan etki profillerini detaylandırmayı amaçlamaktadır.

Yöntemler: Bu retrospektif kohort çalışması, 2019-2024 yılları arasında KLL tanısı konulmuş ve tedavisinde İbrutinib kullanılan 34 hasta üzerinde gerçekleştirilmiştir. Hastaların yaş aralığı 38-89 olup, median yaş 71±13.24 yıldır. Toplamda 20 kadın, 14 erkek hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların çoğunluğu ECOG performans skorlarına göre 0 veya 1 seviyesinde (yüzde olarak sırasıyla %32.35 ve %55.88) ve çoğu düşük veya orta riskli CLL-IPI skorlarına sahiptir. Hastaların tedavi süreci boyunca her üç ayda bir yapılan kapsamlı kan testleri, GFR değerlendirme, klinik muayeneler ve ilaç dozaj ayarlamaları izlenmiştir.[1]

Yan Etkiler: Ibrutinib tedavisi sırasında gözlemlenen yan etkileri CTC (Common Toxicity Criteria)'ye göre değerlendirilmiştir. Yan etkiler arasında en yaygın olanı kanama komplikasyonları olmuştur; bu yan etkiler özellikle mukozal kanamalar (n=12), gastrointestinal kanamalar (n=8) ve nadiren intrakraniyal kanamalar (n=2) şeklinde rapor edilmiştir. Atriyal fibrilasyon %11.76 oranında gözlemlenmiş, bu durumun yönetimi için hastaların bir kısmında antikoagülan tedaviye başlanmıştır. Diğer önemli yan etkiler arasında majör enfeksiyonlar (n=8), özellikle pnömoni ve sepsis, ve nötropeni (n=8) bulunmaktadır. Tedavi kesilmesi çoğunlukla hipertansif ataklar (n=3) ve kanama (n=1) nedeniyle olmuştur.

Yanıt Değerlendirme ve Sağkalım Analizi: Tedavi yanıtları, tam yanıt (CR) %5.88, hastalık ilerlemesi %94.12 olarak saptanmıştır.

İbrutinib kullanım süresi ortalama 24±18.63 aydır. Hastaların %52.94'ü tedaviye devam ederken, tedavi kesilmesi çoğunlukla ilacın yan etkileri nedeniyle gerçekleşmiştir. En sık RAI evre 4 hastalar gözlemlenmiş ve splenomegali %55.88 oranında bulunmuştur.

Sonuç: ve Tartışma: İbrutinib, KLL tedavisinde etkili bir ikinci basamak tedavi seçeneği olarak ortaya çıkmakla birlikte, özellikle kanama, atriyal fibrilasyon gibi ciddi yan etkileri tedavinin etkinliğini ve hastaların yaşam kalitesini doğrudan etkilemektedir. Bu sonuçlar, tedavi stratejilerinin daha etkin şekilde optimize edilmesi ve yan etkilerin minimize edilmesi açısından kritik öneme sahiptir. İlaç dozajının titizlikle ayarlanması, düzenli takip ve yan etkilerin yönetimi, bu tedavi sürecinde hayati bir rol oynamaktadır.

İbrutinib'in KLL hastalarında ilk basamak tedavi olarak kullanımının değerlendirildiği RESONATE-2 çalışmasında 8 yıllık kullanımının takip verilerine göre medyan ibrutinib kullanım süresi 6.2 yıl, çalışmaya devam eden hasta oranı %42 olarak saptanmıştır. Çalışmaya devam etmeme sebebi olarak %24 hasta yan etkiler, %13 hasta progresyon. %9 hasta ölüm,%7 hasta hastanın isteği üzerine, %5 hasta da araştırıcının isteği üzerine tedaviyi kesmiştir. Bizim çalışmamızda hastaların %52,94 (n=18) 'ü halen tedaviye devam etmektedir. Tedaviye devam etmeyen hastalarda en çok yan etkiler sebebiyle (%35,29/ n=6) olarak görülmüştür. Bu sonuç mevcut çalışmayla benzer olarak değerlendirilmiştir.

Bizim merkezimin deneyimi literatürdeki sonuçlarla uyumlu olarak değerlendirilmiştir. Ibrutinib tedavisi KLL tanısı olan hastalarda yakın takip ile güvenilir ve yan etki yönetiminin kolay yapılabildiği bir tedavi olarak kabul edilebilir.

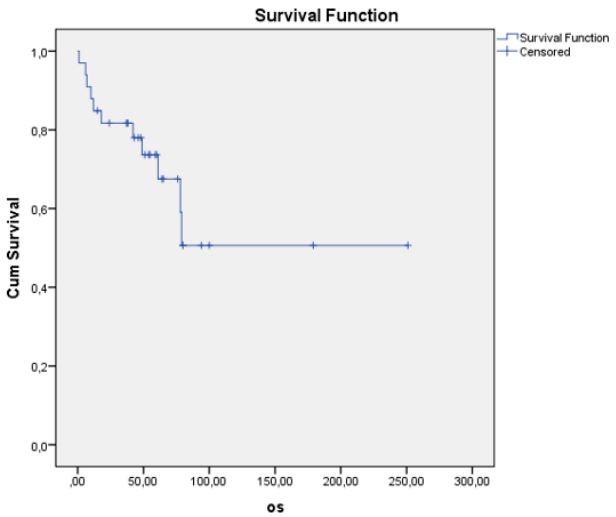
Anahtar kelimeler: kronik lenfositik lösemi, ibrutinib, btk(bruton kinaz inhibitörü), yan etkiler,kanama komplikasyonları, atriyal fibrilasyon,nötropeni, sağkalım analizi, tedavi yanıtı, yan etki yönetimi, retrospektif kohort çalışması

Kaynaklar

1. Ortak Toksisite Kriterleri (CTC) - ABD Sağlık ve İnsan Hizmetleri Bakanlığı. "Olumsuz Olaylar için Ortak Terminoloji Kriterleri (CTCAE) v5.0." [Çevrimiçi] Mevcut: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/ctc.htm
2. Doğu Kooperatif Onkoloji Grubu (ECOG) Performans Durumu - Oken MM, Creech RH, Tormey DC, ve diğerleri. "Doğu Kooperatif Onkoloji Grubunun Toksisite ve Yanıt Kriterleri." Am J Clin Oncol. 1982;5(6):649-655.
3. Kronik Lenfositik Lösemi Uluslararası Prognostik Endeksi (CLL-IPI) - Uluslararası CLL-IPI çalışma grubu. "Kronik lenfositik lösemi hastaları için uluslararası bir prognostik endeks (CLL-IPI): bir meta-analiz." Lancet Oncology, Cilt 17, Sayı 6, 779 - 790.
4. RESONATE-2 Çalışması - Burger, J.A., ve diğerleri. "Kronik Lenfositik Lösemi Hastalarında İlk Tedavi Olarak İbrutinib." New England Journal of Medicine, 2015; 373:2425-2437. DOI: 10.1056/NEJMoa1507226.

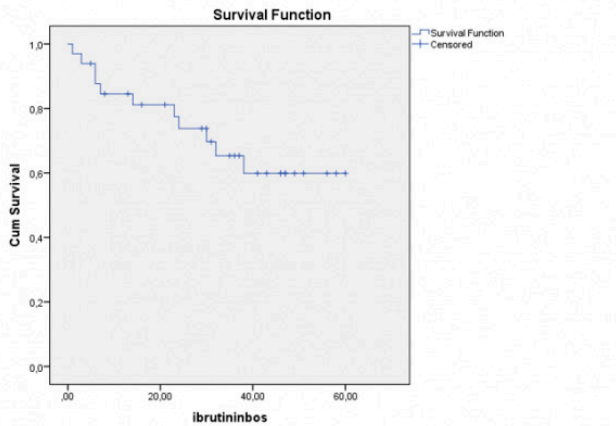
Genel Sağkalım (OS) : Medyan ulaşılamamış

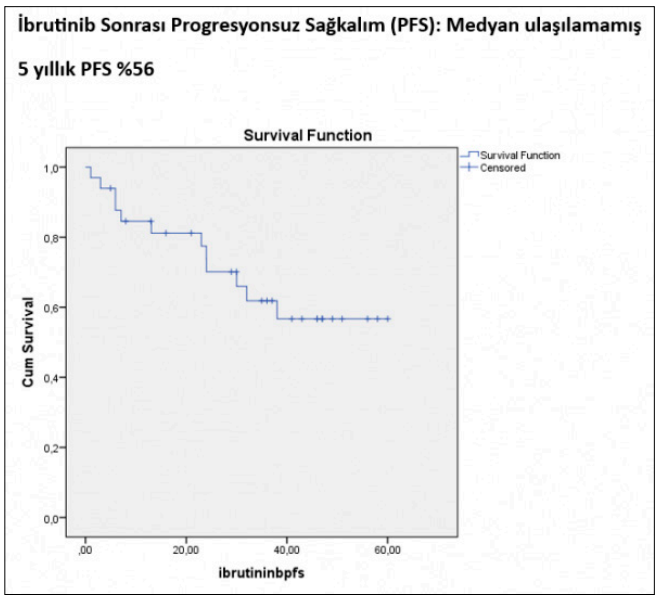
5 yıllık OS %73



İbrutinib Başlanması Sonrası Genel Sağkalım (OS): Medyan ulaşılamamış

5 yıllık OS %59





Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi

P-81 Referans Numarası: 275

MAY THURNER SENDROMU TANISI ALAN DOWN SENDROMLU AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİ HASTASI

Çetin Timur[1], Nevin Yalman[1], Melih Topçuoğlu[1], Fatma Tülin Şimşek[1]

[1]Yeditepe Tıp Fakültesi

Giriş: May Thurner sendromu, sol ana iliak venin sağ ana iliak arter tarafından sıkıştırılarak venöz tıkanıklığa neden olması ile karekterize bir durumdur. Derin ven trombozunun nadir bir nedenidir.

Bu makalede; akut lenfoblastik lösemi (ALL) tanısıyla izlediğimiz 14 yaşındaki Down sendromlu erkek hastamızda HR1 ve protokol 2A'nın tedavisini takiben sol ana iliak vende klinik bulgulara yol açan tromboz gelişmiştir. Bu olgu nedeniyle May thurner sendromunun önemi belirtilmiştir.

Olgu: BFM 2009 protokolune göre yüksek riskli Pre B ALL tanısıyla kemoterapi alan Down sendromlu 14 yaşındaki erkek hastamız; 2.HR1 protokol tamamlanmasından bir hafta sonra, iki gün önce başlayan ve giderek artan sol bacakta şişlik ve ağrı yakınması ile yatırıldı. Genel durumu iyi ateş: 36,6 C, KTA: 88/dk, TA: 110/75 mmHg. Akciğerler normal. EKO: ASD (sekundum, orta geniş), yaşına uygun EKO. Sol bacakta belirgin şişlik ve ağrı mevcut. Hb: 9,4 gr/dl, Lökosit :3610/mm^3, nötrofil; 2720/mm^3, trombosit 243.000/mm^3, üre: 27 mg/dl, Kreatinin: 0,31 mg/dl, ALT: 147 U/L, AST: 95 U/L, total protein 4,4 gr/dl, Albumin : 2,5 gr/dl, fibrinojen 119 mg /dl saptandı. Covid negatif, akciğer grafisi normal, kalıtsal trombofili paneli normal bulundu.

Görüntüleme tetkiklerinde sol derin femoral ven ve ana femoral venden başlayarak ana iliak venin orta kesime kadar uzanan trombüs görünümü saptandı. Hastaya hem tedaviye yönelik hem de pulmoner emboli gelişme riski açısından DMAH başlandı. Girişimsel radyoloji tarafından solda mevcut iliofemoral tromboza yönelik endovasküler yolla anjiojet cihazı ve manuel aspirasyonla yapılan intravasküler trombolitiz ve mekanik trombektomi işlemleri ve balon anjioplasti sonrasında luminal patensi bütünüyle sağlandı. İşlem sırasında ya da sonrasında komplikasyon olmadı. İşlem başlangıcında hastaya 1500 ünite heparin IV bulus olarak uygulandı. Her 1 saatte 500 ünite heparin ile idame edildi. Hastanın klinik seyri giderek belirgin düzelme saptandı. Sol bacaktaki ödem ve ağrı belirgin olarak azaldı.

Hastanın benzer yakınmaları protokol 2A'nın 14 gününde 2 kez yaşandı. Girişimsel radyolog tarafından intravasküler trombolitiz ve mekanik trombektomi işlemleri tekrarlandı. Tedaviyi takiben yakınmalarında tam düzelme saptandı. Kontrol doppler USG'ler normal bulundu. DMAH'e 3 ay süreyle devam edildi. Hasta halen yaklaşık 1 yıldır löseminin idame tedavisi de tamamlanmış olarak tam remisyonda izlenmektedir.

Tartışma: Çocukluk çağı ALL hastalarında tromboz insidansı %1,1- 36 arasında değişmektedir. Artmış prokoagülan aktivite, pıhtılaşma sisteminin aktivasyonu, endotel disfonksiyonu trombozlara yol açabilir (1). Enfeksiyon, hareketsizlik, cerrahi ve kemoterapik ilaçlar tromboz riskini artırmaktadır (1). Venöz tromboz; ALL'de diğer malinitelere oranla daha sık gözlenmektedir (2). ALL de tedavinin temelini oluşturan L-asparaginaz ve steroidler farklı hemostatik yolakları etkileyerek trombozlara yol açan ajanlardır. ALL hastalarda her ikisinin birlikte kullanımının ayrı ayrı kullanımına göre tromboemboli riskini daha fazla artırdığı gösterilmiştir (3). Hastamızda HR protokolünde yüksek doz 20 mg/m2 dexametazon ve 2500 ünite/m2 peg-asparaginaz kullanılmıştır. ALL de L-aspariginaz tedavisi boyunca DMAH proflaksisi uygulamanın etkin ve güvenli olduğu sonucuna varılmıştır (4). May Thurner Sendromunda erişkinlerde olduğu gibi adultlarda da en yaygın görülen tedavi şekli kateter ile tromboliz, iliak ven stenleme ve antikoagülasyon kombinasyonudur (5). Çocuk hastalarda sten kullanımı ile ilgili tecrübeler sınırlıdır (6). Hastamızın yaşının küçük olması, altta yatan hastalığının tedavisinde kullanılan kemoterapik ajanların (steroid ve L asparaginaz) tromboz için geçici risk faktörleri oluşturduğu düşünüldüğünden kalıcı sten uygulanmadı. Kemoterapisi tamamlanan hasta yaklaşık bir yıldır tam remisyonda izlenmektedir.

Anahtar kelimeler: AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİ, MAY THURNER SYNDROM.

Kaynaklar

1. Korones DN, Buzzard CJ, Asselin BL, et al. Right atrial thrombi in children with cancer and indwelling catheters. J Pediatr 1996; 128:841-6
2. Payne JH, Vora AJ. Thrombosis and acute lymphoblastic leukemia. Br Jheamaytolol 2007;138:430-45
3. Mauz –Korholz c, Junker R, Gobel U, et al. Prothrombotic risk factors in children with acute lymphoblastic leukemia treated with delayed R. Coli asparaginase (COALL-92 and 97 protocols). Thromb Heamost 2000;83:840-2.
4. Klaassen ILM, Lauw MN, vande Wetering MD,et al. Tropic ALL study: Thromboprophylaxis in children treatedfor acute lymphoblastic leukemia with low-molecular-eeight heparin; a multicenter randomized controlled trial. BMC Pediatr 2017; 17:122.
5. Yub Raj Sedhai, Reshma Golamari2, Aliaksei Salei, Joseph Alukal, Soney Basnyat, Sunil Pathak, Santosh Timalsina, Subtain Zia, Suraj Malhan Priyanka T Bhatacharya. May-Thurner Syndrome Am J Med Sci. 2018 May;355(5):510-514.
6. Deepti M Warad, Amulya Nageswara Rao, Haraldur Bjarnason, Vilmarie Rodriguez Clinical Outcomes of May-Thurner Syndrome in Pediatric Patients: A Single Institutional Experience. TH Open. 2020 Aug 20;4(3):e189-e196.

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

P-82 Referans Numarası: 277

HLH SENDROMU MU? HLH HASTALIĞI MI?

Ali İhsan Avşar[2], Ayşe Şimşek[1], İlker Koçer[2]

[1]Konya Şehir Hastanesi Çocuk Hematoloji Ve Onkoloji Kliniği
[2]Konya Şehir Hastanesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıları Kliniği

Giriş: Hemofagositik lenfohistiyositoz (HLH), aşırı bağışıklık aktivasyonunun agresif ve yaşamı tehdit eden bir sendromudur. En sık doğumdan 18 aylık olana kadar olan bebekleri etkiler, ancak hastalık her yaştan çocuk ve yetişkinde de görülür. HLH, ailevi veya sporadik bir bozukluk olarak ortaya çıkabilir ve bağışıklık homeostazını bozan çeşitli olaylar tarafından tetiklenebilir. Enfeksiyon, hem genetik yatkınlığı olanlarda hem de sporadik vakalarda yaygın bir tetikleyicidir. (1)

Vaka: Daha önce bilinen hastalığı olmayan 4 aylık erkek hasta hastanemiz ÇAP'a ateş şikayetiyle başvurmuş. Ateşin dirençli olması nedeniyle yatışı olmuş, takiplerinde genel durumunun kötüleşmesi nedeniyle ertesi gün Çocuk Yoğun Bakım'a alınmış. FM de ve USG de Dalak büyüklüğü olması tetkiklerinde Wbc 2600 Hgb 7,3 ANS 390 Plt 26 bin Ferritin 8300 Trigliserid 767 AST 48 ALT 21 T bil 1,6 indirek hakimiyetindeydi. Na:133 idi. Fibrinojen değeri 70 idi. PY de atipi görülmedi. Hastaya KİA yapıdı. Ki yaymalarının değerlendirilmesinde; hafif hiposellüler görünümdeydi. Granülositer seri elemanları azalmış ancak her elemanı her aşamada göüldü. Malign infiltrasyon bulgusu yoktu, blast görülmedi. Yaygın hemofagositoz görüldü. Megakaryositler azalmış olarak değerlendirildi. Modifiye HLH 2009 tanı kriterlerini karşıladı ancak HLH sendromu ve hastalığı ayrımı yapılamadı, genetik tetkikleri gönderildi ve hastaya haftalık IVIG ve 10 mg/m2/gün Deksametazon tedavisi başlandı. Öncesinde alınan immunolojik tetkikleri normal olarak sonuçlandı.. Deksametazonun 7. Gününde tüm bulgularda

belirgin düzelme vardı ferritin 2200 idi ve 15. Günde azaltılmak üzere tedaviye devam edilmesi planlandı. Ancak takip eden süreçte bulgular tekrar alevlendi ve HLH 2004 protokolüne uygun full tedaviye başlandı IVI G+Deksametazon+Siklosporin+Etoposid şeklinde. Hastada hipertansiyon geliştiği için amlodipin başlandı, takiplerinde tansiyonun normal seyrinde olması nedeniyle kesildi. Hastanın kliniğinin stabilleşmesi sonrası çekilen Beyin MR'da serebral atrofi olmasi ve beyaz cevher hiperintesite olması nedeniyle HLH tutulumu olarak değerlendirildi. İndüksiyon sonunda kontrol Beyin MR çekilmesi HLH 2004 protokolüne uygun olarak full tedavinin 3. Haftasında başlayıp 4 doz IT tedavi yapılması planlandı.

Takipleri sırasında Primer HLH gen mutasyon panelinden UNC13D mutasyonu homozigot sonuçlandı. Hastaya KİT planlandı.

Tartışma: HLH, ateş, pansitopeni, hepatik anormallikler veya nörolojik bulgulara neden olan bir dizi yaygın durumu taklit edebilir. MAS, enfeksiyon/sepsis, KC hastalığı/KC yetmezliği, MOY, Enselfalit, ALPS gibi bir çok hastalığı ayırıcı tanıda düşünmek gerekir. (2) Sitopenilerin, çok yüksek ferritin düzeyinin ve karaciğer fonksiyon anormalliklerinin HLH'yi bu diğer durumlardan ayırt etmede özellikle yararlı olduğunu görüyoruz.(3) Tanı kriterlerini hastamız karşıladığı için öncelikle ön tedavi verdik hastamızın kliniğinin önce düzelmesi ardından bozulması, laboratuvar değerlerinin bozulmasıyla full tedavi başladık. Tedavi cevabı hem tetkikler de hem de klinikte çok hızlı gördük. HLH hastalığı, sendromu ayrımı ancak genetik tetkiklerle olmakla beraber, genetik tetkiklerin çıkması gecikmekte ve bu süreçte tedaviye cevap durumu klinisyene yol gösterici olmaktadır.

Anahtar kelimeler: HLH, histiyositoz, hemofagositoz

Kaynaklar

1- Jordan MB, Allen CE, Greenberg J, Henry M, Hermiston ML, Kumar A, Hines M, Eckstein O, Ladisch S, Nichols KE, Rodriguez-Galindo C, Wistinghausen B, McClain KL. Challenges in the diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis: Recommendations from the North American Consortium for Histiocytosis (NACHO). Pediatr Blood Cancer. 2019 Nov;66(11):e27929. doi: 10.1002/pbc.27929. Epub 2019 Jul 24. PMID: 31339233; PMCID: PMC7340087.

2- Risma K, Jordan MB. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: updates and evolving concepts. Curr Opin Pediatr. 2012 Feb;24(1):9-15. doi: 10.1097/MOP.0b013e32834ec9c1. PMID: 22189397.

3- Jordan MB, Allen CE, Weitzman S, Filipovich AH, McClain KL. How I treat hemophagocytic lymphohistiocytosis. Blood. 2011 Oct 13;118(15):4041-52. doi: 10.1182/blood-2011-03-278127. Epub 2011 Aug 9. PMID: 21828139; PMCID: PMC3204727.

Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

P-83 Referans Numarası: 278

ÇİÇEK ŞEKİLLİ NUKLEUS GÖRÜNÜMLÜ PLAZMA HÜCRELERİ: OLGU SUNUMU

Atakan Turgutkaya[1], Ayşe Hilal Eroğlu Küçükdiler[1], Ali Zahit Bolaman[1], İrfan Yavaşoğlu[1]

[1]Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı

Giriş: Plazma hücreleri, B lenfositlerin farklılaşmasıyla oluşan, boyutları 14 ile 20 mikrometre arasında değişen, golgi aygıtına karşılık gelen soluk bir perinükleer alana sahip, bol miktarda koyu mavi sitoplazma içeren yuvarlak-oval hücrelerdir. Kaba kromatinli, yuvarlak, eksantrik olarak yerleştirilmiş bir çekirdeğe sahiptirler. Burada, multiple myelom tanısı yeni koyulan olguda çiçek şeklinde nukleusa sahip plazma hücre infiltrasyonuna sahip bir olgu sunulmuştur.

Olgu Sunumu: 54 yaşında kadın hastaya pansitopeni, albumin/globulin tersleşmesi ve böbrek yetmezliği sebebiyle plazma hücre hastalığı yönünden incelendiği için kemik iliği aspirasyon ve biopsi örneklemesi yapıldı. Kemik iliği aspirasyonunda çekirdekli hücrelerin %40'ını, çekirdeği çiçek-bazıları dört yapraklı yoncayı andiran, bazıları eritroblastlardaki tomurcuklanmaya benzer şekilli, displazik görünümlü plazma hücreleri oluşturuyordu (Resim 1 ve 2). PET-BT incelemesinde sol hemitoraks 7. ve 10. kostalarda hipermetabolik kırık hatları (patolojik kırık) saptandı. Herhangi bir bölgede FDG tutan lenfadenopati veya kitle görünümü saptanmadı. Immunglobulin (Ig) G düzeyi monoclonal olarak artış gösteren (41 g/L) (6-15) olguda serum/idrar immunfiksasyon elektroforezinde IgG kappa monoklonal gamopati olduğu rapor edildi. Akım sitometrik incelemede CD 38/138 kapısında (%10) CD56 %100, CD117 %100, CD81 % %94, CD27 %100, CD19 %98, CD44 %79, kappa %85, lambda %15, CD33 %64, CD20 %4,3 saptandı. Kemik iliği biyopsisinde multiple myelom ile uyumlu infiltrasyon rapor edilirken, amiloid birikimi saptanmadı. Hastaya böbrek yetmezliği de eşlik etmesi üzerine bortezomib-siklofosfamid-deksametazon tedavisi başlandı.

Tartışma ve Sonuç: Bu tip "çiçek" benzeri hücreler, HTLV-1'in neden olduğu yetişkin T hücreli lösemi/lenfoma (ATLV) ve çok nadiren B hücreli lenfomalarda görülebileceği için ayırıcı tanıda mutlaka yer almalıdır. Bu açıdan hastamızda akım sitometri, PET-BT ve kemik iliği biyopsi sonuçları multiple myelom açısından anlamlı sonuçlanmıştır. Bunun dışında plazma hücreleri açısından akut lösemiyi taklit eden megakaryositik, plazmablastik ve megakaryoblastik morfolojik varyantlar da literatürde bildirilmiştir. Ayrıca plazma hücrelerinde sitoplazmik granülasyonlar, vakuolasyonlar, kristaller, Auer çubuğu benzeri oluşumlar ve sitoplazmik çıkıntılar da görülebilmektedir. Multiple myelom seyri boyunca, anaplastik transformasyon nedeniyle multilober nukleuslu plazma hücreleri ortaya çıkabilir. Bu olgu, bu tip çiçek benzeri görünümlü nukleusa sahip plazma hücrelerinin multiple myelomda da görülebildiğini vurgulamak açısından önem taşımaktadır.

Anahtar kelimeler: çiçek şekilli, plazma hücresi, anaplastik, multiple myelom

Kaynaklar

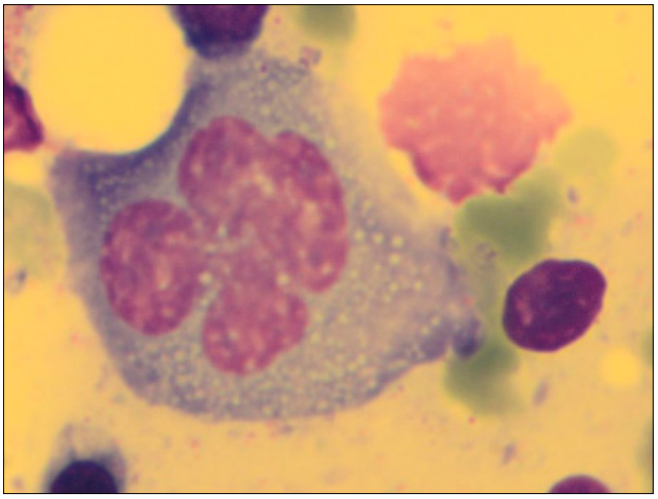
1- Sall A, Seck M, Samb D, Faye B, Gadji M, Diop S, Touré AO. Flower-Like Plasma Cell Nuclei in Multiple Myeloma. Turk J Haematol. 2021 Jun 1;38(2):153-154.

2- Gajendra S. Flower-Like Plasma Cell: A Comment. Turk J Haematol. 2021 Aug 25;38(3):228-229.

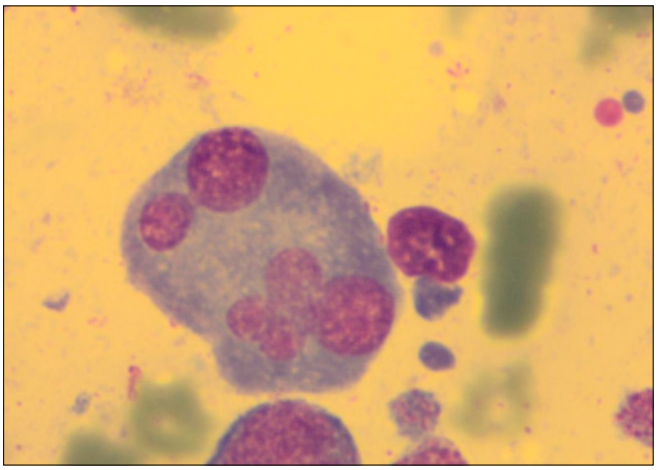
3- De Miguel Sánchez C, Robles de Castro D, Pisón Herrero C, Pérez Persona E, Salcedo Cuesta L, Guinea de Castro JM. Primary plasma cell leukaemia presenting with flower-shaped nuclei. Br J Haematol 2021;193:689.

4- Liu K, Song H, Shi J, Zhang W, Mu R, Li L. Rare case of plasma cell myeloma with megakaryoblastic morphology mimicking acute leukemia. Indian J Pathol Microbiol 2020;63:485-487.

5- Fujimi A, Nagamachi Y, Yamauchi N, Kanisawa Y. Morphological transformation of myeloma cells into multilobated plasma cell nuclei within 7 days in a case of secondary plasma cell leukemia that finally transformed as anaplastic myeloma. Case Rep Hematol 2017;2017:5758368.



Resim 1.



Resim 2.

■ Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

P-84 **Referans Numarası: 283**

SOLİD ORGAN TÜMÖRÜ HASTALARINA UYGULANAN YÜKSEK DOZ KEMOTERAPİ EŞLİĞİNDE OTOLOG HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİNİN TEK MERKEZ SONUÇLARI

Ünal Ataş[1], Ayşe Tan Doğruel[2], Orhan Kemal Yücel[3], Utku Iltar[3], Sema Sezgin Göksu[2], Ozan Salim[3], Levent Ündar[3]

[1]Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi, İç Hastalıkları, Hematoloji Departmanı, Antalya/türkiye
[2]Akdeniz Üniversitesi, Tıp Fakültesi Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Antalya/türkiye
[3]Akdeniz Üniversitesi, Tıp Fakültesi Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Antalya/türkiye

Giriş: Hematopoetik kök hücre nakli (HCT), bazı solid organ malignitelerinde, hastalıklara göre tedavi sürecinin farklı aşamalarında, faydanılan tedavi yöntemlerindendir. 1990'lı yıllarda bazı solid organ tümörlerinde uygulanan yüksek doz kemoterapi ile birlikte otolog (oto) HCT ile elde edilen bazı başarılı sonuçlar ile birlikte o yıllardan itibaren bu yönde ilgi artsa da 2000'li yılların başında, meme karsinomu olası istisnası dışında, solid tümörlerde bu tedavi yaklaşımının faydası hâlâ belirsizdi ve birçok onkolog bu yaklaşımın durdurulması gerektiğine inanmaktaydı. Sonrasında yapılan çalışmalarda germ hücreli tümörler (GCT) dışında başarılı sonuçlar elde edilememiştir. Güncel bilgiler dahilinde ise, HCT'nin solid organ tümörlerinde kullanımı sınırlı olup, öneriler bazı seçilmiş tanılarda ve seçilmiş olgularda mevcuttur. Bizde bu retrospektif çalışma ile, son 20 yılda yüksek doz kemoterapi ile birlikte HCT uygulanan solid organ tümörüne sahip hastaları literatür bilgileri ışığında ele almak istedik.

Method: Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi erişkin HCT ünitesinde 2006-2023 yılları arasında HCT yapılan 18 yaş üstü solid organ tümörü tanısı olan 18 hasta çalışmaya dahil edildi.

Sonuçlar: HCT yapılan solid organ tümörüne sahip 19 hastadan ilk 3'ü yeterli verilerine ulaşılamaması nedeni ile analizden çıkartıldı. 16 hastanın ortanca yaşı 36,5 (21-46) olup, hastaların 13'ü (%81,2) erkekti. Tüm hastaların ECOG performans skoru 0-1 idi. Ek komorbidite açısından, farklı birer hastada kronik böbrek yetmezliği, hipertansiyon ve astım vardı. 7 hasta testis kaynaklı GCT, 4 hasta Ewing sarkomu, 1'i koryokarsinom olmak üzere 2 hasta gestastonel trofoblastik tümör, 2 hasta yumuşak doku sarkomu (1 rhabdomyosarkom, 1 sinovyal sarkom) ve 1 hasta osteosarkom tanılıydı. İlk sıra tedavide protokollerin ortanca 3 kür (2-4) uygulandığı görüldü. 7 hastada primer refrakterlik olmak üzere, nakil öncesinde 16 hastanın 14'üne relaps/refrakter hastalık vardı ve hastalara ortanca 4 (2-8) kür daha kemoterapi uygulanmıştı. Yanıt durumlarına ulaşılan 11 hastanın 5'i tam yanıt, 3'ü kısmi yanıt, 2'si stabil hastalık ve 1'i progresif hastalık ile nakile alındı. Nakillerin tamamı oto-HCT olup, 10 hasta kemoterapi+G-CSF, diğerleri ise sadece G-CSF ile mobilize edildi. İlk sıra tedavide konsolidatif oto-HCT yapılan 2 hastada da tanıdan nakile geçen zaman 6 ay iken, 14 relaps/refrakter hastada ortanca 29,5 (6-187) aydı. 11 hastaya karboplatin+etoposit, 4 hastaya yüksek doz ICE (ifosfamid, karboplatin, etoposit) ve 1 hastaya busulfan+melfalan hazırlama rejimleri kullanıldı.

Engrafman olmayan bir hasta nörolojik ve kardiyak nedenlerden, bir hasta ise klebsiella kaynaklı sepsisten engrafman süreci gerçekleşmeden kaybedildi. İkinci nakil yapılan üç hasta da dahil, oto-HCT sonrası 14 hastanın 13'ünde relaps hastalık gelişti. Bu hastaların nakil sonrası PFS'si ortanca 6,5 (2-32) aydı. Biri osteosarkom tanılı ve oto-HCT sonrası hala remisyonda ve 46 aylık OS ye sahip, diğeri testis GCT tanılı oto-HCT sonrası relaps gelişmesi nedeni ile kemoterapi altında ve 39 aylık OS'ye sahip 2 hasta dışında tüm hastalar öldü. Takip süresince sadece 1 hastada ikincil MDS gelişti. Nakillerde dahil tüm hastalara uygulanan tedavi sayısı ortanca 6 (3-14) olup, ortanca OS süresi 53 (9-213) aydı.

Tartışma: Nöroblastom ve ewing sarkomuna sahip pediatrik hastalar ile yapılan çok az sayıda randomize prospektif çalışma dışında, solid organ tümörlerinde HCT'nin yerine dair literatür bilgisine genellikle retrospektif verilerden yola çıkılarak ulaşılmıştır. EBMT 2022 yılı sonuna kadar, solid organ tümörlerine sahip 47221 hastaya, %97'si oto-HCT ve %3'ü allojenik (allo) HCT olmak üzere 65.586 nakil yapıldığını bildirmiştir. HCT genellikle GCT, nöroblastom, medulloblastom, seçilmiş meme kanseri ve sarkom gibi solid tümörler dışında önerilmemektedir. Ancak öneriler yaş faktörüne göre değişiklik göstermektedir. Pediatrik yaş gurubunda nöroblastom, medullablastom ve Ewing sarkomu, erişkin yaş grubunda ise ön planda GCT ile birlikte daha az sayıda Ewing sarkomu, seçilmiş olgularda meme ve over kanserlerinde HCT'nin önerileri mevcuttur. Ayrıca erişkin hastalarda sadece oto-HCT önerileri mevcutken ve pediatrik hastalarda yalnızca bazı seçilmiş olgu düzeyinde allo-HCT önerileri mevcuttur. Çalışmamızda, literatür ile benzer şekilde, hastalarımız ön planda GCT tanısına sahipken, literatür önerilerinde yer alan meme kanseri olgusu yoktu.

Özellikle immunoterapi ve hedefe yönelik tedavi çağında olduğumuzu varsayarsak, literatür önerileri özellikle geçmiş tedavi algoritma dönemlerine ait olup, bu hastalarda HCT'nin hem gerekliliği hem de hangi aşamada yapılmasının daha uygun olacağına dair bilgiler için, güncel ve özellikle randomize kontrollü çalışmalar gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: Solid organ tümörü, Hematopoetik kök hücre nakli

Hastaların demografik özellikleri, tedavileri ve yanıt durumları ile son durumları.

[illegible]		[illegible]
[illegible]	[illegible]	[illegible]
	[illegible]	[illegible]
[illegible]	[illegible]	[illegible]
	[illegible]	[illegible]
[illegible]	[illegible]	[illegible]
[illegible]	[illegible]	[illegible]
	[illegible]	[illegible]
	[illegible]	[illegible]
	[illegible]	[illegible]
	[illegible]	[illegible]
[illegible]		[illegible]
[illegible]	[illegible]	[illegible]
	[illegible]	[illegible]
[illegible]		[illegible]
[illegible]	[illegible]	[illegible]
	[illegible]	[illegible]
	[illegible]	[illegible]
	[illegible]	[illegible]
	[illegible]	[illegible]
[illegible]	[illegible]	[illegible]
	[illegible]	[illegible]
	[illegible]	[illegible]
[illegible]		[illegible]
[illegible]	[illegible]	[illegible]
	[illegible]	[illegible]
[illegible]		[illegible]
[illegible]		[illegible]
[illegible]	[illegible]	[illegible]
	[illegible]	[illegible]
[illegible]	[illegible]	[illegible]
	[illegible]	[illegible]

■ Kemik İliği Yetersizliği ve Myelodisplastik Sendromlar

P-85 **Referans Numarası: 285**

BİR OLGU SUNUMU: PARVOVİRÜS B19 İLİŞKİLİ EDİNİLMİŞ SAF ERİTROİD APLAZİ

Selin İldemir Ekizoğlu[1], Fazıl Çağrı Hunutlu[2], Tuba Ersal[2], Vildan Özkocaman[2], Fahir Özkalemkaş[2]

[1]Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları A.b.d, Bursa, Türkiye
[2]Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji B.d, Bursa, Türkiye

Giriş: Edinilmiş saf eritroid dizi aplazisi (ESEDA), çok düşük retikülosit sayısı ve kemik iliğinde eritroid öncüllerin hemen hemen yokluğu ile karakterize bir hastalıktır. Tam kan sayımında normositer anemi, normal sayıda lökosit ve trombosit izlenir(1). Dev pronormoblastlar karakteristik olarak kemik iliğinde gözlenir. Anemi, saf eritrorid dizi aplazisinden kaynaklandığı için periferik retikülositler önemli ölçüde azalır. Retikülosit indeksi sıfır veya sıfıra yakın hesaplanır(4). Primer, sekonder ve konjenital olarak üç gruba ayrılır(2). Sekonder ESEDA'nın enfeksiyöz nedenlerinden Parvovirüs B19 (PVB19) ilişkili ESEDA ve tedavi yaklaşımı bu olguda anlatılacaktır.

Olgu: 26 yaş erkek; 2017 yılında akut böbrek yetmezliği ve bilateral hidronefroz nedenli tarafımıza başvurdu. Yapılan incelemeler sonucunda diffüz büyük B hücreli lenfoma tanısı ile 6-kür R-CHOP tedavisi aldı. Takiplerinde 1. komplet remisyonda (CR) iken 2022 Mart ayında nüks saptandı. R-DHAP kurtarma tedavisi ile kemosensitivite sonrası otolog kök hücre nakli planlandı ancak hasta kabul etmedi. Takipsiz kalan hastada Ekim 2022'de 2. nüks saptandı. 2. nüksünde santral sinir sistemi tutulumu da saptanan hastaya 4 kür MATRIX sonrası 13 Kasım 2023'te otolog kemik iliği nakli yapıldı. Nakil sonrası +100.günde yapılan PET-BT ve kranial görüntüleme sonucunda CR saptandı. OKİT sonrası +7.ayında derin anemi gelişen (5,8 gr/dl) retikülosit yüzdesi düşük (retikülosit yüzdesi:%0,2; düzeltilmiş retikülosit yüzdesi:%0,0002) hastada nüks şüphesi ile PET-BT ve kemik

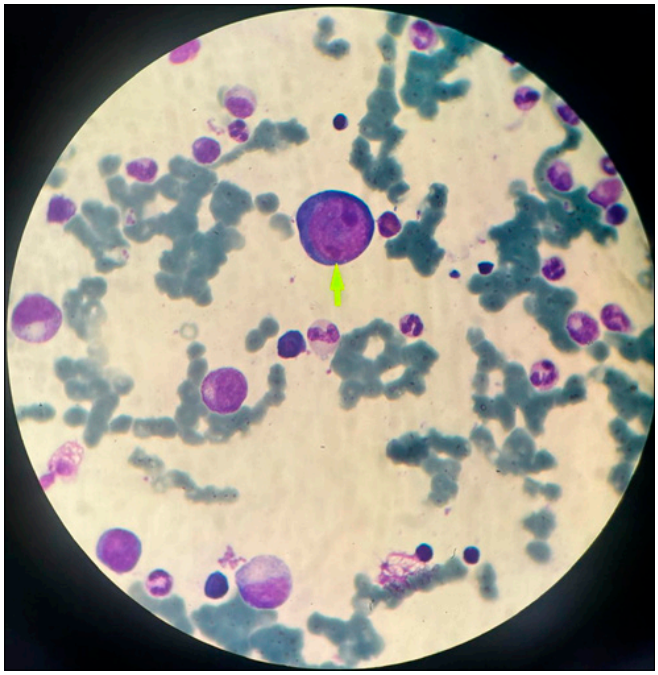
iliği biyopsi yapıldı. PET-BT'de aktif hastalık bulgusu saptanmadı. Biyopsi eritroid öncüllerde belirgin azalma ve dev pronormoblastların görüldüğü normosellüler kemik iliği olarak değerlendirildi (Şekil-1). PVB19 Ig M ve Ig G gönderilerek antikorları negatif saptanan hastadan kandan PVB19 DNA PCR gönderildi. DNA PCR >15.000.000 kopya saptanan hastaya edinsel saf eritroid dizi aplazisi tanısı konarak, intravenöz immün globulin (IVIG) tedavisi başlandı. 5 gün 400 mg/kg/gün dozundan IVIG uygulanan hastada 1. haftada kontrol hemoglobin düzeyi 10 olarak saptandı.

Sonuç: PVB19 nakil sonrası nadir görülmekle birlikte mortalitesi yüksek önemli bir enfeksiyöz komplikasyondur. Kemik iliği nakli sonrası ilk 1 yıl içerisinde görülme prevelansı yaklaşık %1-2'dir.(7) PVB19 enfeksiyonunun baskın klinik bulgusu anemidir, ancak hepatit, miyokardit veya pnömonit de gözlemlenebilir. (5) Nakil sonrası refrakter ve şiddetli anemi ile başvuran hastalarda göz önünde bulundurulmalıdır. Tanı için PCR kullanılması akut enfeksiyon döneminde antikor yanıtı geliştiremeyen immünokompramize posttransplant hastalarda oldukça faydalıdır. Tedavi yaklaşımı temelinde replasman ve intravenöz immünglobulin vardır. IVIG'in optimal dozu ve süresi net olmamakla birlikte hastaların çoğuna 2-5 günlük bir süre içinde toplam 2 gr/kg doz uygulanır.(8) IVIG'e rağmen dirençli anemisi olan hastalarda tedavi seçeneği olarak foskarnet hakkında çalışmalar sürdürülmektedir.(6)

Anahtar kelimeler: Saf eritroid Aplazi,Kemik İliği Transplantasyonu, Parvovirüs B19, Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma

Kaynaklar

1. Means RT Jr. Pure red cell aplasia: The second hundred years. Am J Med Sci. 2023 Sep;366(3):160-166. doi: 10.1016/j.amjms.2023.06.009. Epub 2023 Jun 14. PMID: 37327996
2. Means RT Jr.Pure red cell aplasia, BLOOD, 24 NOVEMBER 2016,Volume 128, Number 21, doi.org/10.1182/blood-2016-05-717140
3. Flunker G, Peters A, Wiersbitzky S, Modrow S, Seidel W. Persistent parvovirus B19 infections in immunocompromised children. Med Microbiol Immunol. 1998 Mar;186(4):189-94. doi: 10.1007/s004300050063
4. Cassinotti P, Burtonboy G, Fopp M, Siegl G. Evidence for persistence of human parvovirus B19 DNA in bone marrow. J Med Virol. 1997 Nov;53(3):229-32
5. Eid AJ, Brown RA, Patel R, Razonable RR. Parvovirus B19 infection after transplantation: a review of 98 cases. Clin Infect Dis. 2006 Jul 1;43(1):40-8. doi: 10.1086/504812. Epub 2006 May 12
6. Yu Y, Bao R, Lyu J, Wu J, Chen J, Peng W. Foscarnet Therapy for Pure Red Cell Aplasia Related to Human Parvovirus B19 Infection in Kidney Transplant Recipients: A Preliminary Exploration. Infect Drug Resist. 2021 Jul 27;14:2911-2923. doi: 10.2147/IDR.S321936
7. Broliden K. Parvovirus B19 infection in pediatric solid-organ and bone marrow transplantation. Pediatr Transplant. 2001 Oct;5(5):320-30. doi: 10.1034/j.1399-3046.2001.00035.x. PMID: 11560750.
8. Frickhofen N, Arnold R, Hertenstein B, Wiesneth M, Young NS. Parvovirus B19 infection and bone marrow transplantation. Ann Hematol. 1992 Jun;64 Suppl:A121-4. doi: 10.1007/BF01715363. PMID: 1637889.



Şekil 1. Kemik iliği Biyopside İzlenen Dev Pronormoblast

■ Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları

P-86 Referans Numarası: 286

NADİR HEMOSTAZ BOZUKLUĞU FAKTÖR V-VIII KOMBİNE EKSİKLİĞİ: 6 VAKA

Murat Yıldırım[1], Esat Artan[2], Selim Sayın[1], Duygu Gül[1], Burak Duludağ[1], Haydar Zengin[1], Esen Coşkun[1], Meltem Aylı[1]

[1]Gülhane Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Ankara
[2]Gülhane Tıp Fakültesi

Amaç: Faktör V ve FVIII'in kombine eksikliği (F5F8D) nadi bir hemostaz bozukluğudur. Bizde kliniğimize refere edilen 6 F5F8D vakasının başvuru bulguları, kanama klinikleri ve yönetimlerinde yapılan uygulamaları bu bildirimizde paylaşmak istedik.

Giriş: Faktör V ve FVIII'in kombine eksikliği (F5F8D) ilk kez 1954 yılında İsviçreli bir çift kardeşte bildirilen nadir bir kanama bozukluğudur. O zamandan beri literatürde 200'den fazla vaka bildirilmiştir. Diğer nadir otozomal resesif bozukluklarda olduğu gibi, F5F8D genellikle akrabalık ile ilişkilidir. Dünyanın her yerinde görülmesine rağmen, F5F8D vakaları en çok Akdeniz, Orta Doğu ve Güney Asya ülkelerinde yoğunlaşmaktadır; bunun nedeni muhtemelen bu bölgelerdeki akraba evliliklerinin yaygınlığıdır. F5F8D, plazma FV ve FVIII'in aynı anda normalin %5 ila 30'una düşmesi ve hafif-orta şiddette kanama semptomları ile karakterizedir. F5F8D'nin moleküler temelinin geçen yüzyılın başında LMAN1 (lektin mannoz bağlayıcı, 1) veya MCFD2'deki (çoklu pıhtılaşma faktörü eksikliği geni 2) mutasyonlar olduğu keşfedilmiştir.Bu iki gen tarafından kodlanan proteinler, FV ve FVIII'in etkin bir şekilde salgılanması için gerekli olan yeni bir hücre içi trafik yolunda işlev görmektedir. F5F8D semptomları genellikle hafiftir. Hindistan, İran ve İsrail'deki büyük F5F8D kohortlarının verilerine göre travma/cerrahi kaynaklı kanamanın en sık bildirilen klinik şeklidir. Vakalar sıklıkla travma, ameliyat ve doğum sırasında ve sonrasında aşırı kanama ya da aile öyküleri ile tanı almaktadır. Yaygın spontan kanama semptomları arasında epistaksis, diş eti kanaması, kolay morarma ve menoraji yer alır. Daha az sıklıkla hemartroz, gastrointestinal kanama, hematüri ve intrakraniyal kanama bildirilmiştir. Erkeklerde sünnete bağlı kanama, sünnetin yaygın olarak uygulandığı bölgelerde sıklıkla bildirilmektedir. Kadınlarda, bildirilen tüm çalışmalarda hastaların çoğunda menoraji saptanmıştır. Farklı bölgeler arasında spontan kanama semptomlarının yaygınlığında bazı farklılıklar olduğu görülmektedir. Hafif-orta şiddetteki kanama semptomları nedeniyle tedavi, kanamanın şiddetine bağlı olarak TDP, Faktör VIII ektresi, DDAVP, rFVIIa kullanılarak tedavi edilebilmektedir. Bizim kliniğimize refere edilen hastaların 2 si erkek 4 ü kadın hastaydı ve kanama klinikleri çok silikti. Cerrahi işlem esnasında gelişen kanamaları haricinde kanama klinikleri silikti. F5 ve F8 sevileri litertür ile uyulu olarak %10 -30 arasında seyretmekteydi. 2 vaka aile içi tarama ile tespit edilmişti. 2 vaka cerrahi sonrası uzamış kanama nedeni ile kliniğimize refere edilmişti. 1 vaka askerlik yoklamasında hastalığı beyan etmesi ile kliniğimize refere edilmişti. 6 vakanında diş çekimi, doğum, açık kırık ameliyatı gibi major cerrahi yönetimleri taze donmuş plazma ile güvenli bir şekilde yapılmıştı. Hiç bir vakada rFVIIa kullanımı gerekmemişti. Vakaların özellikleri tablo -1 de özetlenmiştir.

Anahtar kelimeler: FV FVIII kombine eksikliği, F5F8D

Kaynaklar

1-Palla R, Peyvandi F, Shapiro AD. Rare bleeding disorders: diagnosis and treatment. Blood. 2015;125(13):2052-2061.

2-Mumford AD, Ackroyd S, Alikhan R, et al. ; BCSH Committee. Guideline for the diagnosis and management of the rare coagulation disorders: a United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organization guideline on behalf of the British Committee for Standards in Haematology. Br J Haematol. 2014;167(3):304-326.

3-Peyvandi F, Palla R, Menegatti M, Mannucci PM. Introduction. Rare bleeding disorders: general aspects of clinical features, diagnosis, and management. Semin Thromb Hemost. 2009;35(4):349-355.

Tablo 1. F5F8D vakalarının bulgularının özeti

Vaka	Cinsiyet	Anne-Baba Akraba mı?	Yaş	Tanı Yaşı	Tanı Kliniği	FV Düzeyi %	F8 Düzeyi %	Tedavi Yönetimi	Düzenli Proflaksi Tedavisi gereksinimi	Ailede Başka Tanı alan vaka var mı?	Yıllık Kanama Kliniği ve Sıklığı
1	Erkek	Evet	37	7	Uzamış Sünnet Kanaması	11	15	TDP	Hayır	Kız kardeşi (Vaka 6)	Kanama anamnezi yok
2	Erkek	Evet	32	1	Uzamış Sünnet Kanaması	9	18	TDP	Hayır	Kız Kardeşi(Vaka 3)	Yılda 1-2 eklem içi kanama(Spor ile)
3	Kadın	Evet	24	1	Aile öyküsü-Tarama ile tespit	15	18	TDP	Hayır	Erkek Kardeşi (Vaka 2)	Uzamış menstursayon kanamaları, Ayda 1-2 kez buurn kanaması
4	Kadın	Evet	29	29	Doğum Sırasında uzamış kanama	12	20	TDP	Hayır	Kız kardeşi	Kanama anamnezi yok
5	Kadın	Evet	37	37	Kolesistektomi sonrasında uzamış kanama	17	15	TDP	Hayır	Yok	Uzamış menstursayon kanamaları
6	Kadın	Evet	28	2	Aile öyküsü-Tarama ile tespit	8	22	TDP	Hayır	Erkek Kardeşi (Vaka 1)	Nadir dişeti kanaması, uzamış menstursayon kanamaları

Tablo 2. F5F8D vakalarının koagülasyon testleri

Vaka	Fibirnojen	APTT	PTZ
1	Normal	Uzamış	Uzamış
2	Normal	Uzamış	Normal
3	Normal	Normal	Uzamış
4	Normal	Uzamış	Normal
5	Normal	Normal	Uzamış
6	Normal	Uzamış	Normal

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-87 Referans Numarası: 290

NADİR BİR HASTALIK: PRİMER KEMİK LENFOMASI OLGU SUNUMU

Cem Selim[1], Shabnam Shahab[2], Rafiye Çiftçiler[1]

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

Giriş: Birincil kemik lenfoması (BKL), Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından uzak visseral veya lenf nodu tutulumu olmayan bir veya daha fazla kemik lezyonu veya bölgesel lenf nodu tutulumu olan veya olmayan tek bir kemik lezyonu olarak tanımlanmaktadır. Lenfomanın nadir görülen bir alt tipi birincil kemik lenfomasıdır. Non-Hodgkin lenfomaların yüzde bir ila üçü, ekstranodal non-Hodgkin lenfomaların yüzde beşi ve birincil kemik malignitelerinin yüzde üçü birincil kemik lenfomalarıdır (1).

BKL herhangi bir yaşta herkesi vurabilirken, erkeklerin 45 ila 60 yaşları arasında kadınlardan daha fazla teşhis edilme olasılığı vardır (2). En tipik klinik belirtiler arasında elle tutulur kitle, yumuşak doku ödemi, patolojik kırık ve lokalize kemik ağrısı bulunur. Spesifik olmayan klinik belirtiler sıklıkla tanıda gecikmeye neden olur; hastalık, histolojik ve immünohistokimyasal incelemenin doğrulama görevi gördüğü görüntüleme incelemeleri ve klinik muayenenin bir karışımı kullanılarak teşhis edilir. BKL iskeletin herhangi bir bölgesinde ortaya çıkabilse de, Femur, Humerus, Tibia, Spine ve Pelvis en sık etkilenenlerdir. BKL görüntüleme sonuçları oldukça düzensiz ve spesifik değildir (3). BKL örneklerinin çoğu özellikle germinal merkez sentrositlerden türetilmiştir ve germinal merkez hücre kökeninin B hücresi benzeri alt tipine girer. Belirli bir prognoz, histogenez, gen ifadesi ve mutasyon profiline sahip miRNA'nın varlığına dayanarak, BKL benzersiz bir klinik varlık olarak kabul edilir. BKL için prognoz, özellikle kombinasyon kemoradyoterapi kullanıldığında iyidir (4).

Bizim vakamızda, bu nadir hastalığı daha iyi anlamak ve literatüre katkıda bulunmak için bu tür vakaları BKL tanısı almış bir hasta üzerinden incelemek istedik.

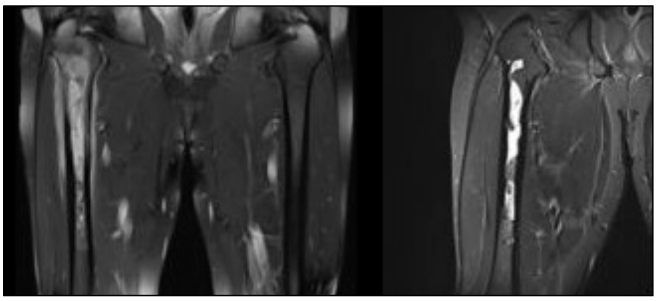
Vaka Raporu: Bilinen bir hastalığı olmayan 39 yaşında erkek hasta, sağ kalçada ağrı şikayetiyle Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon polikliniğine başvurdu. Sağ Femur'un proksimal diafizyal kesitinden başlayıp yaklaşık 20 cm'lik kraniokaudal segment boyunca distal diafizyal kesite kadar uzanan intramedüller yerleşimli T1 sekanslarında MRI taramaları yapıldı. T2 sekanslarında açıkça hipointens, hiperintens bir lezyon var. Kontrastlı seride, lezyon izi boyunca proksimal olarak yaklaşık 12 cm'lik bir segment boyunca uzanan, femuru ön tarafta daha belirgin bir şekilde çevreleyen ve en kalın noktasında yaklaşık 20 mm olan solid, iyi tanımlanmış kontrast arttırıcı bir bileşen var. "Femur'un proksimal diafizyal kesitinde önde sınırlı alanlarda belirgin kortikal yıkım görüldü" şeklinde yorumlandı (Şekil 1). MRI'daki lezyondan kemik biyopsisi alındı. Patoloji sonucu Ki-67 indeksi yüksek, LCA, CD20, bcl-6 ve Vimentin pozitif, germinal merkez fenotipli diffüz büyük B hücreli lenfoma olarak tanı aldı. Tanı anında çekilen PET-CT sonucunda lenf nodu tutulumu saptanmadı. Kemik iliği biyopsisi yapılan hastada kemik iliği tutulumu saptanmadı. Ayrıca hastaya kemoterapi olarak R-CHOP rejimi başlandı. 6 kür R-CHOP kemoterapi rejimi sonrası çekilen MR'da istenilen tedavi yanıtı alınamaması üzerine hastaya ikinci sırada 3 kür R-ICE kemoterapi rejimi verildi. Kemoterapi ile birlikte pelvik bölgeye 24 gün küratif radyoterapi uygulandı. Hastanın 2. basamak tedaviye yanıtına yönelik çekilen MR sonucunda destrüktif bulguların ortadan kalkması üzerine çekilen PET-BT'de "sağ femur proksimalinde hafif artmış FDG tutulumu gösteren intramedüller lezyon (SUVmax: 2.81)" gözlenmesi üzerine hastanın tedavisiz takibine karar verildi (Şekil 1).

Tartışma: BKL'nin kesin tanımı tartışmalı bir konu olmaya devam etmektedir. Şu anda bu malignitenin gelişimiyle ilgili net bir şekilde tanımlanmış bir risk puanlaması bulunmamaktadır (1). Hastalığın prognozu için tasarlanan prognostik puanlar ve uluslararası prognostik indeks (IPI) gibi daha önce kullanılan puanlar, hastalığın prognozunu göstermede sınırlı bir yere sahiptir. IELSG 14 çalışmasına göre, LDH değerinin artması prognozu göstermede değerli olabilir (5). Tedavide radyoterapinin önemi vaka serilerinde vurgulanmaktadır (1,6). Bizim vakamızda, LDH değerinin hasta takibindeki önemini ve tedavide radyoterapinin önemini gösterdik.

Anahtar kelimeler: Lymphoma, Malignant, Bone Neoplasms

Kaynaklar

1. Bindal P, Desai A, Delasos L, et al. Primary Bone Lymphoma: A Case Series and Review of Literature. Case Rep Hematol. 2020 ;10:4254803.
2. Yang, Xing-yao, Xin He, and Yun Zhao. "[Retracted] Nomogram-Based Prediction of Overall and Cancer-Specific Survival in Patients with Primary Bone Diffuse Large B-Cell Lymphoma: A Population-Based Study." Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine 2022.1: 1566441.
3. Yeom, Jeong A., et al. "A rare manifestation of solitary primary bone lymphoma of the finger: a case report." Investigative Magnetic Resonance Imaging 2018; 22(4) (2018): 240-244.
4. Kanavos T, Birbas E, Papoudou-Bai A, Hatzimichael E, Kitsouli A, Karpathiou G, Kanavaros P. Primary Bone Lymphoma: A Review of the Literature with Emphasis on Histopathology and Histogenesis. Diseases. 2023; 2;11(1):42.
5. Heyning, F. H., Hogendoorn, P. C. W., Kramer, M. H. H et al. "Primary lymphoma of bone: extranodal lymphoma with favourable survival independent of germinal centre, post-germinal centre or indeterminate phenotype." Journal of clinical pathology 2009;62(9): 820-824.
6. de Groen, Ruben AL, van Ejik R, et al. "Frequent mutated B2M, EZH2, IRF8, and TNFRSF14 in primary bone diffuse large B-cell lymphoma reflect a GCB phenotype." Blood advances 2021; 5(19): 3760-3775.



Şekil 1. Hastanın tedavi öncesi ve sonrası femur MRI görüntüleri

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-88 Referans Numarası: 291

PERİFERİK YAYMADAN MYCOZİS FUNGOİDES'E

İlknur Nizam Özen[1], Fatma Aykaş[1], Firdevs Pelin Eskin[1], Volkan Karakuş[1], Erdal Kurtoğlu[1]

[1]*Antalya Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Kliniği*

Giriş: Primer deri lenfomaları öncelikle deriyi tutan ancak ileri evrelerde periferik kan, lenf nodları ve iç organlara yayılabilen derinin neoplastik hastalıklarıdır. Erken evredeki hastaların çoğunda deriye yönelik ve sitotoksik olmayan tedavilerle (kortikosteroidler, interferon, PUVA, retinoik asit, vs) yüksek cevap oranları bildirilmektedir. Olgumuzda demir eksikliği anemisi nedeniyle polikliniğe başvuran bir hastada cildteki lezyondan şüphelenilip periferik yaymada nadir Sezary hücresi görülmesiyle tanı alan bir hastamızdan bahsedilecektir.

Olgu Sunumu: Şehir dışında yaşayan 27 yaşındaki kadın hasta intravenöz tedavi sonrası geliştiği bildirilen cilt döküntüleri nedeniyle yönlendirilmiş. Hastanın bilinen hiç bir hastalığı yok, düzenli olarak kullandığı bir ilaç yok. Ergenlik döneminden itibaren ara ara ağızdan demir tedavisi aldığını, ilk kez 3 ay önce kendisine damardan demir tedavisi aldığını belirtiyor. Demir tedavisi sonrası alnında kahverengi lekeler belirdiğini, bunun için dermatoloji hekimine gittiğinde cilt altına demir geçişi olabileceği ve hematoloji uzmanına başvurması gerektiği bilgisi verilmesi nedeniyle tarafımıza başvurduğunu anlattı. Fizik muayenede frontal bölgede saçlı deriyi de içeren yaklaşık 3x8 cm genişliğinde bir alanda kahverengi renkte lezyon izlendi. Periferik kan değerlerine bakıldığında Hb:11.8 gr/dl, beyaz küre: 10.800 gr/dl, trombosit sayısı: 344.000/mm^3 olarak izlendi. LDH düzeyi normaldi. Hasta şehir dışından geldiği için ayrılmak zorunda olduğunu belirtti. Daha sonra periferik yayma incelendiğinde nadir Sezary hücreleri izlenmesi nedeniyle hastaya telefonla bilgi verilerek mutlaka cilt lezyonundan örnek alınması ve sonucuyla tarafımıza başvurması gerektiği bildirildi. Hasta daha sonra telefonla tarafımıza başvurarak patoloji sonucunun çıktığını bildirdi. Patolojik tanısının mycozis fungoides olduğunun görülmesi üzerine hasta ileri tetkik için merkezimize davet edildi.

Çıkarım: Tüm periferik deri lenfomalarının yaklaşık %40'ını mycozis fungoides oluştururken bu olguların %3-5'inde Sezary Sendromu gelişir. En önemli prognostik faktörler hastanın yaşı, deri tutulumunun tipi ve yaygınlığı, evresi, deri dışı tutulumun varlığı ve çevresel kanda patolojik hücre grubu olmasıdır. Periferik kan yaymasında Sezary hücrelerinin taranması, akış sitometrik olarak CD4+ hücrelerinin artışı ve CD4/CD8 oranının yükselmesi gibi anormal immünfenotip ortaya çıkarılmalıdır. Evreleme amaçlı radyolojik görüntüleme yapılması da önemlidir. Bazen erken evrelerde bile periferik kan yaymasında Sezary hücreleri izlenebileceğinden kliniği periferik deri lenfomasını düşündüren hastalarda dikkatli bir periferik yayma değerlendirmesi önemlidir.

Anahtar kelimeler: primer deri lenfomaları, mycozis fungoides, Sezary hücresi

■ Erişkin Akut Lösemiler

P-89 Referans Numarası: 293

OLGU SUNUMU: DİSSEMİNE İNTRAVASKÜLER KOAGULOPATİ İLE BAŞVURAN FLT3 (+) AKUT MİYELOİD LÖSEMİ

Mısra Arslan[1], Yasemin Özgür[2], İstemi Serin[2], Mesut Ayer[2]

[1]*Başakşehir Çam Ve Sakura Şehir Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği*

[2]*Başakşehir Çam Ve Sakura Şehir Hastanesi, Hematoloji Kliniği*

Giriş: Akut miyeloid löseminin (AML) klinik prezentasyonları subtiplerine göre farklılık gösterebilmektedir. Dissemine intavasküler kaogülasyon (DİK) sıklıkla akut promiyelositik lösemi (APL) ile ilişkilendirilmiştir. Bu olgu sunumu ile APL dışı AML olan bir hastanın DİK ile prezentasyonu sunumuna değer görülmüştür.

Olgu: Hipertansiyon, lomber disk hernisi ve geçirilmiş tüberküloz hikayesi mevcut olan 64 yaşında kadın hasta, bir haftadır varolan şiddetli bel ağrısı, nefes darlığı ve kanlı kusma ile acile başvurdu. Muayenesinde genel durum kötü, non-oryante, non-koopere, oda havasında oksijen satürasyonu %75-80, hipotansif, takipneik, taşikardik olan hastanın, abdomen solunumu, bilateral yaygın wheezengi, vücudunda yaygın ekimozu, ağız içinde kurumuş kan lekeleri ve rektal tuşede taze kanla karışık gaita bulaşı mevcuttu. Pulmoner emboli ön tanısıyla cekilen bilgisayarlı tomografi (BT)-anjiografi görüntülemesinde pulmoner arterler açık, herhangi bir tromboz/ infarkt bulgusu saptanmadı. Hastanın acile gelişinde çekilen beyin, toraks ve pelvis BT'lerinde anlamlı patoloji saptanmadı. Yapılan EKO'da,EF:%60, sag kalp yüklenme bulguları yoktu. Hasta entübe edilerek hastanemizin yoğun bakım servisine yatırıldı.

Hastanın gelişindeki lökosit: 21310/mm^3, monosit: 16250/mm^3, nötrofil: 1670/mm^3, bazofil: 80/mm^3,hemoglobin: 12,8 g /dL, trombosit: 12000 / mm^3, C- reaktif protein: 209 mg/l, laktat dehidrogenaz: 16768 U/L,ürekreatinin normal, aspartat aminotransferaz:375 U/L, alanin aminotransferaz: 28 U/L, aktive parsiyel tromboplastin zamanı:36,9 saniye ve INR:1,4, fibrinojen: 150mg/dl idi.

Ön planda akciğer enfeksiyonu ve akut lösemi düşünüldü. Periferik yaymasında monositoid tarzda blastik morfolojide hücreler görülmesi üzerine kemik iliği biopsisi yapıldı; akış sitometri sonucu MPO, CD33, CD34, CD117, CD13, CD14, HLA DR pozitif olması ile AML, NOS, akut miyelomonositik lösemi subtipini (ICC 2022) destekler şekilde raporlandı. Bunun üzerine hastaya yoğun bakım servisinde hidrasyonu yapıldı, hidroksiüre başlandı. Akut faz yüksekligi ve akciğer tomografisinde minimal konsolide alanların olması nedeniyle enfeksiyon hastalıkları tarafından piperasilin-tazobaktam ve klaritromisin başlandı. Takibi sırasında gastrointestinal (GİS) kanama geçiren hastaya gerekli durumlarda trombosit ve eritrosit süspansiyon replasmanları yapıldı. Genel durumu toparlayan GİS kanama acısından stabilleşen hasta extübe edilerek hematoloji servisine alındı. Remisyon indüksiyon tedavisi olarak 7+3 başlandı. Flt3+ gelmesi ile tedaviye 8. günde midostaurin eklendi. Tüberküloz gecirme öyküsü olan hasta göğüs hastalıklarının da önerisiyle ve 2 yıl devam etmek üzere izoniazid profilaksisine başlandı. Hastanın 7+3 indüksiyon tedavisi sonrasında 7. günde sağ kolda güç kaybı, şiddetli baş ağrısı ve yaygın stridoru gelişti. Kulak burun muayenesinde yaygın mukozit bilateral vokal kordlarda ödem görüldü; etyolojiye yönelik EMG ve kranial magnetik rezonans (MR) görüntüleme yapıldı. Kranial MR'ında mikrohemorajik odaklar ve multiple metastaz lehine raporlanan lezyonlar mevcuttu, nöroşirurji ile konsülte edildi ek önerileri olmadı. Hastanın eş zamanlı sağ bacağında çap farkı, kızarıklık ve ısı artışı olması nedeniyle çekilen venöz doppler ultrasonografide sağ eksternal iliak ven, ana femoral ven safenofemoral bileşke düzeyinde distalden trifurkasyon düzeyine kadar ve popliteal ven lümeni içerisinde trombüs görüldü. Yeni gelişen kranial hemorajileri olan ve trombositopenisi bulunan (<30000/mm^3) hastaya düşük molekül ağırlıklı heparin verilemedi; kalp damar cerrahisi ile konsülte edilen hastaya antikoagulan tedavi önerildi ancak, girişimsel radyoloji tarafından vena kava inferior filtresi taktırılması daha uygun görüldü. Bir ay vena kava inferior filtresi takılı şekilde kontrol beyin BT ile takip edildi. Hastanın servis takibi sırasında konsolidasyon tedavisine yüksek doz sitozin arabinozid (3000 mg/m2 D1,3,5) ile devam edildi.Vena kava filtresi takıldıktan 1 ay sonra nöroloji ile görüşülerek aktif hemorajik alan olmadığı ve trombosit sayısı 100000/mm^3 üzerrinde olduğu için vena kava inferior filtresi çıkarıldı. Hastaya varis çorabı verildi ve 2x0,6 ml enoksoparin subkutan tedavisi başlandı. Hasta servis yatışında stabil şekilde takip edildi.

Tartışma: Sepsis, ilaçlar, jinekolojik nedenler veya APL gibi lösemiler seyrinde gelişebilen DİK, tüketim koagulopatisine baglı şiddetli trombositopeni, pıhtılaşma faktörlerinin bozukluklarına baglı kanama veya intravasküler tromboz ile karakterize, yönetimi zor bir tablodur. Bizim hastamızda kanama ve tromboz birlikteliği, hastanın yönetiminde kritik kararlar alınmasına neden oldu. APL dısında da AML hastalarında da DİK gelişebilecegi; intrakraniyal kanamalı, trombositopenik, düşük molekül ağırlıklı heparin verilemeyen hastaların vena kava inferior filtresi gibi mekanik önlemler alınarak takip edilebilecegi vurgulamak amacıyla bu olgu sunuma layık görüldü.

Anahtar kelimeler: Dissemine intravasküler koagulasyon, akut miyeloid lösemi, akut miyelomonositik lösemi, kanama, tromboz

Kaynaklar

1. Franchini M, Di Minno MN, Coppola A. Disseminated intravascular coagulation in hematologic malignancies. Semin Thromb Hemost. 2010 Jun;36(4):388-403. doi: 10.1055/s-0030-1254048. Epub 2010 Jul 7. PMID: 20614391.
2. Barbui T, Falanga A. Disseminated intravascular coagulation in acute leukemia. Semin Thromb Hemost. 2001 Dec;27(6):593-604. doi: 10.1055/s-2001-18865. PMID: 11740683.

■ Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

P-90 Referans Numarası: 294

PERİKARDİYAL EFÜZYONUN NADİR BİR NEDENİ OLARAK KRONİK MİYELOMONOSİTİK LÖSEMİ (KMML): BİR OLGU SUNUMU

Onur Ozan Arslan[1], Ajda Güneş[1,2], Nur Akad Soyer[1,2], Fahri Şahin[1,2], Derya Demir[3], Mustafa Harman[4], Sanem Nalbantgil[5], Güray Saydam[1,2]

[1]Ege Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı
[2]Ege Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı ;
[3]Ege Üniversitesi Patoloji Anabilim Dalı ;
[4]Ege Üniversitesi Radyoloji Anabilim Dalı ;
[5]Ege Üniversitesi Kardiyoloji Anabilim Dalı

Giriş: Perikardiyal efüzyon, visseral ve parietal perikard yaprakları arasında sıvı birikmesi olarak tanımlanır ve etiyolojisi geniş bir yelpazeye yayılabilir. Enfeksiyöz ve enfeksiyöz olmayan sebepler olarak sınıflandırılan bu durum, enfeksiyöz olmayan nedenler arasında neoplastik, travmatik, metabolik, immünolojik ve idiyopatik etmenlerle ilişkilidir. Pratikte, perikardit olgularının çoğu idiyopatik olarak kabul edilirken, maligniteler nadiren de olsa sekonder perikardiyal efüzyon gelişimine yol açabilir. Malignite, özellikle kardiyak olmayan primer tümörlerin metastatik yayılımı, perikardiyal efüzyon tanısında önemli bir ayırıcı tanı olarak karşımıza çıkmaktadır. Solid tümörlerde daha sık görülmekle birlikte, hematolojik maligniteler, özellikle miyelodisplastik sendrom (MDS), akut lösemi ve lenfoma gibi hastalıklarda da perikardiyal efüzyon bildirilmiştir. Ancak, hematolojik durumlarla ilişkili perikardiyal efüzyonlar son derece nadir görülür Olgu: Bilinen benign prostat hiperplazisi (BPH) ve evre 3A kronik böbrek hastalığı (KBH) tanılı 86 yaşındaki erkek hasta, 6 aydır devam eden halsizlik ve çabuk yorulma şikayetleriyle başvurduğu iç hastalıkları polikliniğinde yapılan tetkiklerinde lökositoz (WBC: 116.000/µL), nötrofil:86.730 /µL, monosit:15260 /µL,lenfosit:7950 /µL, eozinofil:1750 /µL anemi (hemoglobin: 8.1 g/dL) ve trombositopeni (60.000/µL) saptanması üzerine kliniğimize yönlendirilmiş. Sistem sorgusunda göğüs, sırt ve karın ağrısı şikayetleri tarifleyen hastanın fizik muayenede kalp seslerinde azalma, EKG'de hipovoltaj ve hipotansiyon (88/63 mmHg) tespit edilmesi üzerine PAAC ve ekokardiyografi ile değerlendirilmesi planlandı. PAAC grafisinde kardiyomegali saptanmış, ekokardiyografide ise sağ ventrikül çevresinde 2.5 x 2.7 cm bası bulgusu veren sıvı izlendi. Perikardiyal tamponad ile uyumlu bulunan bu bulgular sonrası perikardiyosentez yapıldı ve hemorajik içerikli 400 cc sıvı boşaltılarak pig tail katater tatbik edildi. Tamponad kliğininin drenajla geçici düzelmesinin ardından hastanın tetkiklerine devam edildi, laboratuvar sonuçlarında LDH: 415 U/L, albümin: 34.6 g/L, globulin: 29 g/L, kreatinin: 2.45 mg/dL, kalsiyum: 8.2 mg/dL, sedimentasyon: 13 mm/saat, triptaz: 130 µg/L, IgG, IgA, IgM düzeyleri normal, serbest Kappa/serbest Lambda oranı: 1.726 olarak raporlandı ve periferik yaymada monoblastik morfolojide %5-6 blastik hücre gözlendi. Bu bulgular doğrultusunda hastaya kemik iliği biyopsisi planlandı ve perikardiyal sıvıdan alınan örneğin patolojik incelemesinde; granülosiler serinin matür ve matürasyona yakın elemanları saptandı. Kemik iliği patolojisi, %98 hiperselüler kemik iliği ve belirgin artış gösteren poligonal mast hücreleri ile dikkat çekmiş olup, bir kısmında CD25 ekspresyonu gözlenmiştir. Bu bulgular doğrultusunda hastada "hematolojik neoplazi ilişkili sistemik mastositoz" şüphesi doğmuş ve hasta KMML tanısıyla önce sitoredüktif tedavi amacıyla 4 günlük hidroksiüre tedavisi sonrası 75 mg/m2 azasitidin tedavisine başlanmıştır. 2 kür azasitidin tedavisi ile perikardiyal efüzyon tekrarlamadı ve halihazırda azasitidin tedavisine devam ediliyor.

Tartışma: KMML, hem miyeloproliferatif neoplazmların (MPN) hem de miyelodisplastik sendromların (MDS) klinik ve patolojik özelliklerini taşıyan hibrit bir hematolojik malignitedir. Periferik kan monositozu (>500) ve kemik iliği displazisi ile karakterize olan KMML, sıklıkla splenomegali, konstitüsyonel semptomlar ve/veya sitopeniler ile birliktelik gösterir. Genellikle yaşlı erişkinlerde görülür ve klinikte sitopenilere bağlı semptomlar (örneğin, anemiye bağlı güçsüzlük, nötropeniye bağlı tekrarlayan enfeksiyonlar, trombositopeniye bağlı kanama veya morarma), splenomegali ile ilişkili semptomlar (erken doyma veya kilo kaybı) ile kendini gösterir. İnsidansı iyi tanımlanmış olmasına rağmen, KMML' nin perikardiyal efüzyon şeklinde prezente olması oldukça nadir olup yaşamı tehdit edebilir. Bu olgu, KMML' nin nadir bir klinik sunumu olarak perikardiyal efüzyonu ve hematolojik malignitelerle ilişkili perikardiyal komplikasyonların yönetimini vurgulamaktadır.

Anahtar kelimeler: Hemorajik Perikardiyal Efüzyon, Sitopeni, Kronik Miyelomonositer Lösemi

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-91 Referans Numarası: 297

İMMUN TROMBOSİTOPENİ SONRASI GELİŞEN ALK (+) ANAPLASTİK BÜYÜK HÜCRELİ LENFOMA

Melike Karagöz Karaduman[1], Bekir Burak İskefiyeli[1], Buğra Bostan[2], Nazlı Şenel[2], Samet Yaman[3], Abdulkerim Yıldız[3]

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

Giriş: Anaplastik büyük hücreli lenfoma (ABHL), non-hodgkin lenfomaların (NHL) %2'lik bir oranla nadir görülen bir alt tipidir. Anaplastik lenfoma kinaz (ALK) pozitif, ALK negatif ve meme implantı ilişkili anaplastik büyük hücreli lenfoma alt tiplerine ayrılmıştır. ALK (+) ABHL, ALK (-) ABHL'den daha iyi prognoza sahiptir. İmmün trombositopeni (ITP) ile birlikteliği nadirdir.

Vaka Sunumu: 34 yaşında erkek hasta splenektomili ve remisyonda ITP tanısı nedeniyle takip edilmekte olup, ateş, sol alt kadran ağrısı, kasıkta şişlik şikayeti ile başvurusu üzerine yapılan muayenede lenfadenopati saptanması üzerine yapılan yüzeyel usg sonucunda 50x21 mm boyutunda kortikal kalınlaşma gösteren 2 adet lenfadenopati izlendi. Yapılan tru cut biyopsi patoloji sonucu ALK pozitif Anaplastik büyük hücreli lenfoma olarak raporlanması üzerine, hastaya evreleme amaçlı PET-CT çekildi. PET sonucunda bilateral superior-orta jugüler posterior servikal büyüğü yaklaşık 1,5 cm boyutlu lenf nodlarında (SUVmax:6.6) Abdomende peripankreatik, retrokaval, aortakaval, paraaortik, mezenterik, pelviste bilateral ana iliak, sol eksternal iliak büyüğü yaklaşık 3,5x2 cm boyutlu lenf nodlarında patolojik artmış 18F-FDG tutulumu (SUVmax:14.1) ve sol inguinal büyüğü yaklaşık 18 mm boyutlu lenf nodlarında patolojik artmış 18F-FDG tutulumu izlenmiştir (SUVmax:11.0). Kemik iliği biyopside tutulum saptanmayan hasta evre III ALK (+) ABHL olarak kabul edildi. Hastaya CHOEP kemoterapisi verilmesi planlandı. 4 kür CHOEP sonrası tam yanıt elde edilen hastanın tedavisi 6 küre tamalandı. 6 kür kemoterapi sonrası yapılan değerlendirilmesinde tam remisyon devam eden hasta tedavisiz izlem ile takibe alındı.

Tartışma: Aynı hastada önce ITP, sonrasında Anaplastik büyük hücreli lenfoma görülmesi her iki hastalığın da altta yatan immunolojik mekanizmaların tetiklediğini düşündürebilir. Özellikle ITP de suçlanan mekanizmalardan biri olan T ve B lenfosit arasında regulasyonun kaybolması lenfoma gibi lenfoproliferatif hastalıklara da zemin hazırlayabilir. Klinisyenler, immunolojik temelli hastalıkları takip ederken lenfoma gelişebileceğini akılda tutmalıdırlar.

Anahtar kelimeler: Anahtar kelimeler: alk(-) anaplastik büyük hücreli lenfoma,ımmun trombositopenik purpura

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-92 Referans Numarası: 307

PRİMER SANTRAL SİNİR SİSTEMİ LENFOMASI TANILI HASTALARIN RETROSPEKTİF ANALİZİ

Yüksel Aslı Öztürkmen[1], Elif Aksoy[1], Emine Gültürk[1], Fehmi Hindilerden[1]

[1]Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Tıp Fakultesi Bakırköy Sadi Konuk Suam Hematoloji Kliniği

Amaç: Primer santral sinir sistemi lenfoması agresif seyirli, nadir bir Non-Hodgkin Lenfoma(NHL) tipidir. Bu çalışmada merkezimizde takip ettiğimiz Primer Santral Sinir Sistemi Lenfoması (PSSSL) tanılı hastalarımızın tanısal özellikleri, tedavi yanıtları ve takip verilerini analiz ederek deneyimimizi paylaşmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: Bakırköy Sadi Konuk Eğitim Araştırma Hastanesi Hematoloji Kliniğinde 2019-2023 yılları arasında takip edilmiş 12 hastanın verileri hastane kayıtları ve dosyalardan taranarak kaydedildi ve retrospektif olarak incelendi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 12 hastanın yaş ortalaması 53 (29-72) olup %58(7)'i erkek %42(5)'si kadındı. Tüm vakaların histopatolojik tanıları Diffüz Büyük B hücreli Lenfoma olup, subtiplerine göre %50(6)'si aktive b hücreli tip, %16,7(2)'si germinal merkez tip, %33,3 (4)'ünün ise subtipi belirlenememişti. Başvuru esnasında hastaların 3(%25)'ü dizartrik konuşma, 3(%25)'ü ekstremitelerde motor güç kaybı, 3(%25)'ü nöbet

semptomları ile başvurmuş olup 3(%25)'ünün ise başvuru sebebi sadece başağrısı ve başdönmesi idi. Semptom başlangıcından tanıya kadar geçen ortalama süre 33,3± 21,4 (9-78) gündü. Vakaların yarısında eşlik eden birden fazla komorbidite mevcuttu. Bir hasta HIV pozitifti. Başvuruda 4(%33,3) hastanın ECOG performans skoru "0", 5(%41,7) hastanın "1",2 (%16,7) hastanın "2", 1 (%8,3) hastanın ise "4 " idi. Tutulum yerleri değerlendirildiğinde %58,3(7)'ünde derin doku(periventriküler bölge, korpus kallosum, bazal gangliyonlar, beyin sapı, serebellum) invazyonu olduğu, %33,3(4)'ünde sadece serebral hemisferlerde tutulum olduğu görüldü. 7 (%58,3) hastada tanıda tek kitlesel lezyon saptanmış olup, 4 (%33,3) hasta multipl lezyon saptanmıştı. Bos sitolojisi ile tanı alan 1 hastada ise hiç kitlesel lezyon yoktu.7(%58,3) hastada tanı yöntemi stereotaktik biyopsi olup 4 (%33,3) hastaya cerrahi yöntemle tanı konulmuştu. IELSG skorlama sistemine göre 5(%41,7) hasta düşük, 6(%50) hasta orta, 1 (%8,3) hasta ise yüksek risk grubundaydı. Tanıdan tedaviye geçen ortalama süre 24± 14,3 (7-54) gündü. 9 hastaya uygulanan indüksiyon rejimi MATRİX protokolü olup 1 hasta rituksimab-yüksek doz metotreksat-temozolamid, 1 hasta rituksimab-yüksek doz metotreksat-sitarabin ve 1 hasta rituksimab-yüksek doz metotreksat tedavisi almıştı.1 hasta indüksiyon tedavisinde ek olarak intratekal kemoterapi de aldı. İndüksiyon tedavisine yanıtlar değerlendirildiğinde 5(%41,7) hastanın tam yanıtlı (CR),3(%25) hastanın unkonfirme tam yanıtlı (CRu), 1 (%8.3)hastanın kısmi yanıtlı (PR) olduğu, 3(%25) hastanın ise tedavi seyrinde kaybedildiği görüldü. Tedavi sürecinde kaybedilen hastalarının tamamının ölüm sebebi sepsis idi. 7(%58.3) hastaya indüksiyonu takiben konsolidasyon tedavisi uygulanmış olup, konsolidayon tedavisi olarak 4(%33.3) hastaya yüksek doz kemoterapi destekli otolog kök hücre nakli (OKHN), 1 hastaya kemoterapi (ifosfamid-etoposid içerikli), 2 hastaya ise tüm beyin radyoterapisi (WBRT) uygulanmıştı. OKHN ile konsolide edilen tüm hastalarda nakil sonrası yanıtın CR olduğu görüldü. Hastaların 2(%16.7)'sinde, biri nakilden 13 ay diğeri 8 ay sonra olmak üzere, relaps izlendi. Her iki hasta da kurtarma tedavisi olarak WBRT uygulandı. Bu hastalardan 1'i nüks sonrası 6. Ayında olup ibrutinib idamesi altında halen CR halde takip edilmekte iken, 1'i nüksten 6 ay sonra pnömosepsis ile kaybedildi. WBRT sonrası nörolojik komplikasyon 1 hastada mix tip işitme kaybı olarak gözlendi. Tüm hastaların 2'si idame tedavi aldı, ikisinde de idame ajan ibrutinib idi. İbrutinib idamesinde olan 2 hastadan biri tedavinin 2. Ayında izlenmekte olup, diğer hasta CR halde 26 ay izlem sonrası tüberküloz reaktivasyonu ile kaybedildi. Hastaların medyan takip süresi 10,5 ay idi. Vaka kayıtları tamamlandığı anda 7(%58.3) hasta kaybedilmişti.Medyan sağ kalım süresi 19(CI%95,0-41,6) aydı.

Sonuç: PSSSL, tüm primer beyin tümörlerinin %3'ünü ve tüm NHL vakalarının %2 ila %3'ünü oluşturmaktadır. Kemoterapi ve immünomodülatör tedavilerdeki ilerlemelere rağmen, genel sağkalım zorlayıcı olmaya devam etmektedir ve 5 yıllık sağkalım oranları henüz %40'a ulaşmamıştır (1) Çalışmamızda demografik özellikler ve sağkalım süresi yönünden bulgularımız benzer çalışmalarla uyumlu olup yüksek doz MTX içeren rejimleri takiben konsolidasyon ve idame stratejilerinin tedavi yanıtlarına olumlu etkisi vurgulanmıştır (2)

Anahtar kelimeler: Primer Santral Sinir Sistemi Lenfoması, Non Hodgkin Lenfoma

Kaynaklar

1-Kasenda B, Schorb E, Fritsch K, Finke J, Illerhaus G. Prognosis after high-dose chemotherapy followed by autologous stem-cell transplantation as first-line treatment in primary CNS lymphoma--a long-term follow-up study. Ann Oncol. 2012 Oct;23(10):2670-2675. doi: 10.1093/annonc/mds059. Epub 2012 Apr 3. Erratum in: Ann Oncol. 2015 Mar;26(3):608-11. doi: 10.1093/annonc/mdv002. PMID: 22473593.

2-Krishna Mohan V T Mallavarapu et al. Treatment outcomes of patients with primary central nervous system lymphoma: Single center experience from south India.. JCO 31, e13010-e13010(2013).DOI:10.1200/jco.2013.31.15_suppl.e13010

Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar

P-93 Referans Numarası: 308

KLL TEDAVİSİNDE İBRUTİNİB'İN ETKİNLİK VE GÜVENİLİRLİĞİNİN RESTROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ

Yüksel Aslı Öztürkmen[1], Elif Aksoy[1], Eren Arslan Davulcu[1], Emine Gültürk[1], Fehmi Hindilerden[1]

[1]Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Tıp Fakultesi Bakırköy Sadi Konuk Suam Hematoloji Kliniği

Amaç: İbrutinib, ilk basamak ve relaps refrakter Kronik Lenfositik Lösemi (KLL) tedavisinde etkinliği kanıtlanmış irerversibl bir Bruton Trozin Kinaz inhibitörüdür. Bu çalışmada tedavide ibrutinib tercih ettiğimiz hastalarımızın verilerini retrospektif değerlendirerek gözlemlerimizi paylaşmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: Bakırköy Sadi Konuk Eğitim Araştırma Hastanesi Hematoloji Kliniğinde KLL tanısı ile ibrutinib tedavisi almış olan 22 hastanın demografik verileri, laboratuvar ve genetik bulguları, tedavi yanıt oranları ve gözlenen yan etkiler kaydedilerek değerlendirildi.

Bulgular: Hastaların yaş ortalaması 73± 9,4(50-89) olup, %68(15)'i erkek %31,8(7)'i kadındı. Hastaların %86,4(19)'ünde ECOG 0-1 olup, %13,6(3)'sında ECOG 2 idi. %81,8'i bir ve birden fazla komorbiditeye sahipti. İlk tanı anında %22,7(5)'si RAİ evre 3-4 olup, ibrutinib tedavisi öncesinde %72,8(16) i RAİ evre 4 idi. İbrutinib öncesi hastaların %36,4(8)'ünde CIRS skoru 6'dan büyüktü. %36,4 ü KLL IPI skoru 'yüksek', %9.1(2)'inin ise 'çok yüksek ' idi. 3 (%13,6) hastada del(17p) pozitif olup 2 hastanın genetik verisine ulaşılamadı. En sık tedavi başlama endikasyonu anemi (%63,6 n:14) idi. Hastaların %36,4(n:8)'ünde bulky hastalık mevcuttu. İlk basamak tedavide en sık Rituksimab- Bendamustin(BR) (%31,8;n:7), ikinci sıklıkla rituksimab-fludarabin-siklofosfamid(FCR) (%18,2;n:4) tedavisi uygulandığı görüldü.İlk tedavi yanıtları değerlendirildiğinde %27.3(6) hastada tam yanıt(CR), %36.4 (n:8) ünde ise kısmi yanıt (PR), %9.1(n:2)'sinde ise stabil hastalık yanıtı alındığı görüldü. 4 hastada tedavi intoleransı sebebiyle 2 hastada ise tedavi sürecinde kaybedilmeleri sebebiyle yanıt değerlendirilememişti. İbrutinib 5(%22,7) hastada ilk basamak tedavi olarak başlanmış olup, 17(%77,3) hasta ibrutinib öncesi medyan 2(1-4) sıra tedavi almıştı. İlk tanıdan ibrutinib başlanmasına kadar geçen süre ortalama 46,6 ± 32,9(4-119) aydı. İbrutinib altında medyan takip süresi 20,5 (2-80) aydı. Tedavi başlangıç dozu tüm hastalarda 420 mg idi. Takipte 1 hastada grade 3 nötropeni,1 hastada ise grade 3 diare sebebiyle doz azaltımı gerekirken, 2(%9) hastada tedavi tamamen sonlandırılmıştı. Tedavi sonlandırılma sebebi 1 hastada grade 4 atriyal fibrilasyon(AF)+pulmoner emboli gelişmesi, 1 hastada ise grade 2 AF idi. 3 hastada ise grade 3 pnömoni sebebiyle ilaca geçici ara verilmesi gerekti.Yan etki profili değerlendirildiğinde en sık görülen yan etki grade 1 kanama idi (%22,7,n:5). Gözlenen diğer yan etkiler enfeksiyon (%13;n:3;grade 3 pnömoni), diare (%9;n:2;grade 3 ve grade 1), AF (%9;n:2;grade2-grade4), sitopeni(%4,5,n:1,grade3 nötropeni),hepatit B reaktivasyonu (%4,5;n:1) ve bulantı (%4,5;n:1,grade2) idi. İbrutinib ilişkili lenfositoz 7(%31,8) hastada, medyan 2(0-2)'nci ayda gözlendi. Tedavi başında lenfositozu olan 19 hastanın 13(%68)'ünde lenfositoz tamamen düzeldi, lenfositoz düzelme süresi ortalama 7,6±5,3(1-18) aydı. İbrutinib ilaç etkileşimleri değerlendirildiğinde eş zamanlı Asetilsalisilk Asit(ASA) alan 4 hastanın hiçbirinde kanama komplikasyonu olmadığı, eş zamanlı diltiazem alan 2 hastada ise AF geliştiği görüldü. En az 3 ay ibrutinib tedavisi almış vakalarda yapılan yanıt değerlendirmesinde; %31,8(7) olguda CR, %54,5(12)'inde PR yanıt alındığı görüldü. 3 hastada 3 ayın altında tedavi aldıları için yanıt değerlendirilemedi. İbrutinib tedavisi altında iken yan etki sebebiyle tedavi değişimi yapılan 2 hasta oldu. 1 hasta ise uzun süre CR yanıtlı izlenirken tedavinin 45. ayında RAİ evre 1 nüks geliştiği görüldü. Vaka kayıtları sonlandığı an itibari ile olguların 6 (%27)'sı kaybedilmişti. Kaybedilen 6 vakanın hepsinde ölüm sebepleri solunum ve üriner sistem enfeksiyonlarına bağlı septik tablo idi.

Sonuç: Çalışmamızda elde ettiğimiz tedavi yanıt oranları, gözlenen yan etki sıklıkları literatür ile uyumlu bulunmuştur. (1) Yan etki sebebiyle ilaç bırakma oranlarımız benzer çalışmalar ile uyumludur. (2) Ek olarak bulgularımız tedavi yönetiminde ilaç etkileşimlerinin göz önünde bulundurulmasının önemini bir kez daha ortaya koymaktadır.

Anahtar kelimeler: Kronik Lenfositik Lösemi, İbrutinib

Kaynaklar

1- Moldovianu A-M, Stoia R, Vasilica M, Ursuleac I, Badelita SN, Tomescu AA, Preda OD, Bardas A, Cirstea M, Coriu D. Real-World Clinical Outcomes and Adverse Events in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia Treated with Ibrutinib: A Single-Center Retrospective Study. Medicina. 2023; 59(2):324. https://doi.org/10.3390/medicina59020324

2- Tombak A, Pepedil Tanrıkulu F, Durusoy SS, Dinçyürek HD, Kaya E, Ümit EG, Yavaşoğlu İ, Mehtap Ö, Deveci B, Özcan MA, Terzi H, Okay M, Sayınalp N, Yılmaz M, Okan V, Kızıklı A, Özcan Ö, Çetin G, Demircioğlu S, Aydoğdu İ, Saydam G, Davulcu EA, İlhan G, Uçar MA, Özet G, Akpınar S, Turgut B, Berber İ, Kurtoğlu E, Sönmez M, Batur DS, Yıldırım R, Özkocamaz V, Güneş AK, Sahip B, Ertop Ş, Akay OM, Baştürk A, Doğu MH, Akdeniz A, Ünal A, Seyhanlı A, Gürkan E, Çekdemir D, Ferhanoğlu B. Efficacy and Safety of Ibrutinib Therapy in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia: Retrospective Analysis of Real-Life Data. Turk J Haematol. 2021 Dec 7;38(4):273-285. doi: 10.4274/tjh.galenos.2021.2021.0007. Epub 2021 Aug 27. PMID: 34448556; PMCID: PMC8656120.

■ Kemik İliği Yetersizliği ve Myelodisplastik Sendromlar

P-94 Referans Numarası: 310

NON-HODGKİN LENFOMA TANILI, İKİ OKİT SONRASINDA MDS GELİŞEN OLGU

Fatma Esen Karakuş[1]

[1]Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Kemik İliği Nakli Ünitesi

Amaç: Bu yazıda Foliküler lenfoma tanısı ile,indüksiyon tedavisi+rt sonrasında diffüz büyük B hücreli lenfomaya dönüşüm gösteren,sık tekrarlayan nüksler nedeniyle 2.basamak tedaviler almış ve 2 OKİT ile konsolidasyon sonrasında da nüksleri ve kemoimmunoterapisi devam eden bir olgu anlatılmıştır. Otolog nakilin 7.yılında hastanın pansitopenik bir sürece girmesi sonucunda myelodisplastik sendrom tanısı amıştır. hastanın maruz kaldığı kemoimmunoterapiler+radyoterapi sonrasında hastanın yaşam süresi uzamış,ancak diğer taraftan kemik iliği rezervini azaltmış ve seconder malignensi gelişmesine zemin hazırlamıştır.Benzer hastalarda nüks ve dirençli hastalık nedeniyle alınan çoklu tedaviler sonrası ortaya çıkabilecek seconder malignensiler akılda tutulmalıdır.

Olgu :58 yaşında kadın hasta 4/2012de servikal lenfnodundan yapılan biyopsi sonucu foliküler lenfoma ile tanı aldı. 6kür R-CHOP+RT 21 gün+5 kür RİTUKSİMAB sonrası remisyonda iken 2 yıl sonra occipital lap biyopsi sonucu DBBHL olarak nüks etti.2 kür mini-İCE sonrası 7/2014 de 1.OKİT yapıldı.OKİT sonrası 3.ayda servikal lap ile nüks eden hastaya 6 kür gemstabin/vinorelbin +RT 21 gün verildi.1.OKİTden 2yıl sonra occipital lap bx: dbbhl ile tekrar nüks etti.6 kür ESHAP sonrası 26/1/2017 de 2. OKİT yapıldı.nakilden 6ay sonra occipital lap bx: foliküler lenfoma olarak raporlandı. 6 kür R-BENDA verildi. 9/2021 sol kol kası içinde kitle bx: dbbhl olarak geldi ve RT planlandı.Sonrasında lenfoma açısından remisyonda takip edildi. 10/1/2024 de akciğer enfeksiyonu+sitopeni ile geldi.Yapılan tam kan sayımında wbc:2,8 neu:0,5 hg:10,2 plt:35bin,periferik yaymada blastik hücre görülmedi.antibiyotik tedavisi verilen hastanın 1 hafta sonraki kontrolünde pansitopeni gelişmesi üzerine sitopeni ety için ayrıntılı tetkiklere geçildi.cmv pcr,,bk dna,ebv pcr negatif görüldü.Boyun,tüm abdomen,axillar+inguinal ultrasonlarda şüpheli lap görülmedi.,hastaya kemik iliği bx yapıldı. kemik iliği flow: lenfoma açısından remisyonda,%4 myeloid karakterli blastik hücre görüldü. Metil prednizolon 0,5 mg/kg başlandı.GCSFve ıvıg ile desteklendi.4/2024 pet ct kemik iliğine ait yoğun hipermetabolizma ve dalağa ait hafif düzeyde hipermetabolizma görüldü.Immunsupresif tedavi yanıtsız, kan replasman ihtiyacı artan hastaya 5/2024 tekrar kemik iliği biyopsi yapıldı.Rapor: myelodisplastik sendrom selülarite: %80 ileri derecede azalmış matür granülosit ve eritroid seride azalma,monoton infiltrasyon,Cd34- cd117 %15 + olarak raporlandı. Hasta MDS MLD tanısı aldı.65 yaş altı, ımmunsupresif tedaviye uygun olmayan hastaya Azasitidin 75 mg/m2 7 gün tedavisi planlandı.29/5/2024 1 kür tedavisi verildi.8/2024 wbc:2,86 hg:9 neu:0,86 plt:15bin görüldü.2.kür tedavisi planlandı. Hastanın halen tedavisi devam etmektedir.

Sonuç: Foliküler lenfoma indolen seyirli olsa da sık tekrar edebilen ve trasforme olabilen bir hastalıktır. Böyle durumlarda tedavi sürecinde verilen çoklu sıralı ve farklı kemoimmunoterapotik ajanlara maruz kalmak,hastalarda kemik iliği rezervini düşürmekte ve seconder malignensilere sebep olabilmektedir. Bizim hastamız foliküler lenfoma ile tanı almış indüksiyon ve idame tedaviden 2 yıl sonra,DBBHL ya dönüşüm göstermiştir.2.basamak tedaviden sonra 2 otolog kök hücre nakli ile konsolidasyon tedavisi almıştır.Yine nakilden kısa süre sonra nüks ettiği için kemo immunoterapi almaya devam etmiştir.Post transplant takibinde ancak son 2 yılda remisyon sürecinde olan hastada,nakilin 7.yılında, bu kez myelodisplastik sendrom gelişmiştir. Nüks ve dirençli hastalık nedeniyle alınan çoklu tedaviler nedeniyle ortaya çıkabilecek seconder malignensiler akılda tutulmalıdır.

Anahtar kelimeler: Foliküler Lenfoma, İki Okit, Myelodisplastik Sendrom

Kaynaklar

1-Foliküler Lenfoma Tanı Ve Tedavi Kılavuzu, Türk Hematoloji Derneği 2020 :33

■ Erişkin Akut Lösemiler

P-95 Referans Numarası: 311

REFRAKTER AML'DE GEMTUZUMAB OZAGAMİSİN TEK AJAN DENEYİMİ

Zehra Akşit Bozkına[1], Ajda Güneş[1], Derya Demir[2], Nazan Özsan[2], Emin Karaca[3], Nur Soyer[1], Fahri Şahin[1], Filiz Vural[1], Mahmut Töbü[1], Güray Saydam[1]

[1]Ege Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı
[2]Ege Üniversitesi Patoloji Anabilim Dalı
[3]Ege Üniversitesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

Giriş: Akut miyeloid lösemi (AML), genetik olarak farklı heterojen bir grubu temsil eden bozukluklardan oluşur. Morfolojik, sitogenetik ve immünofenotipik özelliklere dayanarak sınıflandırılır. 1Yetişkin AML hastalarında uzun vadeli hayatta kalma oranı,60 yaş ve altındaki hastalar için sadece %35-40 iken, 60 yaşın üzerindeki hastalarda bu oran %5-15'e düşmektedir. 2Gemtuzumab ozogamicin(GO), güçlü bir antitümör antibiyotik olan kalicheamisine bağlı, insanlaştırılmış bir anti-CD33 monoklonal antikordan oluşur. 3GO'nun kullanılabilirliğini 65 yaş üstü refrakter AML olan 3 vaka ile tartışıyoruz.

Olgu1:75 yaş kadın hasta nefes darlığı ile başvurdu.Tetkiklerde wbc sayısı 20,6 10^3/µL hemoglobin 8,4 g/dL trombosit 29 10^3/µL mevcuttu.Kemik iliği biyopsisinde odaksal blastik hücre artışı %35 görüldü.ETVL6 'da fonksiyon kaybı,NOTCH1 'de fonksiyon kazanımı yeni nesil dizi analizinde(NGS) saptandı. Azasitidin venetoklaks kemoterapisi başlandı.Klinik izleminde yoğun bakım ventilatör ihtiyacı gelişen hastanın venetoklaks tedavisi 17.günde kesildi.İlk kür azasitidin venetoklaks tedavi sonrası kemik iliği biyopsisinde yanıt alınan hasta posakanazol profilaksisi altında 4 kür 14 gün venetoklaks 100 mg doz olarak verildi.Pansitopenik halde yapılan kemik iliği biyopsisinde dokuz odakta CD34 %30 dolayında blastik hücre pozitif saptandı.İki kür desitabin venetoklaks tedavisi sonrası derin sitopenik olup yapılan kemik iliği biyopsisinde %25 blastik hücre görüldü. İmmünhistokimyada CD33 pozitif saptandı.Septik şok,yaş ve komorbiditeler göz önüne alınarak yalnızca GO 1, 4,7. gün 3 mg/m^2 verildi.Kemoterapi sonrası hastane yatışında viral enfeksiyon tablosu ardından port enfeksiyonu gelişti.Yanıt değerlendirmesinde CD34 ile immün histokimyada %20 boyanma görüldü.Septik şok sebebiyle kaybedildi.

Olgu 2:75 yaşında miyelodisplastik sendrom (MDS) tanılı hasta nefes darlığı ile başvurdu.Tetkiklerde wbc sayısı 245 10^3/µL monosit sayısı 150 10^3/µL nötrofil sayısı 87 10^3/µL hemoglobin 8.7 g/dL trombosit 40 10^3/µL saptandı.Periferik yaymasında %90 blastik hücreler görüldü. Lökoferez 1 seans uygulandı.Kemik iliği biyopsisi AML ileuyumluydu.NGS çalışıldığında klinik etkinliği belirsiz TTFG:APBA1 füzyonu saptandı.Hasta performansı göz önüne alınarak azasitidin venetoklaks tedavisine karar verildi.Posakanazol profilaksisi altında 100 mg venetoklaks alan hastanın tedavisinin 12.gününde nötropenik ateş tablosu gelişti.Perianal apse saptandı,venetoklaks tedavisi 14.günde hastanın kliniğinin toparlamaması ve inotrop ihtiyacı gelişmesi üzerine kesildi.Kemik iliği değerlendirmesinde %60'a varan blastik hücre infiltrasyonu saptandı.Takibinde fungal pnömoni gelişti.Uzun süreli amfoterisin b tedavisi aldı.İntensif tedaviyi tolere edemeyeceği düşünülen hastanın CD33 güçlü pozitif olması sebebiyle GO tek ajan 1, 4, 7.gün 3 mg/m^2 uygulandı.Kontrol kemik iliği biyopsisinde %3 blastik hücre saptandı.İdame GO tedavisi planlandı.Birinci kür sonrası yaygın sert palpabl nodüller,koyu renk değişikliği görüldü.Punch biyopsi sonucu miyeloid sarkom ile uyumlu sonuçlandı.Hasta septik şok sebebiyle kaybedildi.

Olgu 3:66 yaş kadın hasta 3 yıl önce MDS zemininde AML-M4 tanısı almıştı.Desitabin venetoklaks tedavisine yanıtsız olup, tümör lizis tablosu ile akut böbrek yetmezliği ile dış merkez yatış öyküleri mevcuttu. Azasitidin ile birlikte renal dozda venetoklaks tedavisi 14.günde kesildi. Hasta rutin hemodiyaliz programına alındı.Kemik iliği değerlendirmesinde %40 monoblastik hücreler görüldü.Fungal pnömoni ve katater enfeksiyonu gelişti.İmmünhistokimyada CD33 kuvvetli pozitif saptanan hasta için diyaliz günleri dışında verilmek üzere indüksiyon tek ajan GO 3 mg/m^2 dozla 1,4,7.günde başlandı.Enfeksiyöz kolit, fungal pnömoni, enfeksiyona sekonder adrenal yetmezlik gibi zor süreçlerden geçen hastanın kontrol kemik iliği değerlendirmesinde %10'a ulaşan monoblastik hücreler görüldü.Haftalık diyaliz programına devam edecek şekilde tek ajan GO 3 mg/m^2 doz planlanarak taburcu edildi.İdame doz GO 2 kür sonrası yapılan kontrol kemik iliği değerlendirmesinde %4 blastik hücre izlendi. Hastanın trombositleri 60 10^3/µL seyrindedir.Tedavi yanıtlı olan hasta 4.kür idame GO almış kontrollerine devam etmektedir.**Sonuç**:Hastalarımız

65 yaş üstü,yatış süresinde septik şok atlatmış,allojenik nakil adayı olmayan,refrakter AML vakalarından oluşmuştur.GO,AML tedavisi için 60 yaş üstü, geleneksel kemoterapiye uygun olmayan hastalarda önemli bir konumdadır.Başlangıçta gözlenen toksisite nedeniyle piyasadan çekilmiş olsada sonraki çalışmalar revize edilmiş bir dozaj programı ile yeniden onaylanmasına yol açmıştır.Sunduğumuz olgularda klavuzlarda önerilen sitarabin ve daunorubisin ile kombinasyonlar uygulanamamasına rağmen beklenenin üstüne yanıt alınmış,venookluviz hastalık (VOD) gibi yan etkiler gözlenmeden deneyim elde edilmiştir.AML vakalarında GO daha iyi bir konumda olabilecek önemli bir ajan olmaya devam etmektedir.

Anahtar kelimeler: Gemtuzumab ozagamicin, akut miyeloid lösemi, immünhistokimya

Kaynaklar

1-Legrand O, Perrot JY, Baudard M et al. The immunophenotype of 177 adults with acute myeloid leukemia: Proposal of a prognostic score. Blood 2000;96(3):870–877.

2-Döhner H, Weisdorf DJ, Bloomfield CD. Acute myeloid leukemia. N Engl J Med 2015; 373(12):1136–1152.

3-Hinman LM, Hamann PR, Wallace R et al. Preparation and characterization of monoclonal antibody conjugates of the calicheamicins: A novel and potent family of antitumor antibiotics. Cancer Res 1993;53(14):3336–3342.

Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

P-96 Referans Numarası: 312

AKCİĞERDE MANTAR ENFEKSİYONU OLAN RELAPS LÖSEMİ HASTASINDA GRANÜLOSİT SÜSPANSİYONU İLE BAŞARILI HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ

Arzu Akyay[1], Yurday Öncül[1], Bengü Macit[1]

[1]İnönü Üniversitesi, Turgut Özal Tıp Merkezi

Giriş: Çocukluk çağı kanserlerinde yıllar içinde gelişen tedaviler sağ kalım şansını belirgin artırırken tedavilerin neden olduğu kemik iliği baskılanması sonucu gelişen febril nötropeniye (FN) bağlı morbidite ve mortalite halen önemini korumaktadır. Febril nötropenik hastalarda ampirik geniş spektrumlu antibiyoterapiye en kısa sürede başlanması ve nadir olgular dışında hastalara yatırılarak intravenöz tedavi uygulanması en temel yaklaşımdır. Hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) hastalarında da myeloablatif hazırlama rejimlerine bağlı nötropeni ilişkili enfeksiyonlar önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Sağlıklı donörlerden granülosit koloni sitimüle edici faktör (G-CSF) kullanılarak elde edilen granülosit süspansiyonları bu hastalarda hayatı tehdit eden enfeksiyonları önlemek (profilaktik) ve tedavi etmek (terapötik) amacıyla başarılı olarak kullanılmıştır (1,2). Burada relaps akut miks lineage lösemi (MLL) nedeniyle daha önce IDA-FLAG tedavileri almış ve sonrasında antibiyotik tedavilerine rağmen gerilemeyen akciğerde geniş pnömonik infiltrasyonu olan ve bu şekilde allojenik HKHN yapılmak zorunda kalınan bir hastada granülosit süspansiyonu desteği ile nakilden sonra şifa ile taburcu olan bir vaka örneği sunulmuştur.

Olgu Sunumu: On beş yaşında erkek hasta relaps MLL tanısı ile HKHN yapılmak üzere hastanemize yönlendirildi. Hastanın ilk kez 3 yıl önce MLL tanısı aldığı ve kemoterapi ile remisyona girdiği ancak 4 ay önce relaps geliştiği ve iki kür IDA-FLAG tedavisi aldığı öğrenildi. İkinci IDA-FLAG tedavisi sonrası febril nötropeni atağı geçiren ve solunum sıkıntısı nedeniyle yoğun bakımda yatan hastanın akciğer tomografisinde sağ akciğer alt lobda kavitasyon içeren hipodens sıvı koleksiyonları ve etrafında hava bronkogramları ve buzlu cam dansiteleri bulunan konsolide alan tespit ediliyor (Resim 1). Hastaya geniş spektrumlu anbiyotikler ve anti fungal tedaviler başlanıyor ve nötropeniden çıkınca HKHN için merkezimize yönlendiriliyor. Hasta merkezimizde de bir süre antibiyotik, anfungal ve CMV PCR'ı pozitif olduğu için gansiklovir tedavisi aldı. Bronkoalveolar lavaj yapıldı ve sıvıdan candida tropicalis üredi. Bunun üzerine antifungal tedavisi güçlendirildi ve hastanın relaps riski yüksek olduğu için beklenmeden kök hücre nakli hazırlama rejiminde total vücut ışınlaması, fludarabin ve melfelan verilerek HKHN gerçekleştirildi. Hasta HKHN sonrası +3. günde derin nötropeniye (TNS<100/mm^3) girdi. +6. günde nötrofil sıfır iken ateşleri başladı ve balgam kültüründe ceftazidim-avibactam ve kolistine duyarlı, diğer antibiyotiklere dirençli klebsiella üremesi oldu. Antibiyograma göre antibiyotik düzenlemesi yapıldı ancak 7 gün boyunca dirençli ateşleri devam etti. Henüz nötrofil engrafmanı da gerçekleşmeyen, akciğerde geniş alanda pnömonik infiltrasyonu olan, candida tropikalis ve dirençli klebsiella ile enfekte olan hastaya destek amaçlı granülosit süspansiyonu verilmesi planlandı. Post HKHN +10. ve +11. günlerde sırayla 0,4x10^{10} ve 2x10^{10} dozlarında 2 gün granülosit süspansiyonu verildi. İlk granülosit süspansiyonundan sonra TNS 260/mm^3'a ikinciden sonra 1000/mm^3' e çıktı ve üçüncü gün hastanın ateşi kırıldı. Daha sonra trombosit ve nötrofil engrafmanları gerçekleşti. Varolan komorbid durumları nedeniyle HKHN esnasında sepsisten kaybedilme riski yüksek olan hasta granülosit süspansiyonları desteği ve yakın takip ile +30. günde oral antibiyotikleri ile taburcu edildi.

Tartışma: Terapötik granülosit transfüzyonları seçili hastalarda etkili bir şeklide kullanılabilir. Doz olarak değişik çalışmalarda en az 1.0x10^{10} veya > 0.6x10^9 dozunda önerilmiştir (3). Granülosit süspansiyonları mantar veya ağır bakteriyel enfeksiyonu olan febril nötropenik HKHN alıcılarında nakil öncesi ve sonrası dönemde ölümcül olabilecek komplikasyonları önlemede etkili bulunmuştur (4,5). Hastamıza hazırlama rejimi öncesi nötropenik olmadığı ve ateşi bulunmadığı için profilaktik granülosit transfüzyonları uygulanmadı. Ancak total vücut ışınlaması ve melfelanlı myeloablatif hazırlama rejimi sonrası ağır nötropenik dönemde dirençli ateşlerinin olması nedeniyle terapötik amaçlı uygulanmıştır ve ateş kontrol altına alınarak mantar ve dirençli klebsiella pnömonisine sahip çok riskli hastada engrafmana kadar granülosit süspansiyonu ile köprü tedavisi yapılarak hastanın hayatta kalmasına katkı sağlanmıştır. Hastamızda granülosit süspansiyonu ışınlanarak, filtrelenmeden, premedikasyonla 0,4x10^{10} ve 2x10^{10} dozlarında uygulanmıştır.

Granülosit transfüzyonları yan etkileri arasında alerjik reaksiyonlar, CMV reaktivasyonu, GVHD riskinde artış, engrafman yetersizliği ve rejeksiyon riskinde artış sayılabilir. Hastamızda bu yan etkilerden herhangi biri gözlenmemiştir.

Sonuç: Granülosit süspansiyonları HKHN hastalarında nakil öncesi uzun süren nötropenik sepsis veya eşlik eden mantar enfeksiyonları olan hastalarda hem altta yatan hastalığın tedavisinde hem de HKHN'ye köprü sağlama anlamında başarı ile kullanılabilir.

Anahtar kelimeler: Granülosit süspansiyonu, Hematopoetik kök hücre nakli, Akciğer mantar enfeksiyonu

Kaynaklar

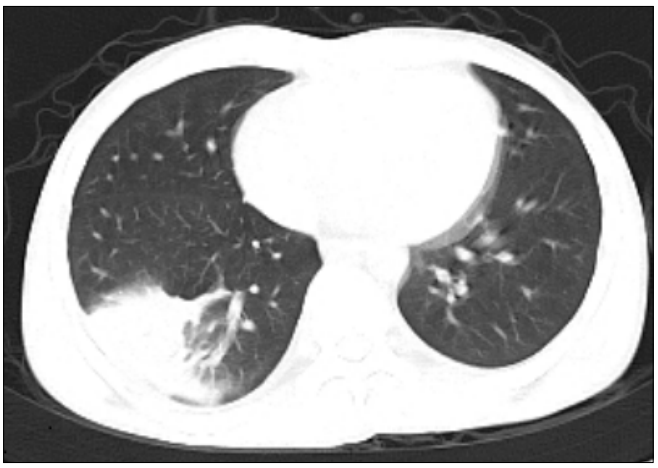
1. Keerthivasagam S, Srinivasan S, Navkudkar A, Chichra A, Moulik NR, Dhamne C, Narula G, Desai P, Chinnaswamy G, Banavali S. Does granulocyte transfusion help pediatric cancer patients with sepsis? Pediatr Blood Cancer. 2023;e30547.

2. Morton S, Fleming K, Stanworth SJ. How are granulocytes for transfusion best used? The past, the present and the future. Br J Haematol. 2023;200(4):420-428.

3. Sachs UJ, Reiter A, Walter T, Bein G, Woessmann W. Safety and efficacy of therapeutic early onset granulocyte transfusions in pediatric patients with neutropenia and severe infections. Transfusion. 2006;46(11):1909-14.

4. Toyama D, Koganesawa M, Akiyama K, Yabe H, Yamamoto S. Invasive Pulmonary Aspergillosis Successfully Treated with Granulocyte Transfusions Followed by Hematopoietic Stem Cell Transplantation in a Patient with Severe Childhood Aplastic Anemia. Tokai J Exp Clin Med. 2022;47(3):136-138.

5. Shigemura T, Nakazawa Y, Yoshikawa K, Hirabayashi K, Saito S, Kobayashi N. Successful cord blood transplantation after repeated transfusions of unmobilized neutrophils in addition to antifungal treatment in an infant with chronic granulomatous disease complicated by invasive pulmonary aspergillosis. Transfusion. 2014; 54: 516-521.



■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-97 Referans Numarası: 313

FOLİKÜLER LENFOMA, AKCİĞER ADENOKANSERİ, TİROİD PAPİLLER VE MEDÜLLER KANSER BİRLİKTELİĞİ

Zehra Akşit Bozkına[1], Nazan Özsan[2], Yeşim Ertan[2], Mine Hekimgil[2], Aziz Murat Argon[3], Filiz Vural[1]

[1]Ege Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı
[2]Ege Üniversitesi Patoloji Anabilim Dalı
[3]Ege Üniversitesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı

Giriş: Foliküler lenfoma (FL), Hodgkin dışı lenfomanın (NHL) en sık ikinci türüdür.Tüm lenfomaların yaklaşık %30'unu oluşturmakla birlikte klinik olarak yavaş ilerleyen NHL'nin en yaygın alt türüdür.[1,2] Literatürde FL ile akciğer kanseri birlikteliği nadiren bildirilmiştir.Akciğer kanseri lenfoma hastalarında en sık görülen ikinci primer malignite olsada iki hastalık arasındaki ilişki kesin değildir.[3-5]Bu vaka oldukça nadir görülen FL, akciğer adenokanseri ve tiroidin iki farklı malignitesinin birlikteliğini içermesi sebebiyle sunulmuştur.

Olgu: 67 yaş kadın hasta boyunda ve inguinal bölgede ele gelen şişilikler sebebiyle başvurdu.Hipertansiyon ve miyom sebebiyle total histerektomi öyküsü mevcuttu.Tanı anındaki kan parametrelerinde anlamlı bulgu yoktu.Sol servikal lenf nodu biyopsisinden derece 2 FL tanısı aldı.Kemik iliği foliküler lenfoma infiltrasyonu ile uyumlu gözlendi.Ann Arbor sınıflandırmasına göre evre 4 FL tanısı aldı.Pet-ct görüntülemesinde servikalde en büyüğü 1,5 cm (suv : 3,9) mediastende en büyüğü paraözefagiel uzanım gösteren 17 mm boyutta (suv : 5,7) lenfadenopatiler gözlendi.Karaciğer 21 cm, dalak 15 cm FDG tutulumları normal paterne sahipti.Sol inguinal alandan femoral alana uzanım gösteren yaklaşık 3 cm boyutta(suv :7,5) hipermetabolik lenfadenopati izlendi.IPI skoru (International Prognostic Index for Diffuse Large B-cell Lymphoma) 2 puan düşük risk grubundaydı.R-CHOP (Rituksimab-doksorubisin-vinkristin -siklofosfamid) rejimi 4 kür uygulandıktan sonraki pet-ct değerlendirmesinde önceki hipermetabolik lenf nodlarında boyut ve metabolik olarak belirgin regresyon görülerek yeni lezyon saptanmadı.6 kür bitiminde tüm vücutta fizyolojik dağılımda FDG tutulumu ek olarak hepatosplenomegali bulguları kaybolmuştu. İdame ritüksimab kararı verildi.Stabil klinik izlemi devam eden hastamızın tanıdan 3 yıl sonraki pet-ct sinde sol akciğer lingulada nodüler lezyonda minimal boyutsal progresyon gösteren malign olabilecek şüphede neoplazik yapı görüldü.Ayrıca her iki tiroid lojunda nodüler lezyonlar mevcuttu. Akciğerdeki lezyona yönelik wedge biyopside primer akciğer adenokarsinomu solid baskın patern saptandı.Parankim cerrahi sınır ve visseral plevra salimdi.İmmünhistokimyada TTF1 pozitif,CK20 negatif,ER negatif saptandı.Sistemik tedavi ihtiyacı önerilmedi.Eş zamanlı tiroid nodülüne yapılan ince iğne aspirasyon biyopsisi önemi belirsiz atipi saptanarak tiroidektomi kararı alınması üzerine tiroid papiller karsinom foliküler varyant (PTC), sol lobda tiroid medüller karsinom (MTC) saptandı.Lenfovasküler invazyon saptanmamıştı.Operasyon sonrası pet-ct de cerrahi hatlarda enflamatuar değişiklikler dışında patolojik tutulum gözlenmedi.Son malignite tanıları üzerinden 6 yıl geçen hasta pet-ct ile taramalarında foliküler lenfoma açısından remisyonda izleniyor.

Tartışma: Birden fazla malignite tanı ile eş zamanlı ya da tanıdan itibaren ilk 6 ay içinde ortaya çıkarsa senkron olarak kabul edilir.İkinci malignite, primerin tanısından veya tedavisinden 6 ay sonra ortaya çıkarsa metakron olarak kabul edilir.[6]Yapılan çalışmalarda NHL tanılı geniş hasta gruplarının genel popülasyona kıyasla yaklaşık 1,5 kat daha yüksek ikinci primer malignite riski taşıdığı gösterilmiştir.[3]Birden fazla malignitenin klinik birlikteliğinde daha agresif olanı tedavi etmek tercih edilir.60'lı yaşlardaki foliküler lenfoma hastalarının 10 yıllık sağ kalım oranı yaklaşık %78'dir.[7] Buna karşılık, operasyona uygun akciğer kanseri vakalarında 5 yıllık sağ kalım oranları evre sıralamasına göre %91,6-%58,1'dir.[8]MTC ve PTC'nin aynı tiroid bezinde birlikte görülmesi nadir görülmekle birlikte iki forma ayrılır.İlk form, neoplastik olmayan tiroid dokusuyla ayrılan iki ayrı tümörden oluşur.Diğeri ise mikst bir tümördür.Bizim olgumuz ilk forma uygundur.[9]İki kanserin birlikteliği kadınlarda ve 6.dekattan sonra daha sık görülmektedir.[10]İki farklı tümörün bir arada bulunmasını açıklamak için çeşitli hipotezlerden biri iki bağımsız kanserin varlığı olarak tanımlanan bir çarpışma tümörü olarak tanımlanmaktadır.[11]Literatürde PTC ve MTC'nin bu benzersiz birlikteliğinin sıklığı tartışılmadığı için bu kanserlerin bir arada bulunmasının benzersiz bir olay mı yoksa sadece tesadüfi bir olay mı olduğu açık değildir.Ljungberg tarafından öne sürülen "ortak kök hücre teorisi" kanserlerin, ultimobrankiyal gövdenin farklılaşmaya uğradığı ve parafoliküler ve foliküler hücrelere yol açan ortak bir progenitör hücreyi paylaşabileceği olasılığını artırmaktadır.[12]

Sonuç: Bu tarz kombine vakalar için standart kılavuzlar mevcut olmamakla birlikte literatüre bakıldığında FL,akciğer adenokanseri ve tiroid malignite birlikteliği olan vaka bildirilmemiştir.Hastamızda remisyondayken sekonder malignitelerin ortaya çıkışı ve oldukça erken evrede saptanması sağkalım için avantaj vaka yönetimi açısından kolaylık sağlamıştır. Olgumuzun benzer vakaların tedavisi ve takibi açısından öneriler sağlayabileceğine inanıyoruz.

Anahtar kelimeler: foliküler lenfoma, akciğer adenokarsinomu, metakron,tedavi

Kaynaklar

1-Freedman A. Follicular lymphoma: 2015 update on diagnosis and management. American Journal of Hematology.2015;90(12):1171-1178. PMID: 26769125.

2-Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the world health organization classification of lymphoid neoplasms. Blood. 2016 May 19;127(20):2375-2390. PMID: 26980727.

3- Chien SH, Liu CJ, Hong YC, et al. Development of second primary malignancy in patients with non- hodgkin lymphoma: a nationwide population-based study. J Cancer Res Clin Oncol. 2015;141(11):1995–2004. PMID: 25971624

4- Ibrahim EM, Kazkaz GA, Abouelkhair KM,et al. Increased risk of second lung cancer in hodgkin's lymphoma survivors: a meta-analysis. Lung. 2013;191(1):117–134. PMID: 23053567.

5- Xu N, Fan Z, Liu W, et al. Synchronous mantle cell lymphoma bone marrow involvement complicated with extensive-stage small cell lung cancer: a case report and literature review. Oncol Lett. 2022;24(6):459. PMID: 36380874.

6- Fonseca D, Arya SS, Raju KVV, et al. An unusual occurrence of synchronous gastrointestinal stromal tumor and high-grade serous carcinoma of the endometrium - a rare combination Muller Journal of Medical Sciences and Research. 10.4103/mjmsr.mjmsr_35_20. Published online:July-December 2020.

7- Jacobsen E. Follicular lymphoma: 2023 update on diagnosis and management. Am J Hematol. 2022;97(12):1638–1651. PMID: 36255040.

8- Okami J, Shintani Y, Okumura M, et al. Demographics, safety and quality, and prognostic information in both the seventh and eighth editions of the TNM classification in 18,973 surgical cases of the Japanese joint committee of lung cancer registry database in 2010. J Thorac Oncol. 2019;14(2):212–222. PMID: 30316011.

9- Ziaolhagh R, Sadrizadeh A, Shabany BP, et al. A case report of simultaneous medullary and papillary carcinoma of thyroid. Endocr Regul. 2021;55(2):83-88. PMID: 34020529.

10- Rossi S, Fugazzola L, De Pasquale, et al. Medullary and papillary carcinoma of the thyroid gland occurring as a collision tumour: report of three cases with molecular analysis and review of the literature. Endocr Relat Cancer.2005;12(2):281–289. PMID: 15947103.

11- Mazziotti G, Rotondi M, Manganella G, et al. Medullary thyroid cancer, papillary thyroid microcarcinoma and graves disease: an unusual clinical coexistence. J Endocrinol Invest 2001;24(11):892–896. PMID: 11817715.

12-Ljungberg O, Ericsson U-B, Bondeson Let al. A compound follicular-parafollicular cell carcinoma of the thyroid: a new tumor entity?. Cancer.1983;52(6):1053–1061. PMID: 6136320.

■ Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar

P-98 Referans Numarası: 320

SAFRA KESESİ VE MSS TUTULUMLU RİCHTER TRANSFORMASYONLU KLL VAKASI

Nigar Rustamlı[1], Nurgül Özgür Yurttaş[2], Aslıhan Sezgin[2], Hasan Sami Göksoy[2]

[1]İstanbul Üniversitesi – Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı
[2]İstanbul Yeniyüzyıl Üniversitesi, Gaziosmanpaşa Hastanesi

Giriş: Kronik lenfositik lösemi (KLL), erişkinlerde en sık rastlanan lösemi türüdür ve B hücreli lenfositlerin monoklonal proliferasyonu ile karakterizedir. KLL hastalarında yüksek grade'li Non-Hodgkin lenfoma (NHL) gelişimi, Richter transformasyonu olarak adlandırılmaktadır (1). Richter transformasyonu genellikle lenf nodlarını ve kemik iliğini etkiler, ancak gastrointestinal sistem, deri ve karaciğer gibi ekstranodal lokalizasyonlar da etkilenebilir (2). KLL'de MSS tutulumu nadir görülse de, en sık görülen ekstramedüller belirtilerden biridir. Klinik sunumların farklılığı tanı koymayı zorlaştırır (3). Biz de, nadir karşılaşılan safra kesesi tutulumu ile prezente Richter transformasyonu ve BOS KLL infiltrasyonu olan bir KLL hastasını sunmayı hedefledik.

Olgu: 79 yaşında, bilinen Diabetes Mellitus (DM) ve Hipertansiyon (HT) tanılı kadın hasta, anemi ve lenfositoz nedeniyle yapılan periferik yaymada olgun lenfositler görüldü. Periferik kan ve kemik iliği akış sitometrisi

ve biyopsisi KLL ile uyumlu geldi. Tanı sırasında Kİ FISH analizinde 17 p delesyonu pozitifti. KLL Rai evre II ile hasta tedavisiz izleme alındı. Tanıdan dört ay sonra bulantı, kusma ve baş dönmesi şikayetleriyle acil servise başvuran hastanın laboratuvar tetkiklerinde karaciğer fonksiyon testleri (KCFT) ve bilirubin düzeyleri normal iken laktat dehidrogenaz yüksek, lökosit: 45,29 x10^3/µL, hemoglobin: 9,9 g/dL, lenfosit: 15,17 x10^3/µL, monosit: 23,11 x10^3/µL olarak tespit edildi. Batın ultrasonografisinde safra kesesinde multiple taşlar ve Manyetik rezonans kolanjiyopankreatografide safra kesesi lümeninde yoğunlaşma görüldü ve koledok distalinde lümen seçilemedi. Endoskopik ultrasonografide koledok distalinde en büyüğü 5 mm çapında 4-5 adet taş ile uyumlu görünüm vardı. Endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi ile sfinkterotomi ve koledoktan taş ekstraksiyonu yapıldı ve hastaya kolesistektomi uygulandı. Kolesistektomi materyali patoloji sonucu safra kesesi duvarının tüm katlarını infiltre eden monomorfik hücreler tespit edildi, CD5 fokal pozitif, CD10 pozitif, CD23 negatif, CD20 pozitif, PAX5 pozitif, Cyclin D1 seyrek hücrelerde pozitif olarak raporlandı. Sonuç, diffüz büyük B hücreli lenfoma, KLL Richter transformasyonu olarak yorumlandı. Postoperatif dönemde hastanın lökosit sayısında belirgin artış gözlendi, bilgisayarlı tomografide en büyüğü sol gluteal bölgede cilt altında 3cm boyutlarında multiple kitleler, mezenterik 2 cm boyutlu lenfadenopati tespit edildi. Hastada lökositozda artış (WBC: 152,2 bin/Ul) ve bilinç bulanıklığı ve solunum sıkıntısı ile prezente lökostaz bulguları gelişmesi üzerine terapötik amaçlı lökoferez işlemi uygulandı ve komorbiditeler ve hastanın genel durumundaki bozulma nedeniyle hastaya siklofosfamid ve vinkristin düşük doz verildi. Ancak bilinç bulanıklığı giderek derinleşti ve hasta generalize nöbet geçirdi. Hasta stabilize edildikten sonra yapılan lomber ponksiyon akış sitometrisi ve hücre sayımı BOS'ta KLL tutulumu ile uyumlu geldi. Takiplerinde septik tablo gelişen hasta, yoğun bakım ünitesinde takip edilmekte iken postoperatif 36. günde hayatını kaybetti.

Tartışma: Safra kesesinde lenfoma infiltrasyonu oldukça nadir bir durumdur ve en yaygın görülen formları (MALT) ve Difüz Büyük B hücreli Lenfoma (DBBHL) olarak bilinir (4). Safra kesesi tutulumu olan hastalar genellikle kolesistit semptomları, daha nadir olarak koledokolitiazis veya sarılık ile başvururlar. Nadir görülen bir durum olmasına rağmen, bu semptomlarla başvuran hastaların ayırıcı tanısında lenfoma olasılığı da göz önünde bulundurulmalıdır. Kolesistektomi sonrası lenfoma tanısı alan hastaların neredeyse yarısında kolelitiazis mevcuttur. Eğer görüntüleme yöntemlerinde safra kesesi içinde belirgin bir kitle saptanmamışsa, bu hastalar sıklıkla kolesistektomi sonrası lenfoma tanısı almışlardır (5).

Literatürde, Maryniak ve arkadaşlarının bildirdiği bir vakada, 64 yaşında KLL tanılı erkek hasta tanıdan 53 ay sonra akut kolesistit semptomlarıyla başvurdu. Kolesistektomi materyalinin patolojik incelenmesinde safra kesesi ve hepatik hiler lenf nodunda Richter transformasyonu ile uyumlu DBBHL infiltratları bulunmuştur. Hasta, tanı aldıktan 3 ay sonra kaybedilmiştir (6). Bizim vakamızda bundan farklı olarak lenf nodu tutulumu yoktu ve BOS KLL infiltrasyonu da olması nedeniyle klinik hızla kötüleşerek hasta post op 1. ayda kaybedildi.

Amado ve arkadaşlarının yayınladığı bir vakada 90 yaşında 3 yıl önce KLL tanısı almış kadın hasta mental durum değişikliğiyle başvurduğu zaman yapılan tetkiklerle diğer nedenler dışlandıktan alınan BOS immunfenotiplendirme sonuçları KLL infiltrasyonu ile uyumlu bulundu (7). Bizim vakamızda da hastada bilinç bozukluğu ve generalize nöbet gibi nörolojik semptomlar sonrası yapılan tetkikler BOS KLL infiltrasyonu ile uyumlu bulundu. Literatürde benzer vakalar bulunmaktadır. KLL hastalarında nörolojik semptom varlığında MSS Richter transformasyonu veya MSS KLL tutulumu akla gelmelidir.

Anahtar kelimeler: Richter transformasyonu, safra kesesi, MSS tutulumu

Kaynaklar

1. Motta M, Wierda WG, Ferrajoli A. Chronic lymphocytic leukemia: treatment options for patients with refractory disease. 2009;
2. Omoti CE, A.E. Omoti. Richter syndrome: a review of clinical, ocular, neurological and other manifestations. Br J Haematol. 2008;
3. Mihaljevic B, Smiljanic M, Antic D, Kurtovic ND, Balint MT. Chronic lymphocytic leukemia involvement of central nervous system: clinical diversity, diagnostic algorithm and therapeutic challenges. 2018;
4. Haresh Mani, Fina Climent, Lluís Colomo, Stefania Pittaluga, Mark Raffeld, Elaine S. Jaffe. Gall Bladder and Extrahepatic Bile Duct Lymphomas: Clinicopathological observations and biological implications. 2010;
5. Ono A, Tanoue S, Yamada Y, Takaji Y, Okada F, Matsumoto S, vd. Primary malignant lymphoma of the gallbladder: A case report and literature review. British Journal of Radiology. Ocak 2009;82(973).
6. Maryniak RK, Konecki R. 2 cases of Richter's syndrome. Acta Haematol Pol 1991;22(1):165-9 Polish PMID: 1823959. 1991;
7. Amado C, Duarte V, Leal MS, Cruz M, Ferreira G. Chronic lymphocytic leukaemia: Rare involvement of the central nervous system. Eur J Case Rep Intern Med. 02 Kasım 2021;8(11).

Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi

P-99 Referans Numarası: 326

REFRAKTER KRONİK İTP' DE DANAZOL TEDAVİSİ

Süleyman Arslan[1], Emin Kaya[1], İrfan Kuku[1], Mehmet Ali Erkurt[1], İlhami Berber[1], Ahmet Kaya [1]

[1]İnönü Üniversitesi, Turgut Özal Tıp Merkezi, Erişkin Hematoloji Kliniği

Özet: İmmün trombositopeni izole trombositopeni ile karakterize otoimmün bir hastalıktır. Birinci basamak tedavi ve hayatı tehdit eden kanama varlığında kortikosteroidler ve ivıg çok sık kullanılmaktadır. Ancak bu tedavilerin ilk yanıt oranları yüksek olmakla birlikte kalıcı yanıt oranları oldukça düşüktür. Refrakter olgularda uzun süredir kullanılan bir ajan olan danazol ile ilgili çalışmalarda %10-80 arasında değişen yanıt oranları bildirilmiştir. Bu olgu sunumumuzda birçok ajana yanıt vermeyen refrakter kronik itp hastasında danazol tedavisinin etkinliği anlatılmaktadır.

Giriş: Primer İmmün Trombositopeni (İTP), artmış trombosit yıkımı ve bozulmuş trombosit üretimi nedeniyle gelişen izole trombositopeni ile karakterize bir otoimmün hastalıktır. Pediyatrik yaş grubundaki İTP hastalarının %20-30'u, yetişkinlerin yaklaşık %60'ı kronik bir seyir geliştirir. Patogenezde trombosit yüzeyindeki glikoproteinlere karşı otoantikorlar, T hücre aracılı sitotoksisite, megakaryositlere karşı hümoral ve hücresel otoimmünite rol oynamaktadır. Kronik İTP'li hastaların çoğu asemptomatik olsa da, semptomları olanlarda klinik bulgular mukokutanöz kanamadır, örneğin peteşi, purpura, orofaringeal kanama ve epistaksis. Nadir olmakla birlikte, hastalar intrakraniyal kanama veya gastrointestinal kanama gibi yaşamı tehdit eden kanamalarla gelebilir. Kortikosteroidler, intravenöz immünglobulin (ivıg) ve anti- Rh (D) birinci basamak tedavide kullanılan ilaçlardır. İlk yanıt oranı %80 ' in üzerindedir ancak hastaların %50 'sinden azı kortikosteroidler kesildikten sonra normal trombosit sayısına sahip olmaya devam etmektedir. İkinci basamak tedavide splenoktemi, Trombopoetin reseptör (TPO) agonistleri ve rituksimab en önemli seçeneklerdir.

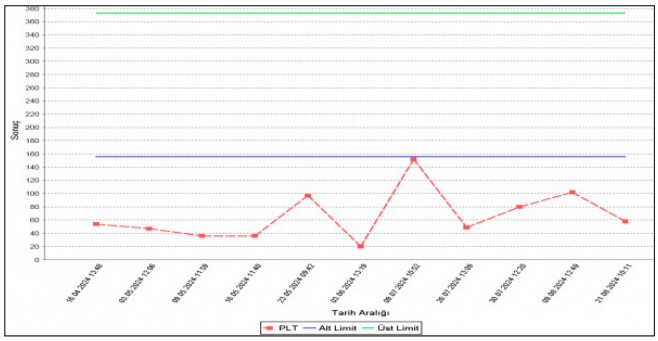
Danazol, endometriyozis, fibrokistik meme hastalıkları, herediter anjioödem tedavisinde kullanılan modifiye bir steroid molekülüdür. Danazol androjen ve glukokortikoid reseptörleri de dahil olmak üzere birçok steroid reseptörüne bağlanır, androjenik ve glukokortikoid etkilerini artırmada orta düzey bir etkiye sahiptir. Ek olarak Fc reseptörleri için monosit bağlama bölgelerini azalttığı gösterilmiştir. Bu çalışmamızda relaps refrakter kronik itp hastasında danazol tedavisinin etkinliğini göstermek amacıyla olgumuzu sunuyoruz.

Vaka: 48 yaş kadın hasta 2004 yılında halsizlik, vücutta kendiliğinden oluşan morarma şikayetleri üzerine başvurduğu merkezde yapılan tetkikler sonucunda İTP tanısı aldı, ilk tedavi olarak glukokortikosteroid ve ivıg verildi. Aralık 2004 tarihinde nüks nedeniyle splenektomi ameliyatı yapıldı. Hasta 2012 yılına kadar yanıtlı olarak takip edildi ancak 2012 yılındaki takiplerinde trombositopenik seyretmesi ve kanama bulguları veya tedavi gerektirecek klinik koşullar olması üzerine relaps - refrakter İTP olarak kabul edildi. Hasta 2012- 2015 yılları arasında azatioprin tedavisi aldı. 2015 yılında nüks nedeniyle hastaya eltrombopag tedavisi başlandı, 2016 yılında rituksimab verilen hasta 2022 yılına kadar eltrombopag ile takip edildi. 2022 yılında yeniden azatioprin tedavisi başlanan hasta 2023 yılında nüks etti. 2023 yılında sırasıyla eltrombopag, mikofenolat mofetil, vinkristin, siklosporin, romiplostim tedavileri verildi ancak yanıt alınamadı. Hastanın bu dönemde trombosit sayısının < 10 x 10^9/L ve kanama riskinin yüksek olması nedeniyle sık hastane yatışı oldu ivıg ve glukokortikosteroid tedavileri aldı. Hastaya Ocak 2024 tarihinde danazol tedavisi 3x200 mg/gün olacak şekilde başlandı. Hastanın trombosit sayısında tedavinin 2-3. ayından itibaren iyileşme izlendi. Hastanın 3. aydan sonraki takiplerinde yalnızca bir kez trombosit sayısı 20 x 10^9/L ölçüldü, bununla birlikte hastada herhangi bir kanama bulgusu yoktu. Diğer ölçümlerin hepsinde trombosit sayısı 30 x10^9/L üzerindeydi (Şekil 1). Glukokortikosteroid ve ivıg ihtiyacı olmayan hastanın trombosit sayısı 30-100 x10^9/L arasında olup yanıtlı olarak tedavisine devam etmektedir.

Tartışma: Erişkin İTP' de tedavinin ana hedefi, hastada trombosit değerini tamamen normale getirmekten ziyade majör kanamayı önleyebilecek güvenli bir trombosit sayısına ulaşmaktır. Aynı zamanda güvenli trombosit değerine ulaşırken oluşabilecek tedavi ilişkili toksisiteyi en aza indirmektir. Danazol ile ilgili çalışmalarda değişik yanıt oranları bildirilmesine rağmen düşük ve orta dozlarda iyi tolere edildiği ve relaps veya refrakter İTP hastalarında etkili olduğu gösterildi. Danazolun primer İTP tedavisindeki rolünü araştırmak için daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir. Ayrıca primer İTP hastalarında kalıcı yanıt elde etmek için ek yaklaşımları belirlemek amacıyla danazol dahil olmak üzere immün süpresif ajanların farklı kombinasyonları araştırılmalıdır.

Bu çalışmada birçok ajana dirençli kronik İTP olgumuzun danazol tedavisine yanıt verdiği gösterilmiştir ve özellikle refrakter hastalarda, diğer tercih edilen ajanların kullanılamadığı durumlarda alternatif bir tedavi ajanı olarak kullanılabileceği desteklenmiştir.

Anahtar kelimeler: danazol, immün trombositopeni



Şekil.1

Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi

P-100 Referans Numarası: 328

ÇOK AĞIR APLASTİK ANEMİ TEDAVİSİNDE LENFOGLOBULİN DENEYİMİ: OLGU SUNUMU

Elif Aksoy[1], Yüksel Aslı Öztürkmen[1], Fehmi Hindilerden[1]

[1]Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği

Giriş: Ağır Aplastik anemi pansitopeni ve hiposelüler kemik iliği ile karakterize bir kemik iliği yetmezliği sendromudur. Vakalarının çoğu idiopatiktir ancak kök hücrelerin T hücresi aracılı otoimmün yıkımının bir sonucu olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle immünsupresif tedavinin hastaların büyük bir kısmında etkili olmuştur. Daha önce anti-timosit globulin (ATG) ile yapılan prospektif ve retrospektif çalışmalarda tavşan kaynaklı ATG'ye göre at kaynaklı ATG ile 3 ve 6 ayda önemli ölçüde daha iyi hematolojik yanıt ve sağ kalım gösterilmiştir. Tavşan kaynaklı ATG ile ilgili çalışmalar daha çok thymoglobulin ile yapılmıştır, Jurkat T lenfoblast hücre dizisi kullanılarak üretilen lenfoglobulin (ATG-Fresenius) ile ilgili az veri mevcuttur.

Vaka: 54 yaşında erkek pansitopeni etyolojisi değerlendirilmek üzere yönlendirildi. Laboratuvar testlerinde lökosit 1500/mm^3, nötrofil 0/mm^3 Hgb 10,1 g/dl, trombosit 75000/mm^3, Retikülosit: 19000/mm^3, kreatinin 0,91 mg/dl, LDH 104 IU/L, AST 10 IU/L, total bilirubin 0,15 mg/dl saptandı. Pansitopeni sebebi olacak sekonder neden saptanmadı. Kemik iliği biopsisi %90-95 yağ dokusu içeren aplastik düzeyde hiposellüler kemik iliği olarak rapor edildi. Çok ağır aplastik anemi tanısı alan hastada HLA uyumlu kardeş donörü saptanmadığından immünsupresif tedavi kararı alındı. At kaynaklı ATG'ye ulaşılmadığından ATG-Fresenius uygulanmasına karar verildi. ATG-Fresenius 5 mg/kg 5 gün ardışık ve siklosporin başlandı. Tedavi ilişkili komplikasyon gözlenmedi. Tedavinin 3. ayında parsiyel yanıt (nötrofil: 1200/mm^3) ve 6. ayında tam yanıtlı (nötrofil: 1900/mm^3, Hgb:11,6 g/dl, Plt:148000/mm^3) olarak değerlendirildi. Tedavinin 1. yılında kan sayımında Lökosit 5000/mm^3, nötrofil 3400/mm^3, Hgb 10,9 g/dl, trombosit 237000/mm^3 saptandı. Son kontrol ATG-F 19.ayında tam yanıt halen korunmaktadır (Lökosit 7700/mm^3, Nötrofil 5500/mm^3, Hgb 12,6 g/dl, trombosit 260000/mm^3).

Tartışma: ATG, insan lenfositleri enjekte edilen hayvanlardan elde edilen poliklonal anti-serumdur. At ve tavşan kaynaklı farklı preparatlar mevcuttur. Bu preparatların antijenik özellikleri benzer olmakla beraber immünsupresif etkinliklerinin farklı olduğuna dair çalışmalar mevcuttur. At kaynaklı ATG ile hematolojik yanıt ve ortalama sağ kalım tavşan kaynaklı ATG'ye göre daha uzun saptanmıştır. ATG-Fresenius ile ilgili daha düşük oranda hematolojik yanıt alındığını gösteren çalışmaların yanısıra farklı preparatlarının şiddetli AA tedavisinde benzer etkinliğe sahip olduğu da bildirilmiştir. ATG-Fresenius uygulaması için standard doz belirlenmemiş olup farklı çalışmalarda 3-5 mg/kg/gün 5 ardışık dozda uygulanmıştır. Ağır aplastik anemi tedavisinde ATG-Fresenius konumlanması için ek çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: ATG, aplastic anaemia

Kaynaklar

1. Kulasekararaj A, Cavenagh J, Dokal I, et al. Guidelines for the diagnosis and management of adult aplastic anaemia: A British Society for Haematology Guideline. Br J Haematol. 2024;204(3):784-804. doi:10.1111/bjh.19236
2. Scheinberg P, Nunez O, Weinstein B, et al. Horse versus rabbit antithymocyte globulin in acquired aplastic anemia [published correction appears in N Engl J Med. 2018 Jun 13;378(25):2450. doi: 10.1056/NEJMx180020]. N Engl J Med. 2011;365(5):430-438. doi:10.1056/NEJMoa1103975
3. Serefhanoglu S, Buyukasik Y, Purnak T, et al. A comparison of Jurkat cell-reactive anti-T lymphocyte globulin and fetal anti-thymocyte globulin preparations in the treatment of aplastic anemia. Med Princ Pract. 2011;20(4):341-344. doi:10.1159/000323769
4. Xie X, Shi W, Zhou X, Shao Y, Qiao X. Comparison of rabbit antithymocyte globulin and Jurkat cell-reactive anti-T lymphocyte globulin as a first-line treatment for children with aplastic anemia. Exp Hematol. 2014;42(6):431-438. doi:10.1016/j.exphem.2014.02.003

Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

P-101 Referans Numarası: 329

APLASTİK ANEMİ NEDENİYLE ALLOJENİK HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ YAPILAN HASTADA KUTANÖZ İNVAZİV MİKOTİK ENFEKSİYON; OLGU SUNUMU

Didem Koca[1], Yılmaz Usluoğlu[1], Ajda Güneş[2], Güray Saydam[2], Banu Yaman[3], Boratay Erin Demirel[4], İrem Nur Şahin[5]

[1]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye
[2]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye
[3]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye
[4]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye
[5]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Giriş: Aplastik anemi(AA); hiposelüler kemik iliği ve pansitopeni ile seyreden idiyopatik/idyosenkrazik veya kalıtsal bir kemik iliği yetersizliğidir. AA hastalarında mortalite ve morbiditenin en önemli sebebi fırsatçı enfeksiyonlar olarak gösterilmiştir. Özellikle bakteriyel enfeksiyonlar daha sıklıkla görülmek üzere invaziv fungal enfeksiyonlar %18-23 prevelansında görülmektedir. İnvaziv fungal enfeksiyonlar ciddi mortalite sebebidir. Özellikle dikkat edilmesi gereken uzun süreli ilaç tedavisi ile beraber dirençli seyreden cerrahi ihtiyacı gelişebilen küf mantarlarının neden olduğu enfeksiyonlardır. Küf mantarlarına bağlı enfeksiyonların gelişiminde nötropenin derecesi ve süresi, immunsupresyon tedavinin rejimi ve profilaktif antifungal tedavi verilmesi rol oynamaktadır. Aspergillus türleri bu hastalarda en sık görülen patojen olmakla beraber Fusarium türleri de dikkate alınmalıdır. Olgumuzda nakil sonrası kutanöz fusarium enfeksiyonu gelişmiş olup fungal tutulum açısından nadir bir klinik prezentasyon gelişmiştir.

Olgu: 39 yaş kadın hasta halsizlik nedenli 2022 yılında yapılan dış merkez tetkiklerinde ağır Aplastik Anemi tanısı almış. İzlemde kliniğimizde takibe alındı. İmmunsupresif tedaviye(Anti Timosit Globulin(ATG) ve Siklosporin A) yanıtsız olması üzerine allojenik kemik iliği nakil kararı alındı. Nakil öncesi aralıklı kan transfüzyonu ile izlendi. Hastaya akrabadışı allojenik kemik iliği transplantasyonu(AKİT) 10/10 uyumlu Nisan 2024de Siklofosfamid(2 gün boyunca 60mg/kg/gün), Fludarabin(5 gün boyunca 40mg/m2) ve ATG(3 gün 10mg/kg) hazırlık rejimi ile 15 Nisan 2024de yapıldı. Greft versus host diease(GvHD) profilkasisi için metotreksat(+1. gün 15mg /m2;+3, +6, +11. günlerde 10mg/m2 ve Siklosporin A uygulandı. Antimikrobiyal profilaksisi Levofloksasin 1*750mg, Asiklovir(2*400mg) ve Vorikonazol(2*200mg, daha önce fungal pnömoni öyküsü olması üzerine revize edildi.) olarak verildi. İlk nötropenik ateş nakil öncesi(-4.günde) gelişmiş olup Staphylococcus ve Escherichia coli(Extended-spektrum beta-laktamaz) bakteriyemisi nedenli Meropenem ve Vankomisin ile tedavi edildi.

Nakil yapıldıktan sonra +18.günde hastanın sol ön kolda 2; sol tibia ön yüzünde ve sağ ön kolda 2 adet olmak üzere eritematöz yaklaşık 0.5cm çapında basmakla solmayan, ağrılı ve papüllamatöz döküntüsü gelişti. Bu süreçte dirençli febril düzeyde ateş kliniği devam etmesi üzerine dermatoloji ile görüşülüp bacaktaki lezyondan punch biyopsi alındı. Biyopsi sonucu İnvaziv Mikotik Enfeksiyon olarak sonuçlandı. Kültür örneğinde Fusairum proliferatum üremesi oldu. Debridman ihtiyacı olmaması üzerine geniş spekturum antifungal ile izlendi. (Vorikonazol tedavisi kesilip lipozomal Amfoterisin B başlandı.) Geniş spektrumlu antibiyoterapi altında dirençli febril düzeyde ateşlerinin devam etmesi üzerine 400mg/kg/gün dozundan 5 gün boyunca intravenöz immünoglobulin(IVIG) tedavisi verildi. Medikal tedavi ile lezyonlar regrese olan hasta medikal tedavisi kesilerek izleme alındı.

Sonuç: Ağır Aplastik anemi ve AKİT hastalarında mortalite ve morbiditenin en önemli sebebi enfeksiyonlardır. Genellikle atipik prezentasyon ve şiddetli klinik ile karşımıza çıkmaktadır. Antifungal tedavinin profilaktif olarak uygulanmasına rağmen Küf mantarlarına bağlı enfeksiyonlar immunsupresif hastalarda görülmektedir. Fusarium çok çeşitli antifungal ilaçlara karşı doğal dirençli olması nedenli nadir prezentasyon göstermesine rağmen klinik olarak şüphelenilmeli veya ayrıcı tanılar arasında yer almalıdır. Mikolojik örneklemin en kısa zamanda planlanması ve ampirik geniş spekturumlu antifungal tedavi başlanması önerilmektedir.

Anahtar kelimeler: Allogeneic Transplantation, Fungal Skin Diseases

Kaynaklar

https://www.thd.org.tr/thdData/Books/109/bolum-i-aplastik-anemi-tani-ve-tedavi-kilavuzu.pdf

https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36533236/

Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi

P-102 Referans Numarası: 330

RİTUKSİMABA 2. KEZ YANIT ALINAN KRONİK REFRAKTER İTP: OLGU SUNUMU

Elif Aksoy[1], Yüksel Aslı Öztürkmen[1], Fehmi Hindilerden[1]

[1]Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği

Giriş: B lenfositler immüntrombositopeni (İTP) patofizyolosinde önemli oynamaktadır. CD20+ B-lenfositlerini elimine ederek etki gösteren anti CD20 monoklonal antikor rituksimab İTP 2.basamak tedavi opsiyonlarından biridir. Rituksimab ile olguların %40-60'nda cevap, %20-40+nda tam cevap elde edilir. Cevaplı olguların %15-20'sinde cevap ≥5 yıl devam eder. Rituksimab tedavisine yanıtlı ancak sonrasında nüks eden hastalarda ikinci rituksimab kürü verilebilir. Ancak, ITP hastalarında ikinci rituksimab kürünün etkililiği ve güvenliği hakkında net veri yoktur.

Vaka: 28 yaşında kadın 2017'de acil servise spontan ekimoz ile başvurdu. Tetkiklerinde Lökosit:6800 Nötrofil:4000 Lenfosit:1800 Hgb:9,87 MCV:76 Plt:21000/mm^3 kreatinin:0,5 mg/dl LDH:212 U/L Total bilirubin:0,23 mg/dl saptandı. Periferik yaymasında trombosit sayısı kan sayımı ile benzer, hipokromisi, mikrositozu mevcuttu, atipik hücre ve displazi saptanmadı. Ön planda İTP düşünüldü. İTP etyolojisi ilişkili taramada özellik saptanmadı. Primer İTP tanısıyla kortikosteroid (KS) başlandı. KS 2.haftası sonunda trombosit sayısı 6000/mm^3 saptandı. KS yanıtsızlığı nedeniyle KS dozu azaltılarak eltrombopag eklendi ancak eltrombopag altında trombosit sayısı dalgalı seyretmesi nedeniyle yönetilemedi. Kemik iliği biyopsisi İTP uyumlu bulundu. Azatioprin ve Vinkristin uygulamarına yanıt alınamadı. Kronik refrakter İTP tanısıyla Ocak 2020'de splenektomi yapıldı. Splenektomi sonrası 1. yılda yaygın kuru purpurayla başvurdu. Kann sayımında trombosit 10000/mm^3 saptandı. Dördüncü basamak tedavi olarak rituksimab 375 mg/m2/hafta 4 ardışık doz uygulandı. Rituksimab tedavisine tam yanıt sağlanan hastada Rituksimab sonrası 20.ay yaygın kuru purpurayla başvurduğunda trombosit sayısı 7000/mm^3 olarak görüldü. Tekrar rituksimab 375 mg/m2/hafta 4 ardışık doz uygulandı. Rituksimab 3. dozu öncesi kan sayımında trombosit sayısı 166000/mm^3 olarak görüldü. Hasta tedavinin 8. ayında kan sayımında trombosit 422000/mm^3 olup halen tam yanıtlı olarak takibine devam etmektedir.

Tartışma: Rituksimab tedavisinin tekrar uygulanması ile ilgili sınırlı sayıda veri mevcuttur. Hasan *ve arkadaşlarını*n yaptığı retrospektif bir çalışmada kronik ITP'li hastaların %80'i standart doz rituksimaba tekrar yanıt alınmıştır. Aynı çalışmada siklofosfamid, vinkristin ve prednizolon ile kombinasyon halinde ve 750 mg/m2/hafta dozunda rituksimab uygulamasının avantajı gösterilmemiştir. Çoklu basamak tedavi almış İTP olgumuzda 2 Rituksimab uygulamasıyla elde edilen uzun süreli yanıt ek olgu sunumları ve çalışmalarla konfirme edilmelidir.

Anahtar kelimeler: ITP, immune thrombocytopenia, rituximab

Kaynaklar

Deshayes S, Khellaf M, Zarour A, et al. Long-term safety and efficacy of rituximab in 248 adults with immune thrombocytopenia: Results at 5years from the French prospective registry ITP-ritux. Am J Hematol. 2019; 94: 1314–1324. https://doi.org/10.1002/ajh.25632

Hasan A, Michel M, Patel V, Stasi R, Cunningham-Rundles S, Leonard JP, Bussel J. Repeated courses of rituximab in chronic ITP: Three different regimens. Am J Hematol. 2009 Oct;84(10):661-5. doi: 10.1002/ajh.21512. PMID: 19731307; PMCID: PMC2783818.

Lucchini E, Zaja F, Bussel J. Rituximab in the treatment of immune thrombocytopenia: what is the role of this agent in 2019? Haematologica. 2019 Jun;104(6):1124-1135. doi: 10.3324/haematol.2019.218883. Epub 2019 May 24. PMID: 31126963; PMCID: PMC6545833.

Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-103 Referans Numarası: 332

BEYİN TÖMÖRÜ İLE KARIŞAN İNSİDENTAL AKCİĞERDE KİTLE İLE TANI ALAN BİNG NEEL SENDROMU VAKASI

Farabi Cengizhan Fettahoğlu[1], Melis Ayça Burniku[1], Beyzanur Durak[1], Burcu Arslandere[1], Hatice Zeynep Ceylan[1], Lidya Aden Çağlar[1], Yasemin Çınar[1], Elif Birtaş Ateşoğlu[1], Figen Atalay[1]

[1]Yeditepe Üniversitesi Koşuyolu Hastanesi

Giriş: Beyin tömörü ön tanısı ile operasyon hazırlıkları sırasında çekilen kontrastlı akciğer bilgisayarlı tomografi (BT)'sinde saptanan kitle ile tanı alan Bing-Neel Sendromu vakasını sunuyoruz.

Vaka sunumu: Akciğer ve kranyal kitle saptanan bir vakada her iki kitleden alınan biyopsilerle histopatolojik olarak kanıtlanmış Waldenström makrogloblunemi tanısı konulması ve hastanın klinik, radyolojik özellikleri ile tedavi yöntem ve sonuçları açısından incelenmesi bildirilmiştir.

Bulgular:2013 yılında epilepsi tanısı konulan hastada o dönem yapılan radyolojik değerlendirmesinde patoloji tespit edilmemiş.2023 yılında sol gözde pitozis tablosu gelişmesi üzerine çekilen kontrastlı beyin magnetik rezonans görüntülemesinde (MRG) solda kavernöz sinüse lokalize, lateralde orta fossaya, sol temporal anterior medial komşuluğunda, medialde kavernöz sinüs içine uzanan, superior anterorda optik kanala uzanan, infratemporal fossaya, inferiorda foramen ovale yoluyla infratemporal fossaya uzanan, 65mm çaplı kitle saptanan hastaya menejion ön tanısı ile operasyon planlanırken cerrahi operasyon öncesinde çekilen kontrastlı akciğer BT'sinde kitle sağ akciğer üst lob anterior segmentte plevraya oturan 9x7,5x7cm sağ akciğer üst lob ant segmentte, sağ akciğer üst lob posterior, alt lob medial bazal ve sol akciğer üst lob ant. segmentte büyüğü 5cm ölçülen hipermetabolik nodüler, kitlesel lezyonlar saptanması üzerine hastadan hem beyin hem de akciğerdeki lezyonlardan tru cut biyopsiler alındı Her iki biyopsinin patolojik değerlendirmesi Plazmositik diferansiyasyon gösteren b hücreli neoplazi ile uyumlu olarak saptandı. Hastanın fizik muayenesinde pitozis mevcuttu. Lenfadenopati ve organomegali saptanmadı. Laboratuar değerlendirmesinde serum immunelektroforezinde IgM kappa tipi monoklonal band olması dışında patoloji saptanmadı. MYD88:negatifti. Deksametazon tedavisi ile şikayetleri gerileyen hastaya ibrutinib 420mg/gün tedavisi başlandı.ibrutinib tedavisinin 3 aylık yanıt değerlendirmesi radyolojik olarak yapıldı ve stabil hastalık kabul edildi. hastaya rituximab+yüksek doz metotreksat 2 kür olarak uygulandı. 3.kür uygulanması sonrasında yanıt değerlendirilmesi yeniden yapılacaktır.

Tartışma: beyinde kitle sebebiyle opere edilmesi planlanan hasta nörolojik şikayetler ve bulgular dışında sistemik hastalık bulgusu söz konusu değildi. Daha önce bilidirilen vaka bildirilerinde bing-neel sendromu ile tanı alan waldenstrom makroglobulinemi (WM) vakaları bildirilmekle birlikte WM tanısı olan hastalarda takip sürecinde de saptanabileceği gösterilmiştir. Radyolojik görüntülemelerde menenjiom taklitçisi olarak opere edilip rezeksiyon sonrası tanısı konulan hastaların vaka bildirimleri de mevcuttur.Bing-neel sendromu waldenström makrogloblunemisinin nadir bir prezentasyonu olup intrakranyal patolojileri taklit edebilmektedir. Bizim vakamızda hasta tesadüfen tespit edilen akciğer kitlesi sayesinde tanı alabilmiştir. Nörolojik bulgular ile başvuran hastalarda intrakranyal kitle tespit edildiği zaman mutlaka sistemik başka bir hastalık bulgusu

olup olmadığının ayrıntılı olarak değerlendirilmesi ve biyopsi alınarak tanının net olarak konulması gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: Bing neel sendromu,lenfoma,intrakranyal kitle,akciğer

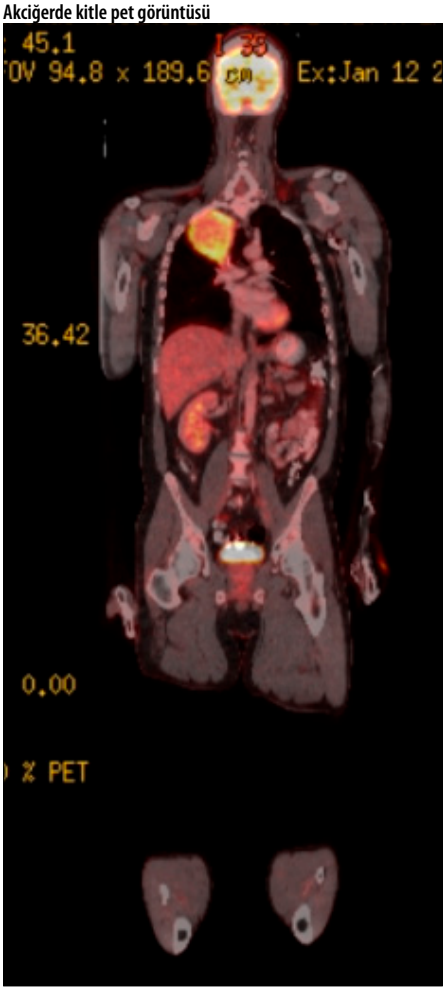
Kaynaklar

1. Laurys Boudina, Matthieu Patienta,b, Emilie Rom_eoa, et al. Efficacy of ibrutinib as first-line treatment of tumoral Bing–Neel syndrome, LEUKEMIA & LYMPHOMA
2. Christian Grommes, Sarah S. Tang, Julia Wolfe,et al Phase 1b trial of an ibrutinib-based combination therapy in recurrent/refractory CNS lymphoma, Blood. 2019;133(5):436-445
3. Jorge J. Castillo, Gilad Itchaki, Jonas Paludo, et al Ibrutinib for the treatment of Bing-Neel syndrome: a multicenter study, (Blood.2019;133(4):299-305)
4. Andrew Sneed, Philip R Chapman, Aparna Singhal. Bing-Neel syndrome mimicking a meningioma Neurology 2020 Nov 3;95(18):838-839.
5. Hamza Alzghoul, Asad Haider, Faisal Mukhtar, Nausheen Khuddus. Bing-Neel syndrome: a rare neurological complication of Waldenström macroglobulinaemia BMJ Case Rep.2024 Jan 5;17(1):e255268

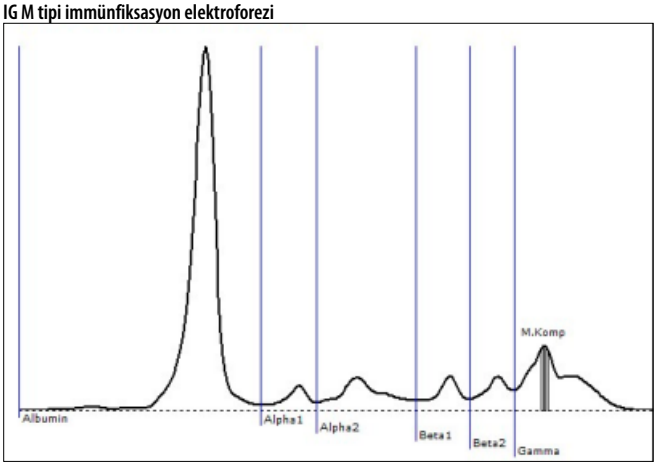
Akciğerde kitle pet görüntüsü

Akciğerde kitle pet görüntüsü

Akciğerde kitle pet görüntüsü



IG M tipi immünfiksasyon elektroforezi



intrakranyal kitle mrg

■ Hematolojik Malignitelerde Sitogenetik ve Moleküler Biyoloji / İmmunofenotipleme

P-104 Referans Numarası: 337

LENFOMADA YANLIŞ EŞLEŞME TAMİR GEN MUTASYONLARININ İNCELENMESİ

Sema Yılmaz[1], Selime Aydoğdu[2], Mehmet Azizoğlu[1], Funda Tekkeşin[2]

[1]Kocaeli Şehir Hastanesi, Çocuk Hematoloji Ve Onkoloji
[2]Ümraniye Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Hematoloji Ve Onkoloji

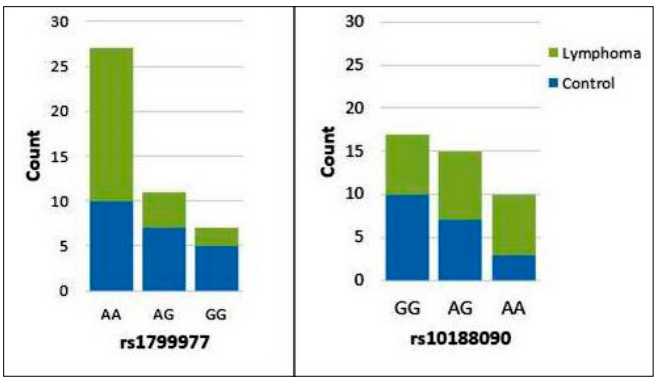
Giriş: Hücrede DNA hasarını tespit eden tamir mekanizmaları DNA replikasyonunu durdurur ve hatayı düzeltir. Hatalı baz eşleşmesi tamiri [Mismatch repair (MMR)] DNA tamir mekanizmalarından en önemlisi MLH1 ve MSH2'dir. MMR eksikliğinin lösemi ve lenfomada kötü prognozun habercisi olabileceği ifade edilmiştir. Bu nedenle, bu çalışmada yanlış baz eşleşme tamiri genlerden MLH1 rs1799977 ve MSH2 rs10188090 gen mutasyonu ile lenfoma ile arasındaki ilişkiyi incelemek istedik.

Materyal ve Metot: Lenfoma ve sağlıklı çocukların periferik kanları EDTA'lı tüplere alınarak DNA izolasyonu yapıldı ve sonra pürifiye DNA ölçümleri kayıt edildi. MLH1 (rs1799977 A>G) ve MSH2 (rs10188090 A>G) polimorfizmi gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) ile analiz edildi.İstatistiksel olarak DNA MMR gen mutasyonları arasındaki anlamlılık farklılıkları incelendi.

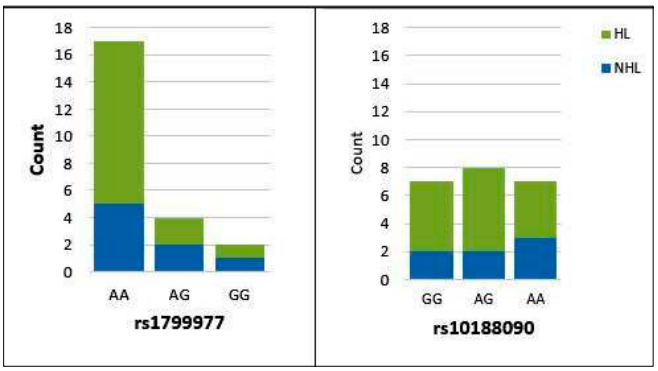
Bulgular: Lenfoma tanılı 23 [HL, 8 erkek (%53.3; 7 kız (%47.7)] ve [NHL, 7 erkek (%87.5); 1 kız (%2.5)] ile 23 sağlıklı çocuklarda [(13 erkek (56.5%), 10 kız (43.5%)] çalışmaya dahil edildi. Yaş (mean±SD) HL ve NHL hastalarında sırasıyla 12.7±3.7 ve 6.9±1.7 yıl idi. Kayıt edilen 23 lenfoma hastaları Hodgkin ve Non-Hodgkin Lenfoma olarak sırasıyla [15 (%65.2)] ve [8 (%34.8)] şeklinde sınıflandırıldı (Tablo 1). Lenfoma ve kontrol grubu karşılaştırıldığında, MLH1 (rs1799977) ve MSH2 (rs10188090) arasında istatistiksel olarak bir anlamlılık bulunamadı (sırasıyla $p=0.163$ ve $p=0.365$). Her iki lenfoma grubunda rs1799977 wild-type A allel taşıyan çocuklar risk allel G (AG ve GG) taşıyan kontrol grubundakilerden fazlaydı. Rs10188090 ile kıyaslandığında, lenfoma grubundaki risk allel A (AG ve AA) taşıyanlar wild-type G allel taşıyanlardan fazlaydı.

Sonuç: MLH1 (rs1799977) ve MSH2 (rs10188090) genetik polimorfizmi lenfoma tanılı çocuklarda görülebilir. Dolayısıyla, DNA yanlış baz eşleşmesi tamiri genlerinin mutasyonu çocukluk çağı kanserlerinde incelenmelidir.

Anahtar kelimeler: lenfoma, MLH1, MSH2, polimorfizm, çocuk



Şekil 1. Lenfoma ve kontrol grubuna göre rs17999777 ve rs10188090 polimorfizmi risk allel dağılımı



Şekil 2. Hodgkin and Non-Hodgkin lymphomada rs17999777 ve rs10188090 polimorfizmi risk allel dağılımı

Tablo 1. Lenfoma tanılı hastaların sınıflaması

Lenfoma	n (%)
Hodgkin Lenfoma	
Nodüler Sklerozan	8 (%53.4)
Mikst sellüler	5 (%)33.3
Lenfositten fakir	0 (%0)
Lenfositten zengin	2 (%13.3)
Non-Hodgkin Lenfoma	
B-ve T-lenfoblastik Lenfoma	6 (%75)
Burkitt Lenfoma	1 (%12.5)
Diffüz büyük B-hücreli Lenfoma	0 (%0)
Anaplastik hücreli Lenfoma	1 (%12.5)

■ Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları

P-105 Referans Numarası: 338

CİDDİ EDİNSEL HEMOFİLİ A OLGU SUNUMU

Ahmet Mert Yanık[1], Özlem Candan[1], Derya Demirtaş[1], Seçil Salim[1], Arda Bayar[1], Fatma Temiz[1], Hatice Gizem Günhan[1], Fatma Arıkan[1], Meral Mengüç[1], Tayfur Toptaş[1], Asu Fergün Yılmaz[1], Işık Atagündüz[1], Ayşe Tülin Tuğlular[1]

[1]Marmara Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı

Giriş: Edinsel hemofili nadir görülen ve ciddi kanamalara yol açan bir kanama bozukluğudur (1). Toplumda yılda 1,5 milyonda bir görülmektedir ve belirli pıhtılaşma faktörerine karşı gelişen dolaşımdaki otoantikorlar nedeniyle oluşur (2). Vakamızda aort yetmezliği nedeniyle mekanik aort kapak replasmanı nedeniyle varfarin kullanan, ciddi hematomlar ve mukozal kanama ile tanı almış edinsel hemofili A olgusu sunulmuştur.

Olgu: Bilinen Romatoid Artrit, Sjögren sendromu, geçirilmiş meme kanseri, aort yetmezliği ve bu nedenle geçirilmiş aort kapak replasmanı

öyküleri olan olgu farklı bir merkezden takipli olup ocak 2024'de aort kapak replasmanı nedeniyle kullanmakta olduğu varfarin kesilerek subkutan enoksoparin tedavisine başlanmış. Enoksoparin tedavisi altındayken enjeksiyon bölgelerinden farklı yerlerde morarma ve şişlik şikayetleri gelişmeye başlanmış ve yapılan yüzeyel USG ile hematom olduğu görülmüş. En büyüğü sağ kalçada olan 10x8 cm olmak çok sayıda hematom gelişen ve eşlik eden halsizlik şikayeti gelişen hastanemiz acil servisine başvurdu. Başvurusunda hb: 5,2 g/dl ve aPTT değeri 80,6 sn olarak saptanan hasta hematoloji servisine yatırıldı. Hastaya eritrosit replasmanı yapılarak karışım testi yapıldı ve mix aPTT 2. Saatte 58 sn görülerek yeterli yanıt alınmadığı saptandı. Otoimmun hastalık ve kanser öyküsü olan hastanın Faktör VIII aktivitesi % 0,04, Faktör VIII inhibitörü 96 BU/ml olarak bulundu. Romatolojik ve onkolojik değerlendirmesinde aktif hastalık bulgusuna rastlanmadı. Lupus antikoagülan testi negatif olarak sonuçlandı. Hastaya ciddi edinsel hemofili A tanısıyla metilprednizolon 1 mg/kg/gün metilprednizolon, siklofosfamid 2 mg/kg/gün ve traneksamik asite 3x1000 mg dozundan tedavileri oral olarak başlandı. Aktif olarak ağız içinde mukozal kanaması olan hastaya herhangi bir antikoagülan veya antiagregan tedavi başlanmadı. Takiplerinde hematom boyutları stabil seyreden hastanın aPTT düzeyleri 42 sn düzeyine geriledi ancak Faktör VIII %2,5, FVIII inhibitörü 32 BU/ml düzeylerinde görüldü. İki hafta sonra yeni gelişen hematom ve ağız içi mukozal kanaması olması üzerine hastaya rekombinant aktive Faktör VII (aFVII) 90 mcg/kg dozundan 4 saatte bir verildi ve kanama kontrolü sağlana kadar 2 gün süreyle devam edildi. Steroid ve siklofosfamid tedavilerine yanıtsız olan hastaya 375mg/m^2 dozundan Rituksimab (RTX) tedavisi haftlık olarak başlandı. Takiplerinde FVIII inhibitörü düşmeye, FVIII düzeyi artmaya devam etti ve buna göre RTX tedavisi devam edildi. Hastanın 8 doz rituksimab tedavisiyle FVIII %10,3, FVIII inhibitörü 1 BU/ml, aPTT : 36 sn olarak görüldü. Aktif kanaması olmayan hasta oral siklofosfamid ve RTX tedavileri sonlandırılarak ve metilprednizolon tedavisi doz azaltılarak taburcu edildi. Ayaktan takiplerinde yeni gelişen hematomu olmayan ve metilprednol tedavisi kesilen hastanın FVIII düzeyi %68, FVIII inhibiötrü <0,5 BU/ml olarak görülmesi üzerine antikoagülan tedavisi tekrar başlandı.

Sonuç: Edinsel Hemofili yüksek mortaliteye sahip bir hastalıktır ve erken tanısı hastalığın seyrinde önemli bir etkendir (3, 4). İzole aPTT uzaması olan, obstetrik, kanser ve otoimmun hastalık öyküsü olan olgularda akla getirilmesi gereken bir tanıdır.

Anahtar kelimeler: edinsel hemofili, koagülasyon, kanama bozukluğu, otoimmun hastalık

Kaynaklar

1. Haider MZ AF. Acquired Hemophilia. In: StatPearls [Internet] Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan- Available from: https://wwwncbinlmnihgov/books/NBK560494/. 2024 Jan.
2. Franchini M, Vaglio S, Marano G, Mengoli C, Gentili S, Pupella S, et al. Acquired hemophilia A: a review of recent data and new therapeutic options. Hematology. 2017;22(9):514-20.
3. Baudo F, Collins P, Huth-Kuehne A, Levesque H, Marco P, Nemes L, et al. Management of bleeding in acquired hemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia (EACH2) Registry. Blood, The Journal of the American Society of Hematology. 2012;120(1):39-46.
4. Pai M. Acquired hemophilia A. Hematology/Oncology Clinics. 2021;35(6):1131-42.

Erişkin Akut Lösemiler

P-106 Referans Numarası: 339

PHİLADELPHİA KROMOZOMU POZİTİF KARIŞIK FENOTİPLİ AKUT LÖSEMİ (MPAL): BİR OLGU SUNUMU

Yasemin Özgür[1], Zeki Burak Yanaşma[1], Ayça Çınar[2], Alpay Düşgün[1], İstemi Serin[1], Mesut Ayer[1]

[1]Başakşehir Çam Ve Sakura Şehir Hematoloji Kliniği
[2]Bağcılar Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği

Giriş: Akut lösemi hematopoietik progenitör hücrelerin neoplastik transformasyonu sonucu ortaya çıkan malign bir neoplazmdır. Lösemiler için birçok sınıflama yapılmış olunup "karışık fenotipli akut lösemi (MPAL)" insidans açısından, tam bir netlik sağlanamasa da, retrospektif çalışmalara göre lösemilerin %3'ünden az bir kısmını kapsayan alt gruplarından bir tanesidir. Bu olgu sunumunda da, karışık fenotipli akut lösemi tanısı alan hastamızın tetkik ve tedavi süreci anlatılması planlanmıştır.

Olgu: Hipertansiyon ve kolesistektomi öyküsü olan 56 yaş kadın hasta, son 7-8 aydır olan halsizlik, giderek artan iştahsızlık ve son 2 ayda spontan 7 kilo verme şikayeti ile dahiliye polikliniğine başvurmuş olup yapılan periferik yaymada %20 üzerinde blastik morfolojisinde hücre görülmüş ve akut lenfoblastik lösemi (ALL) ön tanısı ile hematoloji polikliniğine yönlendirildi. Başvuru anı hemogramında lökosit 167000 /mm^3, lenfosit: 108000 /mm^3,hemoglobin 7,1 gr/dL, trombosit 171000 /mm^3 idi. Periferik yaymada yaygın lenfoblastik hücreler gözlenmiş olup, lökostaz bulguları olan hastaya lökoferez planlandı. Akış sitometri analiz sonuçları akut lenfoblastik lösemi ile uyumlu; CD20 ve CD22 negatif olmakla birlikte CD34, CD10, CD19, CD79a ve TDT pozitifliği common B-ALL yönünden anlamlı bulundu.Kemik iliği aspiratından yapılan moleküler genetik inceleme sonucunda kantitatif t(9;22) (q34;q11.2) BCR-ABL Mbcr p210 pozitif (%51,6) olarak sonuçlandı. Philedelphia kromozomu pozitif B-ALL ile uyumlu görülen hasta için, Hyper-CVAD 1A (siklofosfamid, doksorubisin, vinkristin, sitarabin, metotreksat) + imatinib protokolü planlandı. Kemik iliği biyopsi patolojisinde ise aberan CD33 pozitifliği ve eşlik eden miyeloperoksidaz pozitifliği bifenotipik lösemi ihtimalini ortaya koydu.

Hyper-CVAD 1A tedavisini tamamlayan hastaya remisyon kontrolü için yapılan kemik iliği aspirasyon ve biyopsisi aşikar refrakter hastalık lehine idi; hem lenfoid hem myeloid morfolojide blastik hücreler saptandı (Resim). Remisyon elde edilemeyen hasta için ikinci basamak tedavi olarak FLAG-İDA (fludarabin, sitarabin, idarubisin) + imatinib tedavisi planlandı. Tedavisi başarılı bir şekilde tamamlanan hastanın 28. gününde yapılan kontrol kemik iliği aspirasyon incelemesinde blast oranı % 1 altında olarak saptanmıştır. Kemik iliği flow incelemesinde minimal rezidüel hastalık (MRD) incelemesinde blast oranı % 0,4 olarak, bir-abl p210 pcr negatifleştiği gözlendi ve allajenik nakil hazırlık süreci başlatıldı.

Tartışma: MPAL, hem lenfoblastik hem de miyeloid özellikler gösteren nadir bir lösemi türüdür ve tüm lösemi vakalarının %3'ünden daha azını oluşturur. Bu hastalık, genetik ve fenotipik heterojenlik nedeniyle tanı ve tedavi sürecinde zorluklar yaratabilir. Philadelphia kromozomu pozitif akut lenfoblastik lösemi (ALL) genellikle kötü prognoz ile ilişkilidir ve tedavi stratejilerini belirlemede önemli bir faktördür. MRD takibi, tedavi yanıtını değerlendirmede kritik bir rol oynar ve tedavi sürecinde başarılı sonuçların elde edilmesinde önemli bir gösterge olarak kabul edilir.

Bu olgu sunumu ile MPAL ve Philadelphia kromozomu pozitif ALL tedavisinde genetik ve fenotipik analizlerin rolünü, multidisipliner ve kişiselleştirilmiş tedavi yaklaşımların önemini vurgulanması amaçlanmıştır. Gelecek çalışmalarda, bu tür karmaşık lösemi alt gruplarının tedavi stratejilerinin daha da geliştirilmesi ve prognozlarının iyileştirilmesi hedeflenmelidir.

Anahtar kelimeler: Akut miyeloid lösemi, akut lenfoblastik lösemi, karışık fenotipli akut lösemi, tedavi, yanıt

Kaynaklar

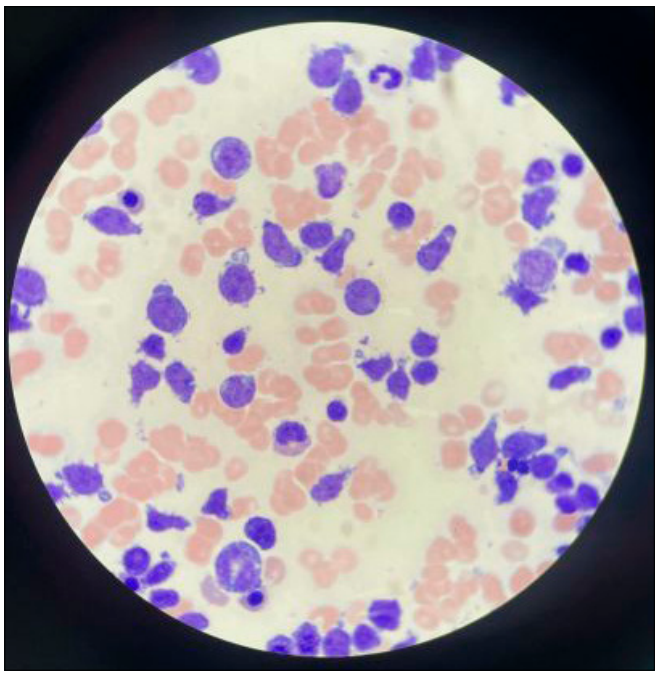
Faderl, S., Talpaz, M., Estrov, Z., & Kantarjian, H. M. (2003). "The biology of chronic myeloid leukemia." New England Journal of Medicine, 349(15), 1454-1465.

Lichtman, M. A., & Morel, M. M. (2010). "Acute leukemia: a review." Blood, 115(7), 1333-1347.

Mrozek, K., Marcucci, G., & Pasquini, R. (2008). "Acute myeloid leukemia: genetics and treatment." Hematology/Oncology Clinics of North America, 22(1), 29-49.

Pui, C. H., Evans, W. E. (2015). "Acute lymphoblastic leukemia." New England Journal of Medicine, 368, 154-164.

Yale, R. C., Davis, M., & O'Donnell, M. R. (2021). "Challenges and advances in the treatment of acute leukemia." Hematology, 2021(1), 247-258.



■ Erişkin Akut Lösemiler

P-107 Referans Numarası: 340

AKUT MİYELOİD LÖSEMİ (AML) TAKİBİNDE GELİŞEN TÜBERKÜLOZ ENFEKSİYONU: BİR OLGU SUNUMU

Tansu Kardaş[1], Yasemin Özgür[2], Alpay Düşgün[1], İstemi Serin[1], Mesut Ayer[1]

[1]Başakşehir Çam Ve Sakura Şehir Hematoloji Kliniği
[2]Bağcılar Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği

Giriş: Akut miyeloid lösemi (AML), miyeloid seride matürasyon defekti sebebiyle immatür hücrelerin kontrolsüz çoğalmasıyla gelişen hematolojik bir malignitedir. Hücrelerin olgunlaşamaması nedeniyle gelişen fonksiyonel kemik iliği yetersizliği, klinik semptomların oluşmasındaki temel faktördür. Bağışıklık sisteminin baskılanması, birçok enfeksiyona yatkınlık oluştururken latent enfeksiyonların da ortaya çıkmasına neden olabilir. Bu olgu sunumunda, pansitopeni ile başvuran bir hastada takip sırasında gelişen tüberküloz enfeksiyonu incelenecektir.

Olgu Sunumu: 52 yaşında erkek hasta, 2011 yılında kolon kanseri nedeniyle opere edilmiş ve kemoterapi görmüştür. Remisyonda takip edilen hasta, acil servise ağız içi kanama ve sağ gözde ani görme kaybı ile başvurdu. Hastada herhangi bir travma öyküsü bulunmamaktaydı. Son bir aydır halsizlik, yorgunluk ve balgamlı öksürük şikayetleri mevcut olup düzenli ilaç kullanımı yoktu.

Acil serviste değerlendirilen hastanın fizik muayenesinde bilateral solunum sesleri kaba olup, ral ve ronküs duyulmadı. Kalp tepe atımı: 138/dk, tansiyonu ise 130/80 mmHg ölçüldü. Diğer sistem muayenelerinde anlamlı bir özellik saptanmadı. Laboratuvar sonuçlarında lökosit: 4800 / mm^3, hemoglobin: 7 g/dL, trombosit: 6000 /mm^3 tespit edildi. Hastanın kraniyal görüntülemeleri yapıldı; kraniyal bilgisayarlı tomografi (BT) ve difüzyon magnetik rezonans görüntülemeleri doğal bulundu. Göz hastalıkları tarafından değerlendirilen hastada, her iki gözde farklı odaklarda subhyeloid hemorajik alanlar görüldü. Periferik yaymada, granüllü, katlantılı çekirdekli blastik hücreler izlendi (Resim 1). Hasta akut lösemi ön tanısıyla hematoloji servisine yatırıldı.

Kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi yapıldı. Flow sitometri, AML-M3 ile uyumlu sonuç verdi; aspirasyonda ve periferik yaymada görülen blastlar akut promiyelositik lösemiyi destekler nitelikteydi. Yüksek riskli olan hastaya PETHEMA indüksiyon protokolü (Idarubisin 12 mg/m2 D 2, 4, 6, 8, all-trans retinoik asit 45 mg/m2 PO) başlandı.

İndüksiyon tedavisi sırasında hastada balgamlı öksürük ve ateş şikayetlerinin olması üzerine yüksek çözünürlüklü toraks BT (HRCT) istendi. Görüntülemede yaygın infiltrasyonlar tespit edilen hastaya (Resim 2) piperasilin-tazobactam 4x4.5 gr intravenöz tedavisi başlandı. Ancak ateşin devam etmesi üzerine antibiyotik tedavisi, enfeksiyon hastalıkları konsültasyonu ile, meropenem 3x1 gr ve levofloksasin 1x750 mg olarak güncellendi. Hastanın takiplerinde mükerrer ateşler devam etti, akut faz reaktanlarında anlamlı bir yanıt gözlenmedi. Balgam ve kan kültürleri steril kalan hastaya, antibiyotik değişikliklerine yanıt alınamaması üzerine göğüs hastalıkları tarafından bronkoskopi ve endobronşial ultrasonografi (EBUS) yapıldı. EBUS değerlendirmesinde mediastende, en büyüğü subkarinalde olmak üzere çok sayıda lenf bezi izlendi. Subkarinal ve sol alt paratrekeal lenf bezlerinden ince iğne aspirasyon biyopsisi yapıldı ve tüberküloz polimeraz zincir reaksiyonu, tüberküloz doku kültürü ve sitoloji için örnekler patolojiye gönderildi. Ardışık üç gün boyunca alınan balgam örneklerinde aside dirençli basil (ARB) pozitif saptandı ve doku kültüründe Mycobacterium tuberculosis lehine anlamlı üreme gözlendi. Hastaya izoniazid, rifampisin, etambutol ve pirazinamid içeren standart dörtlü tedavi başlandı.

AML indüksiyon tedavisi sonrası remisyon kontrolü için yapılan kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi sonucu, flow sitometri ve patoloji değerlendirmesi ile remisyonda olduğu görüldü ve hastaya konsolidasyon tedavisi başlandı. İki ay sonunda kontrol amaçlı toraks BT ve balgamda ARB incelemesi yapıldı. Balgamda ARB negatif saptanan hastanın görüntülemesinde lenfadenopati ve infiltrasyon gözlenmedi (Resim 3). Hastaya izoniazid ve rifampisin ile idame tedavi planlandı. Üç kür konsolidasyon tedavisi verilen hasta, remisyon döneminde takip edilmektedir.

Tartışma: Enfeksiyon, hematolojik malignitelerde morbidite ve mortalitenin en önemli nedenlerinden biridir. Kemoterapi sırasında enfeksiyona yatkınlık artar. Çoğunlukla toplumda sık görülen pnömoni ve idrar yolu enfeksiyonları gibi hastalıklar gelişirken, endemik bölgelerde tüberküloz enfeksiyonunun da göz önünde bulundurulması gerekmektedir. Bu olguda, ampirik antibiyoterapi alan ve AML remisyonu gözlenen hastada ateş ve balgamlı öksürük şikayetlerinin devam etmesi, nadir enfeksiyonlardan şüphelenilmesine yol açmıştır.

Hematolojik malignitelerde tüberküloz enfeksiyonu, primer olarak gelişebileceği gibi, immün sistem baskılanması sonucu latent enfeksiyonların reaktivasyonu ile de ortaya çıkabilir. Ayrıca bu hastalarda kemik iliği yetersizliği nedeniyle enfeksiyon tipik bulgular yerine atipik semptomlarla kendini gösterebilir. Sonuç olarak, AML tanılı hastaların takibinde, yeni gelişen veya tedaviye yanıt vermeyen semptomlarda farklı tanıların göz önünde bulundurulması büyük önem taşımaktadır.

Anahtar kelimeler: Akut miyeloid lösemi (AML), tüberküloz enfeksiyonu, latent enfeksiyon, reaktivasyon

Kaynaklar

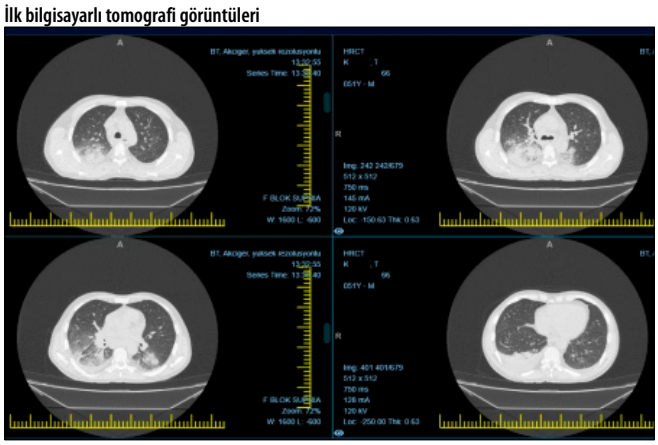
1.Estey, E., & Döhner, H. (2006). Acute myeloid leukemia. Lancet, 368(9550), 1894-1907.

2.Cox, G. (2004). Tuberculosis: an overview of pathogenesis and treatment. Clinics in Chest Medicine, 25(2), 289-298.

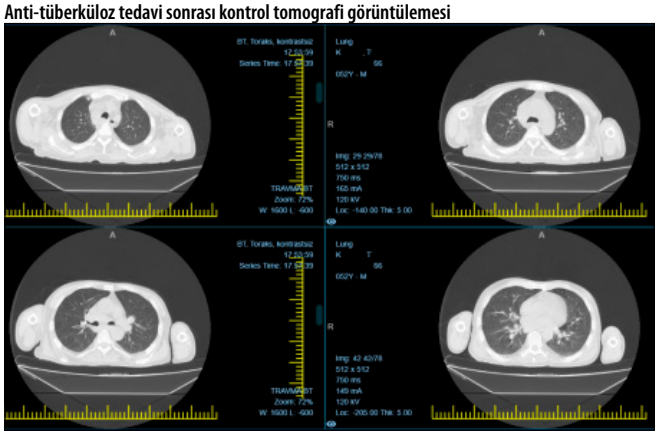
3.Pawlowska, A., & Zaleska-Dorobisz, U. (2014). The impact of immunosuppression on tuberculosis reactivation in patients with hematologic malignancies. Polski Merkuriusz Lekarski, 36(216), 297-301.

Periferik yayma bulguları- tanı anı

İlk bilgisayarlı tomografi görüntüleri



Anti-tüberküloz tedavi sonrası kontrol tomografi görüntülemesi



Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar

P-108 Referans Numarası: 342

TEDAVİ DİRENÇLİ KLL VAKASINDA ALLOJENİK KÖK HÜCRE NAKLİ

Selin Kır[1], Güray Saydam[1], Mine Hekimgil[2], Emin Karaca[3]

[1]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı
[2]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Bilim Dalı
[3]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Bilim Dalı

Giriş: Kronik lenfositik lösemi (KLL) batı ülkelerinde yetişkinlerde en sık görülen lösemi türüdür. KLL oldukça heterojen bir hastalıktır.Bazı hastalar hiçbir zaman tedaviye ihtiyaç duymazken, bazıları çoklu tedavilere rağmen nüks edebilir.Ancak hastalığın beklenen doğal seyri agresif değildir. p53, tümör baskılayıcı gen *TP53* tarafından kodlanan bir transkripsiyon faktörüdür.p53'ün fonksiyonel kaybı, KLL'de hastalık ilerlemesi ve terapötik direnç ile ilişkilidir.ATM ve p53, sağlıklı hücrelerdeki malign transformasyon ve zararlı DNA değişikliklerini önler. Kanser hücreleri, genellikle p53'ün kendisini veya ATM gibi bu yol üzerindeki diğer proteinleri etkisiz hale getirerek p53'ün yarattığı bu koruyucu bariyeri kırar. Bu durum, kanser hücrelerinin çoğalmasını ve tedaviye direnç gelişimini kolaylaştırır. Bu olgu sunumunda p53 ve ATM gen pozitifliği bulunan tedaviye dirençli bir KLL olgusundan bahsedeceğiz.

Olgu: 48 yaş kadın hastanın 8 yıl önce lenfositoz nedeni ile yapılan akım sitometrisinde CD5,CD19,CD20 pozitif saptandı. Kemik iliği biyopsisinde %25 dolayında lenfoid hücreler izlendi.Sitogenetiğinde CEP11/ATM,MYB,17p, 13q,IGH genleri negatif saptandı. Evre 3 KLL tanısı ile tedavisiz izlemdeyken, tanıdan 3 sene sonra kilo kaybı gelişmesi üzerine hastaya R-FC tedavisi planlandı.6 kür R-FC tedavisi sonrası sitopenileri ve B semptomları geriledi ancak splenomegali devam etti.Tedavi sonrası kontrol kemik iliği biyopsisi KLL ile uyumluydu. Tanı anında negatif saptanan CEP11/ATM geninde %28 oranında monozomi saptandı.Şiddetli karın ağrısı şikayeti olan hastanın batın BT'sinde retroperitonda interaortakaval ve paraaortik düzeyde çok sayıda, boyutu 7 cm'ye varan, vena cava inferiora belirgin bası oluşturan konglomere LAPlar izlendi. İbrutinib 420 mg/gün tedavisi başlandı,14 kür ibrutinib alan hastanın kontrol batın görüntülemesinde LAP boyutunda küçülme olmadığı görüldü.İnguinal LAP biyopsisi histolojik olarak agresif tip KLL olarak raporlandı ve patolojide lenfoid hücrelerin %95'inde P53 pozitif saptandı. Sitogenetiğinde ise 17 p geninde %20 delesyon saptandı, R-venetoclax tedavisi başlandı, ancak 200 mg venetoclax altında avuç içlerinde şiddetli kaşıntılı büllöz döküntüleri olan hastada grade 3 ilaç reaksiyonu düşünüldü, tedavi kesildi. Allojenik kemik iliği nakli için uyumlu akraba donörü olmayan hastaya,akraba dışı donörden tarama başlatıldı. Nakile kadar hastaya 1 kür RDHAP ve 2 kür RCHOP kemoterapileri verildi.Tedaviler sonrası FLU/CY/ATG protokolü ile 9/10 uyumlu HLA*A uyumsuz donörden allojenik kemik iliği nakli yapıldı.Nakil sonrası 1. Ayında olan hastanın kemik iliği aspirasyonunda infiltrasyon gözlenmedi,hasta kliniğimizde takiplerine devam etmektedir.

Sonuç: KLL için yeni tedavilere, özellikle de terapötik direncin önemli bir kaynağını oluşturan p53 yolağı kusurlarını hedef alan tedavilere hala ihtiyaç duyulmaktadır.p53 hedefli yeni tedaviler arasında MDM2'nin inhibisyonu yoluyla p53 fonksiyonunun dolaylı aktivasyonu gibi henüz çok yeni preklinik çalışmalar yer alsa da daha eski tedavi yöntemlerinden allojenik kemik iliği nakli dirençli vakalarda hala bir seçenek olarak kullanılmaktadır.

Anahtar kelimeler: kronik lenfositer lösemi, allojenik kök hücre nakli

Venetoclax ilişkili cilt toksisitesi

Erişkin Akut Lösemiler

P-109 Referans Numarası: 343

LU-177-DOTA RADYONÜKLİD TEDAVİSİ SONRASI TEDAVİ İLİŞKİLİ AKUT MİYELOİD LÖSEMİ: KOMPLEKS BİR DURUM

Damla Yıldız[1], İsa Yalçınkaya[2], Murat Filiz[2], Nurcan Özbakış Kaygusuz[2], Yasemin Özgür[2], İstemi Serin[2], Mesut Ayer[2]

[1]İstanbul Bağcılar Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği
[2]İstanbul Başakşehir Çam Ve Sakura Şehir Hastanesi, Hematoloji Kliniği

Giriş: Nöroendokrin tümörler (NET), nöral krestten kaynaklanan bir malignite grubudur. Her dokuda bulunabilirler, ancak en sık gastrointestinal sistemde tespit edilmektedirler. NET genellikle mezenter, periton veya karaciğere metastaz yapar ve sıklıkla karsinoid sendromla ilişkilidir [1-2]. Radyoligand tedavisi (RLT), genellikle birincil tedavinin yetersizliği veya mümkün olmaması ve hastalığın ilerlemesi durumunda uygulanan ikinci basamak tedavidir [3]. Tedavi için kullanılan en yaygın radyoizotoplar beta yayıcılardır: ^{177} Lutesyum (^{177} Lu) ve ^{90} İtriyum. ^{177} Lu dotatat, ilerleyici somatostatin reseptörü pozitif gastrointestinal nöroendokrin tümörleri olan hastalar için radyoaktif etiketli somatostatin kullanan bir tür peptit

reseptör radyoligand tedavisidir (PRRT). ^{177} Lu teorik olarak daha az miyelotoksik ve nefrotoksiktir [4].

Olgu: 47 yaşında erkek hasta, 2015 yılında pankreas Grade 2 NET nedeniyle Whipple operasyonu geçirmiş, 1 yıl sonra takipte karaciğer metastazektomi operasyonu yapılmış ve takipte 2019 yılında karaciğerde yeni metastaz görülmesi üzerine sandostin tedavisi başlanmış. Sondastatin altında karaciğer metastazında progresyonu saptanan hastaya yapılan Galyum-68-DOTA-TATE pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi (PET/BT) görüntülemesinde yoğun somatostatin reseptör pozitifliği görülmesi üzerine, konsey kararı ile, Lu-177-DOTA radyonüklid tedavisi başlanmış. Everolismus tedavisi de alan hastanın tekrarlayan kontrol PET/BT çekimleri sonucunda somatostatin reseptör içeriğini yansıtan aktivite tutulumunda progresyona ait görünümün dikkati çektiği, multipl diğer lezyonlarda ise aktivite tutulumunda minimal regresyonun izlendiği ortaya konulmuş, ancak sebat eden yoğun somatostatin reseptörü içeriğini yansıtan odaklar saptanması üzerine tedaviye devam edilmesi kararlaştırılmış.

Tekrarlayan kürlerle ile toplamda 12 kür Lu-177-DOTA tedavisi alan hasta artan bulantı, şiddetli karın ağrısı ve ateş ile acile başvurdu. Kan sayımında lökosit 155000/mm^3 saptanan ve periferik yaymasında blastlar görülen hasta hematoloji servisine interne edildi Kemik iliği aspirasyon ve biyopsisi yapılan hastanın, akış sitometrisinde MPO negatif; CD11b, CD13, CD14, CD33, CD45 ve HLA DR pozitif olması akut myeloid lösemi (AML) M5 yönünden anlamlı bulundu. Hastanın kemik iliği materyalinden yapılan interfaz floresan in situ hibridizasyon incelemesi sonucunda %90 oranında MECOM bölgesinin D3S4415 (kromozom 3) lokusunun ayrılmasıyla uyumlu sinyal paterni, %94 oranında 5q delesyonu, %36 oranında 7q delesyonu, %61 oranında monozomi 7, %21 oranında monozomi 17 ile uyumlu sinyal paterni saptanmıştır Hastaya indüksiyon tedavisinde 7+3 (sitozin arabinozid 200 mg/m2 D1-7, idarubisin 12 mg/m2 D1-3) başlandı. 7+3 tedavisinin 28. gününde yapılan kemik iliği aspirasyonu %90 ve üzerinde blast içermekteydi.

Sonuç: PRRT ile ilişkili hematotoksisite esas olarak hematopoetik hücrelerin ışınlanması, tahrip olması ve kromozomal kırıklardan kaynaklanmaktadır. Proliferatif olmayan lenfositlerin, proliferatif lenfositlere (CD3/CD28-uyarılmış) göre radyasyona daha duyarlı olduğu gösterilmiştir [5]. Literatür çalışmalarına bakıldığında yapılan araştırmalarda nöroendokrin neoplazmalı hastalarda PRRT'nin uzun dönemde hematolojik komplikasyonlara neden olduğu görülmüştür [6]. Lu-DOTA-TATE alan 521 hastayı kapsayan 12 yıllık bir retrospektif çalışmada (ortanca takip: 51 ay), altı AML vakası ve 19 miyelodisplastik sendrom vakası dahil olmak üzere, 25 hastaya (%4,8) tedavi ilişkili miyeloproliferatif neoplazi teşhisi konulmuştur [7]. Karşılaştığımız olguda görüldüğü üzere, lutesyumun AML etiyolojisinde yer alabileceği göz önünde bulundurulmalı, hastaların tedavi öncesi ve sonrası hematolojik parametreleri yakın takibe alınmalıdır.

Anahtar kelimeler: Lu-177-DOTA, akut myeloid lösemi, tedavi ilişkili lösemi, tedavi, prognoz

Kaynaklar

Kulke MH, Mayer RJ. Carcinoid tumors. N Engl J Med. 1999 Mar 18;340(11):858-68. doi: 10.1056/NEJM199903183401107.

Strosberg JR, Weber JM, Feldman M, Coppola D, Meredith K, Kvols LK. Prognostic validity of the American Joint Committee on Cancer staging classification for midgut neuroendocrine tumors. J Clin Oncol. 2013 Feb 1;31(4):420-5. doi: 10.1200/JCO.2012.44.5924.

Yao JC, Hassan M, Phan A, Dagohoy C, Leary C, Mares JE, Abdalla EK, Fleming JB, Vauthey JN, Rashid A, Evans DB. One hundred years after "carcinoid": epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. J Clin Oncol. 2008 Jun 20;26(18):3063-72. doi: 10.1200/JCO.2007.15.4377.

Saracyn M, Durma AD, Bober B, Kołodziej M, Lubas A, Kapusta W, Niemczyk S, Kamiński G. Long-Term Complications of Radioligand Therapy with Lutetium-177 and Yttrium-90 in Patients with Neuroendocrine Neoplasms. Nutrients. 2022 Dec 30;15(1):185. doi: 10.3390/nu15010185.

Bober B, Saracyn M, Zaręba K, Lubas A, Mazurkiewicz P, Wilińska E, Kamiński G. Early Complications of Radioisotope Therapy with Lutetium-177 and Yttrium-90 in Patients with Neuroendocrine Neoplasms-A Preliminary Study. J Clin Med. 2022 Feb 10;11(4):919. doi: 10.3390/jcm11040919.

Kunikowska J, Królicki L, Hubalewska-Dydejczyk A, Mikołajczak R, Sowa-Staszczak A, Pawlak D. Clinical results of radionuclide therapy of neuroendocrine tumours with 90Y-DOTATATE and tandem 90Y/177Lu-DOTATATE: which is a better therapy option? Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2011 Oct;38(10):1788-97. doi: 10.1007/s00259-011-1833-x.

Goncalves I, Burbury K, Michael M, Iravani A, Ravi Kumar AS, Akhurst T, Tiong IS, Blombery P, Hofman MS, Westerman D, Hicks RJ, Kong G. Characteristics and outcomes of therapy-related myeloid neoplasms after peptide receptor radionuclide/chemoradionuclide therapy (PRRT/PRCRT) for metastatic neuroendocrine neoplasia: a single-institution series. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2019 Aug;46(9):1902-1910. doi: 10.1007/s00259-019-04389-2.

Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozukluklari

P-110 Referans Numarası: 346

ERİŞKİN YAŞTA LİGNÖZ GİNGİVİTİS: PLAZMİNOJEN GEN VARYANTI İLİŞKİLİ DOĞUMSAL TİP 1 PLAZMİNOJEN EKSİKLİĞİNİN NADİR KLİNİK BULGUSU

Elif Sakcı[1], Yunus Çatma[1], Ayça Dilruba Aslanger[2], Kıvanç Bektaş Kayhan[3], Sevgi Kalayoğlu Beşışık[1]

[1]İstanbul Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı
[2]İstanbul Tıp Fakültesi Genetik Bilim Dalı
[3]İstanbul Tıp Fakültesi Diş Hekimliği Fakültesi

Giriş: Doğumsal tip 1 plazminojen eksikliği plazminojen (PLG) gen mutasyon veya patojenik varyantları varlığında gelişir. Hastalık otozomal çekinik kalıtımla nesillere aktarılır. Dünya genelinde 1.6/1.000.000 sıklığında olup nadir hastalık grubundadır.

Plazminojenin plazminojen aktivatörlerince aktivasyonuyla plazmine dönüşüp yara iyileşmesi ve pıhtıda yer alan fibrinin yıkılmasında görevi vardır. Plazminojen eksikliğinde fibrin dokularda birikerek inflamasyona ve lignöz büyümeye yol açar.

Tip 1 plazminojen eksikliğinde belirti ve bulgular hastadan hastaya değişir. Belirtiler ani ortaya çıkış, bir tetikleyici ile gelişme, belirme kaybolma şeklinde ve lokalize veya çoğul organ tutulumlu olmak üzere genellikle yenidoğan veya çocukluk çağında başlar. Nadiren asemptomatik başka bir aile bireyinin hasta olması nedeniyle tarama sırasında tanı alan hastalar vardır.

En sık lignöz konjuktivit daha nadiren lignöz gingivitis ve çok nadir diğer müköz membran, böbrek tubulusu ve deri tutulumlu hatta oklusiv hidrosefali olguları bildirilmiştir.

Burada lignöz gingivitis ile erişkin yaşta tanı almış olması ve PLG varyantı ilişkili doğumsal tip 1 eksiklik olduğu kanıtlanmış nadir bir plazminojen eksikliği olgusu sunulmaktadır.

OLGU: 27 yaşında kadın hasta diş eti büyümesi nedeni ile değerlendirildi. Beş yıl önce diş çekimi sonrası çekim alanı çevresinde diş eti büyümelerinin başladığı, zaman zaman cerrahi işlem ile kazıma yapıldığı, son cerrahi işlem sırasında alınan doku örneğinin lignöz periodontit uyumlu olduğu öğrenildi. Epitelyal doku altında yoğun fibrinoid madde birikimi ve membranöz yapıda bozulma gösterilmiş hastada doğuştan plazminojen eksikliği düşünüldü.

Serum plazminojen düzeyi 18µg/mL (75-150) gibi oldukça düşük saptandı. Öykü ve fizik muayene başka organ ve doku tulumuna işaret etmemekteydi.

Hastanın diş eti eksizyonel tedavisinde taze donmuş plazma (TDP) infüzyonu 10ml/kg, faydalanıma göre infüzyon aralığı belirlemek üzere öncelikle 3 haftada bir olmak üzere başlandı. Eş zamanlı tromboembolik olay koruması profilaksi dozunda uygulandı. Tedavinin 6. ayındaki deneyim, gelişmiş eski lezyonların kazınmasını izleyen takibin son 3 ayında yeni lezyon gelişmemesi şeklinde oldu.

Bu arada plazminojen eksikliğinin ekzom dizileme analizi sonucu ile PLG gen p.(Pro763Ser) varyantı ilişkili doğuştan plazminojen eksikliği tip 1 tanısı olduğu belirlendi ve aile segregasyon analizi planlandı.

Tartisma ve Sonuçlar: Doğuştan plazminojen eksikliğinin nadirliği yanı sıra tutulu organlarda belirtilerin sessiz kalması tanıda gecikmelere yol açmaktadır. Lignöz gingivitis başlangıçta ağrısız sessiz kalabilir ama ilerleyici özelliktedir. Eritematöz nodüler diş eti büyümesi, sarı-beyaz psödomembranöz gelişme ile zamanla periodontal doku hasarına ve erkenden diş kaybına sebep olabilmektedir. Ağız hijyeni, infeksiyonlar, irritan madde kullanılması, cerrahi girişimler oluşumunu kolaylaştırıcı faktörlerdir. Lignöz givingivitis diş hekimliğinde destrüktif membranöz periodantal hastalık olarak tanımlanmaktadır.

Standart yaklaşım mevcut değildir. Tedavi edilecek hasta seçimi, tedavinin ömür boyu veya aralıklı olması gerektiği tartışılmaktadır. Plazminojen konsantreleri ulaşılabilir değildir. Biz olgumuzda ağız içi hijyenin korunması, periodontal bakım, eksizyon ve bakım sırasında koruma amaçlı TDP ve yine koruma amaçlı antikoagülan verilmesi yaklaşımını tercih

ettik. Plazminojen eksikliğinin yönetimi olgu bildirimleri ve küçük klinik çalışmalara dayanmaktadır. Genetik ve klinik verilerin kaynaştırıldığı çalışmalara gereksinim vardır.

Anahtar kelimeler: plazminojen, lignöz gingivitis

lignöz gingivitis

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

P-111 Referans Numarası: 348

YENİ TANI HEMATOLOJİK MALİGNİTELİ HASTALARDA VİTAMİN B12 DÜZEYİ İLE İNFLAMATUAR BELİRTEÇLER VE PROGNOZ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Mine Miskioğlu[1], Mustafa Şahin[2], Ceren Ezel[2], Seren Karakaya[2], Beyhan Özyurt[3], İsmet Aydoğdu[1]

[1]*Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ad, Hematoloji Bd*
[2]*Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ad*
[3]*Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Ad*

Amaç: Vitamin B12 (VB12) esansiyel bir kofaktör olup eksikliği iyi bilinmekle birlikte, benign ve malign çeşitli hastalıklarda yüksek düzeylerde bulunabilmektedir. Karaciğer ve böbrek hastalıkları yanısıra, onkolojik hastalıklara eşlik eden yükseklik ve inflamasyonla ilişkisine dair araştırmalar ilgi uyandırmaktadır. Bu çalışmada, yeni tanı, farklı hematolojik maligniteli (HM) hastalarda VB12 düzeyleri ile inflamatuar parametreler ve prognoz arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem: Ocak 2018- Haziran 2023 tarihleri arasında yeni tanı HM 507 hasta retrospektif olarak incelenmiştir. Gruplar, non-Hodgkin lenfoma (NHL, n:125), multipl myelom (MM, n:104), kronik lenfositik lösemi (KLL, n:30), Hodgkin lenfoma (HL, n:32), akut myeloblastik lösemi (AML, n:89), kronik myeloproliferatif hastalık (KMPH, n:50), myelodisplastik sendrom (MDS, n:20), kronik myeloid lösemi (KML, n:30) ve akut lenfoblastik lösemiden (ALL, n:27) oluşmaktadır. Hastaların yaş, cinsiyet, hemogram, nötrofil-lenfosit oranı (NLO), monosit-lenfosit oranı (MLO), trombosit-lenfosit oranı (TLO), sedimentasyon, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, albumin, CRP, prokalsitonin, VB12, folat, ferritin, PT, aPTT, INR, fibrinojen düzeyi, ölüm veya sağkalım durumu, hastane kayıt sisteminden alınmış; BCI, SII ve SIRI (**BCI:** B12 [pmol/L] x CRP [mg/L], **SII:** nötrofil x trombosit/lenfosit. **SIRI**: nötrofil sayısı x monosit sayısı/lenfosit sayısı) hesaplanmıştır. Veriler SPSS 22.00 programı ile değerlendirilmiş, p 0.05'in altı anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular: Tüm hastalık grubunda erkeklerin oranı kadınlardan yüksek, ancak dağılımlar arasında anlamlı fark yoktu. Yaş ortalaması MDS'de en yüksek (71.6 yıl), HL'de en düşük (44.8 yıl) idi. Tanı anındaki VB12 düzeyi hastalıklar arasında değişkenlik göstermekte olup KML'de en yüksek (987.5 pg/mL), KLL'de en düşüktü (216 pg/mL). B12 düzeyi, düşük, normal ve yüksek olarak 3 gruba ayrıldığında; KML'de en yüksek (%86.7) olduğu ve hiç düşük düzeyli hasta bulunmadığı, KLL'de ise hiç yüksek düzeyli hasta olmadığı (%93.3'ü normal), en düşük düzeylerin MM'da bulunduğu (%22.1) görüldü (Tablo1). Vitamin B12 düzeyi ve inflamatuar belirteçler arasında hastalık gruplarında farklı belirteçlerle korelasyon saptandı. NHL'de B12 düzeyinin albümin ile negatif, sedimentasyon ve ferritinle pozitif ilişkili olduğu görüldü. MM grubunda NLO, MLO, SII ve SIRI arttıkça B12 düzeyinin istatistiksel olarak anlamlı biçimde arttığı gözlendi. Hodgkin lenfomada ferritin düzeyi yüksekliği ile B12 düzeyinin ilişkili olduğu, albümin düzeyi azaldıkça B12 düzeyi arttığı görüldü. AML'de prokalsitonin artışı ile B12 düzeyinde artış; KMPH hastalarında lökosit, sedimentasyon ve SII ile pozitif ve albüminle negatif korelasyon saptandı. KML'de ise ferritin ve SII artışıyla B12 düzeyinin arttığı ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu gözlendi. Tüm hastalar genelinde, NLO, MLO, ferritin, SII ve SIRI seviyesindeki artış ile B12 düzeyindeki artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulundu (Tablo 2). Sağkalım, hastalıklara göre değişkenlik göstermekle birlikte, en yüksek sağkalım oranı KML (%82.9) ve HL grubunda (%81.3) iken AML'de en düşüktü (%28.6) (Tablo 3).

Tartışma: Vitamin B12'nin düzeyi farklı hastalıklarda, farklı mekanizmalardan etkilenmektedir. Karaciğer ve böbrek hastalıkları, bazı otoimmün ve bronkopulmoner hastalıklar, çeşitli solid tümörler ve hematolojik maligniteler, yüksekliğin bildirildiği durumlardır. Myeloproliferatif hastalıklarda artışın myeloid hücre granüllerinden aşırı haptokorrin salımıyla ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Büyük kohort çalışmalarında yüksek düzeylerle kanser ilişkisi gösterilmiştir. Çalışmamızda myeloid malignitelerde B12 düzeyi literatürle uyumlu olarak belirgin yüksek bulunmakla birlikte, KLL'de hiç yüksek düzeyli hasta olmaması, MM'da ise %22.1 oranında düşük düzey saptanması, myeloid maligniteler haricinde MM, NHL ve HL'de de inflamasyonla ilişki bulunması, dikkat çekici bulgulardır. Bazı onkolojik çalışmalarda VB12'nin inflamasyon ve prognozla da ilişkisi araştırılmıştır. CRP ile B12 düzeyinin değerlendirildiği BCI'nin bazı kanserlerde prognostik önemine ilişkin çalışmalar ağırlıklı olarak solid tümörleri içermektedir. Farklı çalışmalarda BCI düzeyine göre yapılan sağ kalım analizlerinde düşük BCI (<10.000)'de sağ kalımın daha yüksek, yüksek BCI (>40.000) olan grupta ise daha düşük olduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda da düşük,orta ve yüksek BCI gruplarında 5 yıllık sağ kalım, sırasıyla %60.9, %32 ve %16,6 olup HM'li hastalarda da bu indeksin kullanılmasının yararlı olabileceği düşünülmüştür.

Sonuç: Çalışmamızda, HM'de genel olarak, VB12 düzeyiyle inflamatuar parametreler arasında ilişki bulunduğu görülmekte ve BCI'nin prognostik bir belirteç olabileceği düşünülmektedir. Daha geniş hastalık alt gruplarının olduğu, uzun takip içeren kapsamlı çalışmalarla bulguların desteklenmesi yararlı olacaktır.

Anahtar kelimeler: vitamin B12 düzeyi, hematolojik malignite, inflamatuar belirteçler

Tablo 1. Hasta verileri

	NHL(n:125)	MM (n:104)	KLL (n:30)	HL (n:32)	AML (n:89)	KMPH (n:50)	MDS(n:20)	KML(n:30)	ALL(n:27)	Toplam (n:507)	P değeri
Cinsiyet Kadın	58 (%46,4)	43 (%41,3)	12 (%40)	8 (%25)	35 (%39,3)	18 (%36)	10 (%50)	9 (%30)	14 (%51,9)	209 (%40,9)	0,412
Erkek	67 (%53,6)	61 (%58,6)	18 (%60)	24 (%75)	54 (%60,7)	32 (%64)	10 (%50)	21 (%70)	13 (%48,1)	302 (%59,1)	
Yaş	58,9±14,2(125)	62,4±10,6 (104)	62,1±9,3 (30)	44,8±14,3 (32)	58,9±16 (89)	58,5±15,4 (50)	71,6±7 (20)	53,1±14,5 (30)	46,2±19 (27)	58,3±14,9 (507)	<0.001
B12 düzeyi <126 pg/mL	11 (%8,8)	**23 (%22,1)**	2 (%6,7)	1 (%3,1)	5 (%5,6)	2 (%4)	1 (%5)	**0 (%0)**	4 (%14,8)	49 (%9,5)	
127-506 pg/mL	84 (%67,2)	64 (%61,5)	28 (%93,3)	28(%87,5)	46(51,7)	36(%72)	11(%55)	4 (%13,3)	20 (%74,1)	321(%63,3)	
>507 pg/mL	30 (%21,6)	17 (%16,3)	**0 (%0)**	3(%9,4)	**38(%42,7)**	12 (%24)	**8 (%40)**	**26(%86,7)**	3(%11,1)	137 (%26,2)	<0.001
B12 seviyesi (pg/mL)	431,1±398,7 (125)	357,4±385,9 (104)	216±80,1 (30)	272±166,9 (32)	577,4±459,2 (89)	390±256,3 (50)	540,4±369,2 (20)	**987,5±390 (30)**	335,7±382,8 (27)	447±405,2 (507)	<0.001
Hemoglobin (g/dL)	12±2,2 (125)	10,3±2,2 (104)	13,3±1,3 (30)	12,5±2,7 (32)	9,1±1,8 (89)	14,7±3,8 (50)	9,1±2 (20)	11,6±2,1 (30)	10,1±3,1 (27)	11,3±2,9 (507)	<0.001
Lökosit (10³/µL)	14104,1±29362,4(125)	8929,2±9190,7 (104)	54717±81669,6 (30)	7868,4±3964 (32)	43325,9±76876,7 (89)	16943,2±13435,7 (50)	6307,5±4801,2(20)	128417,3±161309,1 (30)	51153,3±79910,6(27)	28891,4±66070,8 (507)	<0.001
Nötrofil (10³/µL)	5431,6±3338,5(125)	4590,8±2140,9 (104)	5333,1±2243,6 (29)	5260±2178,8 (32)	8463,7±15152,4 (81)	12690,4±10593,1 (50)	4235,5±3582,0 (20)	69615,7±70985,9 (26)	4206±4793,9 (25)	9754,7±22754 (492)	<0.001
Lenfosit (10³/µL)	6356,8±26079,9 (123)	2663,3±2796 (102)	29117,7±29718,2(27)	1612,5±805,6 (32)	3136,1±3770,8 (62)	2488±1943,62170 (50)	1313±682,6 (20)	5427,9±3066,3(24)	5859,4±6701,4 (17)	5396,7± 16645,9 (457)	<0.001
Monosit (10³/µL)	612,9±359,8(123)	537,5±301,6 (102)	635,5±668 (27)	670±319,1(32)	3288,7±6657,8 (62)	1368,4±2263,5 (50)	883,5±2105,8 (20)	2467±2368,4 (24)	343,5±352,2 (17)	1146,3±2824,4 (457)	<0.001
Trombosit (10³/µL)	256592±126100,7 (125)	226769,2±106401,3 (104)	216833,3±118419,7(30)	285562,5±124479(32)	94337±111439,1(89)	592220±436590,1 (50)	265600±197388,8 (20)	506733,3±438511,3(30)	103592,5±110951,5(27)	261575,9 ±250233,4 (507)	<0.001
MPV (fL)	9,2±1,1 (124)	9,1±1,1(104)	9,6±0,8(30)	9,3±1,2 (32)	9,8±1,4 (89)	9,6±1,3 (50)	9,7±0,9 (20)	10,1±1,3 (30)	8,6±0,9 (27)	9,4±1,2 (506)	<0.001
NLO	4±3,8 (123)	2,5±2,7 (102)	0,4±0,7 (27)	4,3±3,2 (32)	1,7±2,9 (60)	5,8±4,6 (50)	3,5±2,3 (20)	9,3±6,2 (24)	2,4±6,9 (16)	3,6±4,1 (454)	<0.001
MLO	0,4±0,4 (123)	0,2±0,1 (102)	0,5±0,1 (27)	0,6±0,7 (32)	0,9±1,6 (60)	0,5±0,5 (50)	0,6±0,9 (20)	0,4±0,3 (24)	0,2±0,6 (17)	0,4±0,7 (455)	<0.001
PLO	214,1±212,4 (123)	114,5±88,2 (102)	22,1±33,4 (27)	244,8±241,6 (32)	57,3±81 (61)	303,1±303,4 (50)	243,2±182,6 (20)	98,5±66,4 (24)	52,6±63,6 (17)	160,5±194,6(456)	<0.001
Sedimentasyon (mm/saat)	40,2±30,6 (111)	63,7±36,9 (91)	21,6±22,5 (28)	53,4±41,2 (24)	42±26,7 (73)	15,3±19,5 (39)	28,2±17,4 (19)	15,9±13,6 (27)	32,6±26,2 (23)	40,2±33,2 (436)	<0.001
GFR (ml/dk)	93,6±24,6 (125)	65,9±35,2 (104)	91,4±18,6 (30)	111,4±21,5 (32)	84,6±29,2 (89)	94,2±20 (50)	76,1±26,4 (20)	94,4±22,5 (30)	104,8±25,7 (27)	87,3±29,9 (507)	<0.001
Albumin (g/dl)	3,8±0,5 (123)	3,3±0,7 (104)	4,3±0,3 (30)	3,9±0,6(31)	3,7±0,5 (88)	4,2±0,5 (50)	4±0,5 (20)	4,3±0,4 (29)	3,9±0,5 (27)	3,8± 0,7 (502)	<0.001
CRP (mg/dl)	4,8±6,1 (125)	2,5±4,6 (104)	1,5±4,3 (30)	5,6±7,3 (32)	5,68±6 (89)	1,8±3,8 (50)	1,8±2,7 (20)	1,6±3,7 (30)	5,4±7,2 (27)	3,8±5,6 (507)	<0.001
Prokalsitonin (ng/ml)	1,1±4,5 (27)	4,1±18,2 (31)	0,7±0,05 (5)	0,6 ± 0,4 (2)	0,5±0,9 (47)	0,2±,02 (6)	0,5±0,5 (4)	0,1±0,1 (8)	0,3±0,2 (12)	1,3±8,8 (142)	0.104
Ferritin (ng/ml)	288,7±543,5 (114)	413,1±802,3 (100)	56,4±50,2 (27)	340,1±422,8 (27)	763,9±836 (88)	115,8±258,7 (50)	362,6±379,3 (20)	203,0±237,2 (29)	640,3±1007,6 (26)	390,3±674,8 (481)	<0.001
Fibrinojen (mg/dl)	442,6±184,8 (92)	387,7±150,1 (81)	334,1±110,4 (22)	523±219,6 (22)	410,3±165,3 (87)	331,2±131,3 (38)	384,9±106,2 (11)	348,4±153,4 (28)	413,2±158,2 (27)	402,9± 167,7(408)	<0.001
BCI	18450,8±37841,6 (125)	7333,9±16179,3 (103)	2232,8±6066,1 (30)	13719,5±25515,3(32)	24751,1±48569,8 (88)	7657,7±23309,6 (47)	5083,5±8002,9 (19)	14883,5±35924,6 (30)	14330,9±31627,3 (27)	14016,6±32991,9 (502)	<0.001
SII	2671,9±3258,6 (123)	1256,1±1172,8 (102)	364,2±725,7 (27)	2943,7±2584,8 (32)	14173±41523 (60)	8952,1±14219,4 (50)	4958,7±15534,9 (20)	33278,3±41611,6 (24)	1947,2±6397,6 (17)	6131,3±20207,9 (455)	<0.001
SIRI	1303370,7±1832743,9 (123)	549618,4±570401,1 (102)	135986,5±235739,9 (27)	1275593,2±1435475,7 (32)	202707,2±539663,4 (60)	3563410,2±3980815,7 (50)	1023789,9±1084216,6 (20)	4694967,3±4464552,5 (24)	946228,8±3388211,4 (17)	1319648,7±2424471,9 (455)	<0.001
Sağkalım Evet	78 (%62,4)	68 (%65,4)	20 (%66,6)	26 (%81,3)	25 (%28,6)	39 (%78)	13 (%65)	25 (%83,3)	11 (%40,7)	305 (%60,2)	<0.001
Hayır	47 (%37,6)	36 (%34,6)	10 (%33,3)	6 (%18,2)	64 (%71,4)	11 (%22)	7 (%35)	5 (%16,7)	16 (%59,3)	202(%39,8)	

Test: Kruskal-Wallis

Kısaltmalar: NHL: non-Hodgkin lenfoma, MM: multiple myelom, KLL: kronik lenfositik lenfoma, HL: hodgkin lenfoma, AML: akut myeloid lösemi, KMPH: kronik myeloproliferatif hastalık, MDS: myelodisplastik sendrom, KML: kronik myeloid lösemi, ALL: akut lenfositik lösemi. MPV: Ortalama trombosit hacmi, NLO: nötrofil lenfosit oranı, MLO: monosit lenfosit oranı, PLO: trombosit lenfosit oranı, GFR: glomerüler filtrasyon hızı, CRP: c-reaktif protein, PNI: prognostik nutrisyonel indeks, BCI: b12-crp indeksi, SII: sistemik inflamasyon indeksi, SIRI: sistemik inflamasyon yanıt indeksi.

Hesaplamalar: **BCI:** B12 [pmol/L] x CRP [mg/L]. **SII:** nötrofilx trombosit/lenfosit. **SIRI:** nötrofil sayısı × monosit sayısı / lenfosit sayısı.

Tablo 2. İnflamatuar parametrelerle B12 ilişkisi

Tablo-2: İnflamatuar parametrelerin B12 düzeyi ile korelasyonu

	NHL (n:125)	MM (n:104)	KLL (n:30)	HL (n:32)	AML (n:89)	KMPH (n:50)	MDS(n:20)	KML(n:30)	ALL (n:27)	Toplam (n:507)
CRP r/p	0,148/0,098 (n:125)	0,042/0,669 (n:104)	-0,088/0,645 (n:30)	0,266/0,141 (n:32)	0,011/0,916 (n:89)	0,288/**0,042** (n:50)	-0,358/0,121 (n:20)	0,289/0,122 (n:30)	0,043/0,830 (n:27)	0,074/0,098 (n:507)
Lökosit r/p	-0,092/0,306 (n:125)	-0,055/0,576 (n:104)	-0,239/0,204 (n:30)	-0,304/0,091 (n:32)	-0,143/0,180 (n:89)	0,178/**0,007** (n:50)	0,021/0,929 (n:20)	0,464/**0,010** (n:30)	-0,168/0,402 (n:27)	0,147/**0,001** (n:507)
NLO r/p	-0,007/0,935 (n:123)	0,281/**0,004** (n:102)	0,079/0,695 (n:30)	0,066/0,718 (n:32)	0,129/0,326 (n:60)	0,230/0,108 (n:50)	-0,045/0,851 (n:20)	0,258/0,224 (n:30)	-0,200/0,457 (n:16)	0,160/**0,001** (n:454)
MLO r/p	0,145/0,110 (n:123)	0,307/**0,002** (n:102)	-0,030/0,884 (n:27)	0,044/0,811 (n:32)	-0,014/0,914 (n:60)	0,213/0,137 (n:50)	0,044/0,854 (n:20)	-0,050/0,815 (n:24)	-0,191/0,463 (n:17)	-0,093/**0,046** (n:455)
PLO r/p	0,118/0,193 (n:123)	0,106/0,289 (n:102)	0,172/0,390 (n:27)	0,003/0,988 (n:32)	-0,175/0,177 (n:61)	-0,192/0,181 (n:50)	0,220/0,351 (n:20)	0,066/0,758 (n:24)	0,095/0,716 (n:17)	-0,010/0,832 (n:456)
Albumin r/p	-0,231/**0,010** (n:123)	-0,017/0,864 (n:104)	0,155/0,412 (n:30)	-0,512/**0,003** (n:31)	-0,155/0,149 (n:88)	-0,418/**0,003** (n:50)	0,047/0,304 (n:20)	-0,289/0,129 (n:29)	-0,132/0,512 (n:27)	-0,054/0,230 (n:502)
Sedim.r/p	0,216/**0,023** (n:111)	0,351/**0,001** (n:91)	-0,140/0,468 (n:29)	0,287/0,173 (n:24)	-0,020/0,865 (n:73)	0,462/**0,003** (n:39)	-0,394/0,095 (n:19)	-0,021/0,915 (n:27)	-0,167/0,446 (n:23)	0,055/0,253 (n:436)
Proc. r/p	-0,109/0,590 (n:23)	-0,102/0,950 (n:31)	0,826/0,085 (n:5)	0,150/ 0,081 (n:2)	0,414/**0,004** (n:47)	-0,075/0,888 (n:6)	0,586/0,414 (n:4)	0,408/0,316 (n:8)	-0,155/0,630 (n:12)	-0,021/0,807 (n:142)
Ferritin/p	0,229/**0,014** (n:114)	0,142/0,158 (n:100)	0,062/0,759 (n:27)	0,544/**0,003** (n:27)	0,024/0822 (n:88)	0,093/0,520 (n:50)	0,212/0,370 (n:20)	0,460/**0,012** (n:29)	0,078/0,704 (n:26)	0,138/**0,002** (n:481)
SIR/p	0,003/0,972 (n:123)	0,318/**0,001** (n:102)	-0,039/0,847 (n:27)	0,095/0,605 (n:32)	0,113/0,310 (n:60)	0,382/**0,006** (n:50)	0,133/0,575 (n:20)	0,168/0,431 (n:24)	-0,176/0,500 (n:17)	0,215/ **<0,001** (n:455)
SIRI/p	-0,023/0,797 (n:123)	0,199/**0,045** (n:102)	0,206/0,303 (n:27)	-0,113/0,537 (n:32)	0,026/0,845 (n:60)	-0,001/0,995 (n:50)	0,129/0,587 (n:20)	0,438/**0,032** (n:24)	-0,171/0,512 (n:17)	0,114/**0,015** (n:455)

Test: Pearson Korelasyon

Tablo 3. Sağkalım

Tablo-3 Alt gruplara göre genel ve tüm hastaların BCI'ye göre sağ kalımı

Hastalık	Ortalama izlem süresi (ay)	Standart Hata	P Değeri	5 Yıllık Sağ kalım
NHL (125)	45,692	2,523	<0.001	%60.5
MM (104)	46,305	2,898		%54.8
KLL (30)	47,104	3,916		%56
HL (32)	56,151	3,630		%81.1
AML (89)	20,588	2,669		%20,2
KMPH (50)	55,929	3,160		%73
MDS (20)	45,288	4,780		%49.8
KML (30)	54,244	3,798		%82.9
ALL (27)	27,310	5,017		%37,6
Toplam (507)	43,785	1,312		
BCI düzeyi				
<10.000 Düşük (362)	49,858	1,435	<0,001	%60,9
10.000-40.000 Orta (97)	29,054	2,907		%32
>40.000 Yüksek (42)	21,978	3,798		%16,6
Toplam (501)	43,702	1,322		

Erişkin Akut Lösemiler

P-112 Referans Numarası: 354

NADİR OLGU: BİFENOTİPİK AKUT LÖSEMİ

Hatice Ayağ[1], Müzeyyen Aslaner Ak[1], Birsen Sahip Yesiralioğlu [1], Şehmus Ertop[1], Mehmet Aras[2]

[1]*Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Hematoloji Anabilim Dalı*
[2]*Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi İmmünoloji Anabilim Dalı*

Akut lösemi vakalarının çoğu, belirli bir köken hattına ait olup, lenfoid veya miyeloid olarak sınıflandırılır ve bu nedenle blast hücrelerinin morfolojik özelliklerine, sitokimyasal ve immünfenotipik profiline göre akut lenfoblastik lösemi (ALL) veya akut miyelojenöz lösemi (AML) olarak adlandırılırlar. Ancak, bazı akut lösemi vakaları belirgin bir köken ayrımı göstermemektedir. Bu vakalar, en güncel WHO sınıflamasına göre Miks veya bifenotipik (BAL) akut lösemiler olarak sınıflandırılır ve tüm akut lösemi vakalarının %4'ünden azını oluşturur(1).

Avrupa Lösemi İmmünolojik Sınıflandırma Grubu (EGIL), BAL için bir dizi tanı kriteri önermiştir(2,3). Mevcut 2016 güncellenmiş WHO sınıflamasına göre,bifenotipik lösemi iki genomik kategoriye ayrılmıştır: BCR-ABL füzyon-pozitif ve KMT2A-düzenlenmiş (KMT2Ar, eskiden MLL) vakalar. Kalan MPAL türleri immünfenotipe göre raporlanır (2,3,4)

Biz bu yazımızda BCR-ABL füzyon-pozitif Miks Fenotipik Akut Lösemi olgusunda tanı kriterleri, tedavi seçimi ve hastalık progresi.hakkında bilgi vermeyi amaçladık.

Anahtar kelimeler: bifenotipik lösemi, philadelphia+ ALL

Olgu: 63 yaş kadın hasta 1 aydır devam eden karın ağrısı, son 1 haftadır başlayan ateş, halsizlik şikayetleri ile hastanemiz acil servisine başvurdu. Yapılan tetkiklerde WBC : 7,6 10^3/µL, HGB : 10,2 g/dL, PLT : 59 10^3/µL, PMNL : 0,4 10^3/µL, Lenf: 7,2 10^3/µL, CRP : 200, LDH: 1168 izlenen hastanın klinik yatışı yapıldı. Periferik kan yaymasında atipik hücre ve blast görülen hastanın kemik iliği aspirasyon ve biyopsisi yapıldı (şekil 1). Hastanın kemik iliği flowsitometride: Blast bölgesinde, CD45 çok soluk bölgeye kadar uzanan, çok büyük bir hücre grubu (%93,2) izlenmiştir. Blastlar kapılanarak yapılan analizde; Çok yüksek B Lenfositer seri ve orta derecede Myeloid seri belirteç pozitiflikleri izlenmektedir. CD19, CD19+CD10+, CD19+CD34+ ve HLADR çok yüksek, CD11b ve CD33 orta, CD22 düşük derecede pozitif bulunmuştur. Hastada ağırlıklı olarak B Lenfositer seri ve orta derecede Myeloid seri belirteç pozitiflikleri izlenmektedir şeklinde değerlendirildi (şekil2)

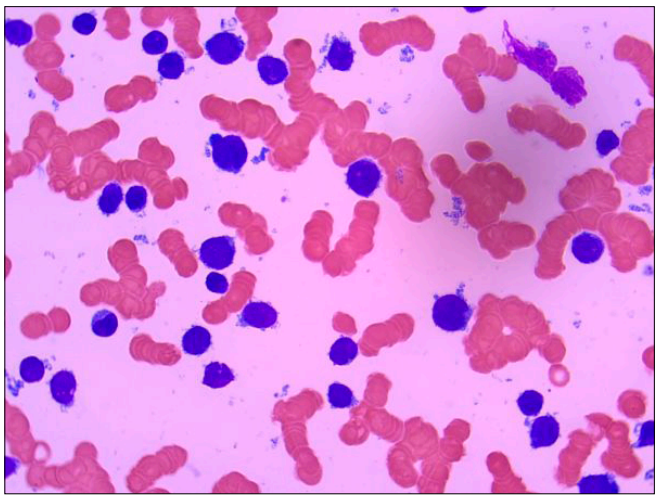
Bifenotipik lösemi düşünülen hastanın fish t(9,22(p190)) tetkiki çalışıldı. EGIL kriterlerine göre stoplazmik MPO+, CD33+, CD14+olması ile myeloid seriden 3,5 puan alan hastanın; CD79a+, CD19+, CD20+, CD10 + olması ile B Lenfoid seriden 5 puan alarak tanı kriterlerini karşıladı. İleri yaş ve ko-morbiditeleri (Tip 2 DM, HT, anksiyete bozukluğu) olan hastanın nötropenik ateşe bağlı ikili antibiyoterapi kullanımı nedeni ile AML ön planda tedavi prtokolü düşünüldü. Hastaya Venetoklaks+ Azasatidine kemoterapi şeması uygulandı. Tedavinin 18. Gününde derin nötropenisi devam eden ve klinik düzelme izlenmeyen hastanın t(9;22)(q34;q11.2) FISH Analizi sonucunda; analiz edilen hücrelerin %98'inde t(9;22)(q34;q11.2)(2xfüzyon sinyal) sinyal gözlenmiştir şeklinde yorumlanması ile tedavisine İmatinib + Hoelzer protokolü şeklinde devam edilmesi planlandı. Hoelzer protokolünün 8. gününde 600 mg imatinib ilave edildi. Tedavi boyunca enfeksiyon tablosu ve derin nötropenisi devam eden hasta tedavinin 15. Gününde sepsis sonucu ex oldu.

Tartışma: BAL tanısı kemik iliğinin morfolojik, sitokimyasal ve immünofenotipik değerlendirmesine dayanır. EGIL skorlama sistemi kullanılarak, iki ayrı kökenden alınan skorun 2 den büyük olması durumunda BPL tanısı konur(5, 6). Hastamıza EGIL kriterleri uygulandığında myeloid seriden 3,5 puan, B-lenfoid seriden 5 puan alarak BPL tanısı aldı. BPL standart riskli AML veya ALL'ye göre daha kötü prognoza ve daha olumsuz sonuçlara sahiptir(7). Yoğun kemoterapi veya allogenik KİT için uygun olmayan yaşlı hastalarda, venetoklaks ile birlikte hipometilleyici ajan (HMA) kullanımı, tolere edilebilir toksisitelerle tam yanıt (CR) sağlamıştır(8.9). Hastamızın ileri yaş ve ko-morbiditeleri olması, bunun yanında tanı anından itibaren nötropenik ateşe bağlı ikili antibiyoterapi kuallanımı nedeni ile Venetoklaks + Azasatidine kemoterapi protokolünü uyguladık. Kemik iliğinden alınan FİSH t(9/22; p190)+ izlenmesi ve Venetoklaks +azasatidine tedavisine yeterli yanıtın alınamaması nedeni ile Hoelzer protokolü+ İmatinib tedavisine geçildi. Tedaviyi tolere eden hasta G-CSF desteğine rağmen derin nötropeniden çıkamadı. Tedavinin 15. Gününde hastamız sepsis nedeniyle ex oldu.

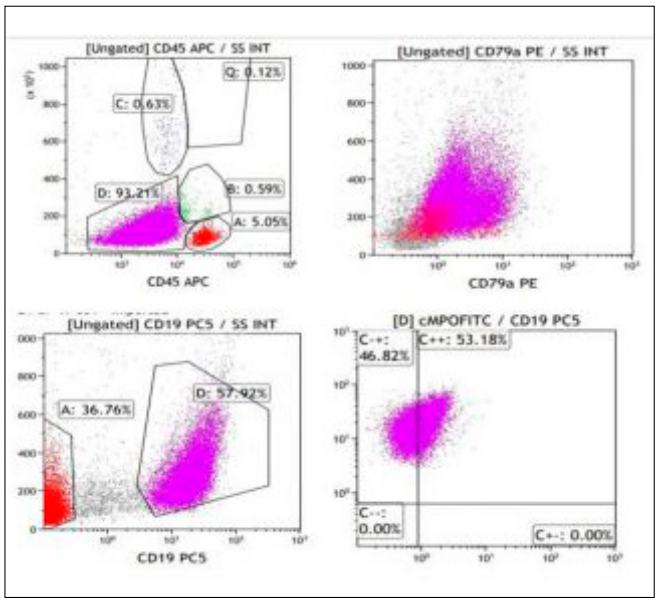
Anahtar kelimeler: bifenotipik lösemi, philadelphia+ ALL

Kaynaklar

1. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al., editors.WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon:IARC; 2008)
2. Borowitz, M.J.; Harris, N.L.; Porwit, A.; Matutes, E. Acute leukemias of ambiguous lineage. In WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues; World Healh Organization Classification of Tumours: Lyon, France, 2008.
3. Swerdlow, S.H.C.E.; Harris, N.L.; Jaffe, E.S.; Pileri, S.A.; Stein, H. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, Revised, 4th ed.; WHO Classification of Tumours: Lyon, France, 2017.)
4. Mi, X.; Griffin, G.; Lee, W.; Patel, S.; Ohgami, R.; Ok, C.Y.; Wang, S.; Geyer, J.T.; Xiao, W.; Roshal, M.; et al. Genomic and clinical characterization of B/T mixed phenotype acute leukemia reveals recurrent features and T-ALL like mutations. Am. J. Hematol. 2018, 93, 1358–1367. [CrossRef]
5. Bene MC, Castoldi G, Knapp W, et al. Proposals for the immunological classification of acute leukemias. European Group for the Immunological Characterization of Leukemias (EGIL). Leukemia 1995;9:1783-6.
6. Matutes E, Morilla R, Farahat N, et al. Definition of acute biphenotypic leukemia. Haematologica 1997;82:64-6.
7. Shi, R.; Munker, R. Survival of patients with mixed phenotype acute leukemias: A large population-based study. Leuk. Res. 2015, 39, 606–616. [CrossRef] [PubMed]
8. Wu, D.; Chen, W.; Chen, Z.; Li, Q. Venetoclax Combined with Hypomethylating Agents for Treatment-Naïve B/Myeloid Mixed Phenotype Acute Leukemia. Case Rep. Hematol. 2021, 2021, 6661109. [CrossRef]
9. Ségot, A.; Stalder, G.; de Leval, L.; Solly, F.; Schoumans, J.; Basset, V.; Blum, S.; Spertini, O. Venetoclax combined with FLAG-based chemotherapy induces an early and deep response in mixed-phenotype-acute leukemia. Am. J. Hematol. 2021, 97, E91–E93. [CrossRef]



Şekil 1.



Şekil 2.

Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları

P-113 Referans Numarası: 358

YENİ TANI OTOİMMÜN HEMOLİTİK ANEMİLİ HASTALARDA KORTİKOSTEROİD BAĞIMLI LÖKOSİTOZUN PROGNOZ ÜZERİNE ETKİSİ

Ahmet Ceylan[1], Merve Pamukçuoğlu[1], Funda Ceran[1], Gülsüm Özet[1], Simten Dağdaş[1]

[1]Ankara Şehir Hastanesi - Hematoloji Bilim Dalı

Otoimmün hemolitik aneminin tedavisinde 1. basamakta metilprednizolon kullanılmaktadır. Metilprednizolon başlangıç dozu günlük 60-100 mg olacak şekilde düzenlenir. Tedavinin yanıt verme oranı %70-90 arasında değişmektedir. Yanıt veren hastaların yarısı ilk yıl içerisinde nüksetmektedir. Kortikosteroid uygulanan birçok hastada lökositoz gelişimi gözlemlenebilmektedir. Otoimmün hemolitik anemili hastaların tedavisinde kullanılan kortikosteroidlere karşı lökositoz gelişiminin hastalığın prognozu üzerine etkisi bilinmemektedir. Biz otoimmün hemolitik anemi tanısı almış 28 hastada kortikosteroid ilişkili lökositozun başlangıç tedavisine yanıt oranlarını retrospektif olarak inceledik. Kortikosteroidle birlikte gelişen lökositoz varlığı hastalığın tedaviye yanıt vermesinde anlamlı bir değişikliğe (p=0,596) neden olmadı. Hasta sayısının kısıtlı ve tek merkezli çalışma nedeniyle, bu konuda daha yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: otoimmün hemolitik anemi, kortikosteroid, lökositoz

Kaynaklar

Dubinski, D., Won, S. Y., Gessler, F., Quick-Weller, J., Behmanesh, B., Bernatz, S., Forster, M. T., Franz, K., Plate, K. H., Seifert, V., Harter, P. N., & Senft, C. (2018). Dexamethasone-induced leukocytosis is associated with poor survival in newly diagnosed glioblastoma. Journal of neuro-oncology, 137(3), 503–510. https://doi.org/10.1007/s11060-018-2761-4

Tablo 1.

	remisyon yok	*remisyon var*	*total*
lökositoz var	1	13	14
lökositoz yok	3	11	14
total	4	24	28

Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-114 Referans Numarası: 364

TANISI AYRIŞTIRILAMAYAN LENFOMADA PLAZMA HÜCRE FAGOSİTOZU: OLGU SUNUMU

Ayşe Hilal Eroğlu Küçükdiler[1], Atakan Turgutkaya[1], Ali Zahit Bolaman[1], İrfan Yavaşoğlu[1]

[1]Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Hastanesi, Hematoloji Bd

Giriş: Plazma hücreleri, B lenfositlerin terminal farklılaşmasıyla meydana gelmekte olup başlıca görevleri antikor üretimidir. Fagositik aktivite monositlerin, makrofajların ve polimorfonükleer hücrelerin karakteristik bir özelliği olup plazma hücrelerinde görülmesi beklenmez. Literatürde bizim bilgilerimize göre multiple myeloma tanılı 7 hastada plazma hücrelerinde fagositoz gösterilmiştir (1,2,3). Bu yazımızda, kemik iliği aspirasyon yaymasında plazma hücre eritrofagositozu saptanan lenfoma tanısı ayrıştırılamayan bir olguyu sunmayı amaçladık.

Olgu: Bilinen ek hastalığı olmayan 66 yaş erkek hasta, 1 aydır artarak devam eden boyun, koltuk altı ve kasık bölgesinde şişlik ve halsizlik şikayeti ile polikliniğimize başvurdu. Eşlik eden ateş, gece terlemesi ve kilo kaybı yoktu. Fizik muayenesinde her iki servikalde büyüğünün boyutları 4 x 3 cm, periaurikuler konglomere 3 cm, her iki aksillada büyüğü 5 x 6 cm ve her iki inguialde büyüğü 3 x 3 cm lenfadenopatileri saptandı. Karaciğer ve dalak kot altı 5 cm ele gelmekteydi. Laboratuvar tetkiklerinde Hb:10.7 g/dL, MCV:94 fL, lökosit/lenfosit:11.2/4 x 10^3/mcL, platelet 173 x 10^3/mcL idi. Böbrek fonksiyon testleri normal olup LDH:933 U/L, AST/GGT: 63/261 U/L olup artmış idi. Lenfadenopatiyi açıklayacak enfeksiyöz patojenlere yönelik yapılan tetkik sonuçları negatif saptandı. Albumin 2.7 g/dL, total protein 8.6 g/gL ve sedimentasyon 4mm/sa olarak saptandı. Albumin/globülin tersleşmesi olan hastadan görülen serum IgG:44 g/L, IgA:2.2 g/L, IgM:12 g/L idi. Hastaya tanısal amaçlı aksiller lenf nodundan eksizyonel biyopsi ve kemik iliği biyopsisi yapıldı. Kemik iliği aspirasyon yaymasında tarafımızca %15 oranında plazma hücresi saptanan hastada 1 adet plazma hücresinde eritrofagositoz gözlendi (Resim-1). Lenf nodu biyopsi sonucu mikst selüler tip Hodgkin Lenfoma ve kemik iliği biyopsi sonucu multiple myelom olarak raporlanan hastanın biyopsileri konsülte edildi. Konsültasyon sonucu; kemik iliği biyopsisinde immünhistokimyasal olarak politipik yapıda yoğun plazma hücre popülasyonu ve histiyositlerden zengin zeminde lenfoid hücre infiltrasyonu, Lenfoma infiltrasyonu gösteren kemik iliği örneği; lenf nodu biyopsisi ise EBV lenfadeniti olarak raporlandı. Bu süreçte hasta septik şok sebebiyle exitus oldu.

Tartışma: Fagositoz monosit, makrofaj ve polimorfonükleer hücrelerin karakteristik bir özelliği olup plazma hücrelerinde görülmesi beklenmez. Literatürde multiple myelom tanılı 7 olguda malign plazma hücrelerinde fagositoz varlığı gösterilmiştir (1,2,3). Yazarlar; bu durumun doğal fagositik aktiviteye sahip nadir normal B lenfosit klonlarından farklılaşan plazma hücrelerinden kaynaklanabileceği görüşünü bildirmişlerdir (1). Bizim olgumuzda da tanısı ayrıştırılamamış lenfoma mevcut olup kemik iliğinde plazma hücresi eritrofagositozu saptanmıştır. Daha önceki görüşe benzer şekilde, bizim olgumuzda da bu durum, fagosititik aktiviteye sahip B lenfosit klonundan farklışan plazma hücrelerinden kaynaklanmış olabilir.

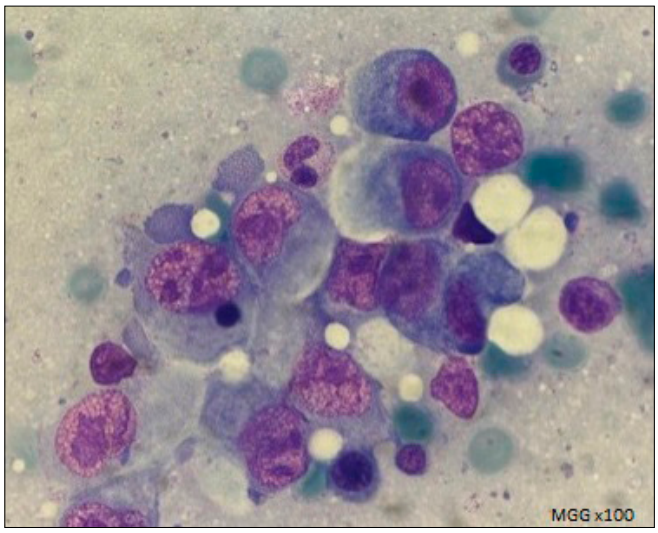
Anahtar kelimeler: lenfoma, plazma hücre fagositozu

Kaynaklar

1. By Heinz Ludwig and Margit Pavelka. Phagocytic Plasma Cells in a Patient With Multiple Myeloma. Blood. 1980(56); 173-176.

2. DP Wirt, TM Grogan, CM Payne, TD Kummet, BGM Durie, PR Finley, D Rollins. Phagocytic, Lambda Light Chain, Plasma Cell Myeloma. American Journal of Clinical Pathology, 1983.

3. Anna Aventin. Phagocytic plasma cells. ASH İmage Bank.2014. https://imagebank.hematology.org/image/22844/phagocytic-plasma-cells



Resim 1

Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

P-115 Referans Numarası: 367

MULTİPLE MYELOM'DA AKIŞ SİTOMETRİK MİNİMAL KALINTI HASTALIK SONUÇLARI İLE İMMÜNELEKTROFOREZ SONUÇLARININ KORELASYONUNU: PİLOT ÇALIŞMA

Ayşe Hilal Eroğlu Küçükdiler[1], Atakan Turgutkaya[1], Ali Zahit Bolaman[1], İrfan Yavaşoğlu[1]

[1]*Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Hastanesi, Hematoloji Bd*

Giriş ve Amaç: Multipl myelom (MM), plazma hücrelerinin klonal proliferasyonu ile karakterize genetik olarak heterojen bir hematolojik malignitedir. Artan tedavi seçeneklerine rağmen hastalık tedavi edilemez olmaya devam etmektedir. Tedavi başarısını artırmak için minimal kalıntı hastalığın (MKH) tespitini sağlayan yeni ve hassas yöntemler geliştirilmiştir. MKH negatifliğinin elde edilmesi, hem prospektif randomize klinik çalışmalarda hem de gerçek yaşamda güçlü ve bağımsız bir prognostik faktördür (1). MKH değerlendirmesi artık klavuzlarda da önerilmekte ancak, ülkemiz koşullarında her merkezde ulaşılamamaktadır. Biz de bu çalışmamızda akış sitometrik MKH sonuçları ile immünelektroforez sonuçlarının korelasyonunu değerlendirmeyi amaçladık.

Materyal-Metod: Ocak 2023 – Ağustos 2024 tarihleri arasında Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Hastanesi Hematoloji Kliniği'nde MM tanısı ile takip edilen ve kemik iliği aspirasyon örneklerinde akış sitometrik olarak MKH değerlendirilmiş olan 10 hasta çalışmaya dahil edildi. Kemik iliği aspirasyondan çalışılan akış sitometri örnekleri, ilk alınan 1cc kandan ve alındıktan sonra 30dk içinde çalışıldı. Beckman Coulter Navious 3L10C cihazı (çok renkli) ile MM MKH paneli (CD45, CD 38, CD138, CD19, CD27, CD56, CD81, CD200, kappa, lambda) çalışıldı. Serum ve idrar immünelektroforez için, hizmet alım ile dış laboratuvardan elde edilen band elektroforez sonuçları kullanıldı.

Bulgular: Çalışmaya dahilen edilen hastaların yaş ortalaması 53 olup kadın/erkek oranı 1/1 idi. 10 hastanın 5'inde IgG lambda, 4'ünde IgG kappa ve 1'inde IgA lambda tipi multiple myelom vardı. Her hastada β2-mikroglobulin bakılamadığından 5 hastada evreleme yapılabilmiş olup, bu hastalarda güncellenmiş uluslararası evreleme sistemine(R-ISS) göre evre 1 hastalık mevcuttu. Sitogenetik değerlendirmede 1 hastada t(14;20) %15 pozitif saptanmış olup, diğer hastalarda multiple myelom ilişkili herhangi bir mutasyon saptanmadı. Birinci basamakta bortezomib,lenalidomid ve deksametazon(VRd) protokollü tedavi sonrası otolog kök hücre nakli(OKHN) yapılan 7 hastada MKH, nakil sonrası 65. günde kemik iliği aspirasyon-biyopsi ile değerlendirildi. 2 hastada ise nüks hastalıkta 2. basamak tedavi yanıt değerlendirilmesinde MKH bakıldı. 1 hastada allojenik kök hücre nakli(AKHN) sonrası 65. günde yapılan kemik iliğinde MKH değerlendirildi. 5 hastada akış sitometrik MKH negatif saptandı. Eş zamanlı bakılan serum ve idrar immünelektroforezinde, 5 hastanın 3'ünde monoklonal gamapati saptandı. Takiplerinde bu 3 hastanın sadece 1 tanesinde extramedüller nüks gelişti. Akış sitometrik olarak MKH pozitif saptanan 5 hastanın 3'ünde monoklonal gamapati mevcut olup bunlardan 1'inde takipte serum ve idrar immünelektroforezi negatifleşti. MKH sonuçları ile serum ve idrar immünelektroforez sonuçları arasında korelasyon saptanmadı.

Tartışma: MM'da gelişen tedavi ve takip yöntemlerine rağmen halen hastalarda kür elde edilememektedir. MKH negatifliğinin hastalıksız sağkalımla ilişkisi gösterilmiştir. Ancak yine de birçok hastada MKH negatifliği döneminden sonra nüks görülmektedir. Ayrıca MKH negatifliğinin kaybı daha kötü sağkalımla ilişkili bulunmuştur (2). Bizim çalışmamızda akış sitometrik MKH hastalık durumu ile serum immnünelektroforez sonuçları arasında korelasyon saptanmamış olup literatürde benzer şekilde serum serbest hafif zincir oranları ile akış sitometrik MKH hastalık arasında tutarsızlık saptanan çalışmalar mevcuttur(3). Akış sitometrik MKH analizi; optimum numune toplama, yeterli hücre sayısı, uygun bilgilendirici belirteç seçimi ve analiz stratejileri ile dikkatlice değerlendirilmelidir. Ayrıca hassas akış sitometrisi, greft ile kontamine neoplastik plazma hücrelerinin varlığını da gösterebilir (2). Gözlemlenen tutarsızlıklar, MM'nin karmaşıklığını vurgulamakta ve hastalık izleme için çok yönlü bir yaklaşımın gerekli olabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler: Multiple myelom, minimal kalıntı hastalık, akış sitometri

Kaynaklar

1. Raphael E. Szalat, Kenneth C. Anderson and Nikhil C. Munshi. Role of minimal residual disease assessment in multiple myeloma. Haematologica. 2024;109(7):2049-2059.

2. Mikhail Roshal, Qi Gao. Flow Cytometry in Diagnosis, Prognostication, and Monitoring of Multiple Myeloma and Related Disorders. Clin Lab Med. 2023; 43(3):363-375.

3. Long-Ying Zhu, Qi-Lei Hu, Liang Zhang, Zuo-Jie Li. The role of minimal residual disease and serum free light chain ratio in the management of multiple myeloma. Discov Oncol. 2024; 15(1):229.

Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-116 Referans Numarası: 379

OBİ-BENDA-LEN KOMBİNASYONU RELAPS REFRAKTER B HÜCRELİ LENFOMA HASTALARI İÇİN YENİ BİR TEDAVİ SEÇENEĞİ Mİ?

Denis Sabriye Bozer[1], Ajda Güneş[1], Derya Demir[2], Nur Akad Soyer[1], Filiz Vural[1], Fahri Şahin[1], Güray Saydam[1]

[1]*Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bd*

[2]*Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Bd*

Giriş: Relaps refrakter B hücreli lenfoma hastalarının tedavisi, önceki çoklu kemoterapi ve agresif hastalık nedeniyle zor olabilir. Bu yazıda, daha önce tedavi almış, agresif seyirli, relaps/refrakter B hücreli Non-Hodgkin Lenfoma hastalarında kurtarma ve köprü tedavisi olarak, Obinituzumab-Bendamustin-Lenalidomid kombinasyonu ile elde edilen sonuçları paylaşmayı amaçladık.

Materyal/ Metod: Yeterli organ fonksiyonuna sahip relaps/refrakter (R/R) B-hücreli NHL hastaları uygun bulundu. Hastalara obinituzumab 1000 mg/gün D1, bendamustin 90 mg/m2 D1,2, lenalidomid 20 mg D1-14 her 21 günde bir verildi. PET-BT ve BT kontrolleri 3. ve 6. kürlerden sonra yapıldı.

Sonuç: 2022-2023 yılları arasında kliniğimizde takip edilen beş relaps/refrakter B hücreli lenfoma hastası obi-benda-len kombinasyonu ile tedavi edildi. Bu olgulardan ikisi çoklu tedavilere refrakter foliküler lenfoma hastasıydı. Diğer üç hastaya ise relaps refrakter diffüz büyük B hücreli lenfoma olarak değerlendirildi. Olguların ortalama yaşı 46,4 (34-72) idi. Hastalarımızın ikisi kadın, üçü erkekti. Hastalar obi-benda-len tedavisinden önce ortalama 2.6 sıra tedavi almışlardı (min: 1, maks: 5 sıra tedavi). Doz azaltımları ve gecikmeler siklusların %10'unda meydana geldi. Yan etki olarak, trombositopeni (%40), nötropeni (%60) ve anemiyi (%40) izlendi. G-CSF tüm hastalarda ve siklusların %90'ında kullanıldı, 1 febril nötropeni vakası görüldü. İki hastada obi-benda-len sonrası Lugano sınıflandırmasına göre tam yanıt ve iki hastada kısmi yanıt elde edilmiştir. Bir hastada beş kür obi-benda-len sonrası merkezi sinir sistemi nüksü gelişti.Hastalardan birinde obi-benda-len tedavisi, allojenik transplantasyon(AKİT) öncesinde

köprü tedavisi olarak kullanıldı ve hasta AKİT sonrası 1 yıl remisyonda takip edildi. Pnömosepsis nedeniyle hayatını kaybetti. 72 yaşındaki hastamızda ise 3 kür obi-benda-len sonrası kısmi yanıt gözlenmesine rağmen tedaviye bağlı ciddi sitopeniler ve düşük ECOG skoru nedeniyle protokole devam edilemedi.

Tartışma: Relaps refrakter non-hodgkin lenfomanın tedavi yönetimi oldukça zorlu olabilir. Obi -benda-len tedavisi bu hasta grubunda iyi sonuç vermektedir. Bizim hasta grubumuzda PFS oranlarının düşük olması, muhtemelen bu kombinasyon tedavisini ileri evrelerde tercih etmemizden kaynaklanmaktadır. Daha erken evrelerde tercih edilmesi başarı oranını artıracak gibi görünmektedir. Bu tedavi seçeneğinin geçerliliğini kabul etmek için daha fazla hasta grubunda çalışmalar yapılması gerekecektir.

Anahtar kelimeler: Relaps/Refrakter NHL, NHL, B hücreli lenfoma

Hematolojik Malignitelerde Sitogenetik ve Moleküler Biyoloji / İmmünofenotipleme

P-117 Referans Numarası: 381

ERİŞKİN T-AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİ HASTALARININ KLİNİK VE İMMÜNOFENOTİPİK ÖZELLİKLERİ: TEK MERKEZ SONUÇLARI

Elif Yücesu[1], Aliye Serpil Sarıfakıoğulları[1], Ferda Can[1], Sevilay Sezer[2], Özge Kösemehmetoğlu[1], Tekin Güney[1,3], Sema Akıncı[1,4], İmdat Dilek[1,4], Şule Mine Bakanay[1,4]

[1]Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Hematoloji Kliniği
[2]Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Tıbbi Biyokimya Kliniği Akım Sitometri Laboratuvarı
[3]Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı
[4]Ankara Yıldırım Beyazıt Ünv. Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı

Giriş: T-hücreli akut lenfoblastik lösemi (T-ALL), T lenfosit öncül hücrelerinin farklı aşamalarda malign dönüşümüyle karakterize nadir ve agresif bir lösemi türüdür. T-ALL, tüm erişkin ALL'lerinin %10 ila 25'ini oluşturmaktadır. Genç erişkin yaş grubu (AYA, 18-39 yaş) ve erkeklerde daha sık görülmektedir. Klinik olarak lökositoz, lökopeni, ekstramedüller tutulumlar (lenfadenopati, hepatosplenomegali, mediastinal kitle, santral sinir sistemi tutulumu) ile kendini göstermektedir. T-ALL'de ikinci sıra tedavi olanakları oldukça sınırlıdır. Bu nedenle hastalığın prognostik özelliklerinin belirlenmesine yardımcı çalışmalar önem kazanmaktadır.

Amaç: Bu çalışmada tek merkezden T-ALL hastalarının klinik, immünofenotipik ve genetik özelliklerinin incelenmesi ve hastalığın bilinen prognostik özellikleriyle ilişkilendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem ve Bulgular: Çalışmaya Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Hematoloji Kliniği'nde takip edilmiş olan 20 T-ALL hastası dahil edilmiştir. Hastaların ortanca tanı yaşı 25 (18-67) ve E/K 7/3 idi. Tanı anında ortanca lökosit değeri 9,06x10^9/L (1,9- 402,7), bunlardan 6'sında lökosit sayısı 100 binin üzerinde idi. %76 (10/13) hastanın tanıdaki laktat dehidrogenaz düzeyi yüksekti. 16 hastada (%80) ekstramedüller tutulum mevcut olup %68 (11 hasta) lenfadenopati, %56 (9 hasta) hepatosplenomegali, %43 (7 hasta) mediastinal kitle ile gelmişti ve birer (%5) hastada ise santral sinir sistemi, cilt ve karaciğer tutulumları saptandı.

Akım sitometrik inceleme sonucu tanısal olan 18 hastanın test sonuçları incelendi. Bu hastaların 2'si ETP (early T-precursor), 16'sı ETP dışı alt tiplere sahipti. T lenfoblastlar tipik olarak cCD3 (%94), CD7 (%94), CD2 (%77), CD5 (%76), CD45 (%92) pozitifti. Kötü prognozla ilişkilendirilen CD1a negatifliği ve CD56 pozitifliği sırasıyla %50 (7/14) ve %31 (4/13) oranında saptandı. 20 hastanın 3'ünde TCR γ-δ pozitfliği saptandı. Bu üç hastanın da cinsiyeti erkek, yaşları 19, 26 ve 18 idi. Akım sitometrik incelemede hepsinde cCD3 ve CD7 pozitifliği ortak iken 2'sinde CD56 pozitif idi. 1 hasta tanı anında pansitopenik, 1 hasta lökositozla başvurmuştu. TCR γ-δ T-ALL hastalarının tümünde tanıda lenfadenopati, 2 hastada ise hepatosplenomegali, 1 hastada ek olarak santral sinir sistemi tutulumu ve mediastinal kitle vardı. 1 hasta ilk sıra tedaviden sonra remisyona girdi ancak kısa sürede nüks gelişti, 1 hasta ise tanıdan itibaren dirençli seyretti. Toplam 10 hastanın karyotiplemesine erişildi. Bunlardan 9'unda normal, 1'inde ise kompleks karyotip mevcuttu. 2 hastada 13q14 mutasyonu, başka 2 hastada MYC amplifikasyonu ve bu hastalardan birinde ETV6 delesyonu mevcuttu.

Hastalara birinci basamak tedavi olarak CALGB, UKALL, Linker ve HyperCVAD protokollerinden biri seçilmişti. 1 hastanın tedavisi halen devam etmekte olup yanıt durumu analize katılmadı. 4 hastanın ise yanıt verilerine ulaşılamadı. Kalan 15 hastanın 10'u (%67) ilk kemoterapiyle remisyona girdi. Bu hastaların 2'sinde akım sitometrik olarak ölçülebilir kalıntı hastalık vardı. 2 hasta birinci sıra tedavileri sırasında exitus oldu. Remisyona giren hastaların 3 tanesinde nüks (%30) gelişti. Toplam 4 hasta allojeneik kök hücre nakline yönlendirildi.

Tartışma ve Sonuç: T-ALL nadir görülen bir hastalıktır ve hastalığın başlangıcı, hastalık seyri, tutulum paterni ile son derece heterojen bir kliniğe sahiptir. Genetik ve immunofenotipik özelliklerin detaylı değerlendirmesi ve alt tiplere göre karşılaştırılması hastalığın kliniği ve prognozu hakkında daha çok fikir verecektir. Bu konuda daha çok hastanın verisini içeren daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: T-ALL, immunofenotipleme

Kaynaklar

1. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2022. American Cancer Society; 2022.
2. Chiaretti S, Vitale A, Cazzaniga G, et al. Clinico-biological features of 5202 patients with acute lymphoblastic leukemia enrolled in the Italian AIEOP and GIMEMA protocols and stratified in age cohorts. Haematologica. 2013;98(11):1702-1710.
3. Guru Murthy GS, Pondaiah SK, Abedin S, Atallah E. Incidence and survival of T-cell acute lymphoblastic leukemia in the United States. Leuk Lymphoma. 2019;60(5):1171-1178.
4. Beldjord K, Chevret S, Asnafi V, et al; Group for Research on Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. Oncogenetics and minimal residual disease are independent outcome predictors in adult patients with acute lymphoblas-tic leukemia. Blood. 2014;123(24):3739-3749.
5. Fattizzo Bruno, Rosa Jessica, Giannotta Juri Alessandro, Baldini Luca, Fracchiolla Nicola Stefano The Physiopathology of T- Cell Acute Lymphoblastic Leukemia: Focus on Molecular Aspects. Front. Oncol., 28 February 2020 Sec. Hematologic Malignancies Volume 10 – 2020.
6. Mirji, G., Banavali, S., Sengar, M., & Chiplunkar, S. V. (2019). Immunophenotype and function define TCRγδ+T-ALL as a distinct subgroup from TCRαβ+T-ALL patients. Leukemia & Lymphoma, 61(1), 108–117.
7. WANG, W., LI, Y., OU-YANG, M., ZHANG, M., ZHAO, L., LIU, J., ZHAO, Y., HU, W., JIANG, B.. Gamma-Delta T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia/Lymphoma: Immunophenotype of Three Adult Cases. Journal of Hematology, North America, 8, sep. 2019.

Erişkin Akut Lösemiler

P-118 Referans Numarası: 383

RELAPS VE REFRAKTER B-ALL TEDAVİSİNDE INOTUZUMAB VE BLİNATUMOMAB'IN ETKİNLİĞİ VE YAN ETKİLERİ: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Fatma Temiz[1], Arda Bayar[1], Özlem Candan[1], Ahmet Mert Yanık[1], Derya Demirtaş[1], Seçil Salim[1], Hatice Gizem Günhan[1], Fatma Arıkan[1], Meral Uluköylü Mengüç[1], Asu Fergün Yılmaz[1], Tayfur Toptaş[1], Ayşe Tulin Tuğlular[1], Işık Kaygusuz Atagündüz[1]

[1]Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı

Giriş: Akut lenfoblastik lösemi (ALL) hastalarının çoğunluğu ilk tam remisyon sonrasında nüks olmaktadır, hastaların dörtte biri ise ilk tedaviye dirençlidir. Hedefe yönelik tedavi seçenekleri arasında bulunan bispesifik ve monoklonal antikorlar relaps/refrakter ALL hastalığının tedavisinde yeni bir çığır açmıştır. İnotuzumab ozogamisin, kalikeamisin adı verilen sitotoksik bir antibiyotik ile konjuge edilmiş, insanlaştırılmış anti-CD22 monoklonal bir antikordur. Inotuzumab, standart tedaviye belirgin olarak üstün olup remisyon oranı %80, medyan remisyon süresi 4,6 ay ve medyan genel sağkalım süresi 7,7 aydır.[1] Blinatumomab hem öncül B-ALL tümör hücrelerindeki C19'u hem de sitotoksik T hücrelerindeki CD3'ü hedefleyen, bispesifik bir monoklonal antikordur. Blinatumomab da standart tedaviye üstün olup remisyon oranı %44, medyan remisyon süresi 7,7 ay ve medyan genel sağkalım süresi ise 7,3 aydır.[2]

Yöntem: Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesinde Hematoloji Bölümünde 2017-2024 yılları arasında takip edilen B-ALL tanılı olup blinatumomab ve inotuzumab alan hastalar araştırmaya dahil edilmiştir. Hastaların demografik verileri, sitogenetik risk faktörleri, tedavi yanıtı, tedavi yan etkileri, allojenik hematopoetik kök hücre nakli (AHKHN) yapılıp yapılamadığı, nükssüz sağkalım süreleri değerlendirilmiştir.

Bulgular: Relaps/Refrakter ALL tanısıyla takip edilen hastalarımız arasında inotuzumab alan yedi hasta (K=3, E=4) saptandı. Inotuzumab alan hastaların medyan tanı yaşı 18 (18-47) idi. İki hasta Philadelphia (Ph) kromozomu pozitif, bir hasta Ph benzeri, iki hasta standart risk, iki hastada da kötü

sitogenetik risk mevcuttu. Inotuzumab üç hastada 2. kurtarma rejimi, 2 hastada 3. kurtarma rejimi, bir hastada ise 4. kurtarma rejimi olarak verildi. Bir hasta AHKHN sonrası nüks gelişmesi üzerine 2. kurtarma tedavisi olarak inotuzumab aldı. Dört hastada remisyon sağlandı, medyan nükssüz sağkalım süresi 61 (21-435) gün idi. Remisyon sağlanan hastalardan biri öncesinde blinatumomab tedavisine yanıtsızdı. Remisyon elde edilen 2 hastada AHKHN yapıldı. Bir hastada AHKHN'in 5. gününde venooklusiv hastalık (VOH) gelişti ve septik şok gelişmesi ile nakilin 16. gününde kaybedildi, diğer hastada ise nakilin 15. ayında nüks gelişti. İki hastada inotuzumab ile remisyon elde edilemedi. AHKHN sonrası 2. kurtarma tedavisi olarak inotuzumab alan hastada ise inotuzumabın ilk dozundan sonra VOH gelişti ve hasta kaybedildi. Ek olarak, inotuzumab alan üç hastada grade 1, grade 2 ve grade 3 karaciğer enzim yüksekliği görüldü. Blinatumomab alan yedi hasta (K=2, E=5) mevcuttu. Medyan yaş 28 (18-37) idi. Blinatumomab alan hastaların bir tanesi Ph kromozomu pozitifti, bir hastada ise kötü sitogenetik risk mevcut olup diğer hastalar standart riskliydi. Bir hasta belirsiz seri akut lösemi tanılıydı. Beş hastada blinatumomab ikinci kurtarma tedavisi, iki hastada ise AHKHN sonrası ilk kurtarma tedavisi olarak verildi. Blinatumomab ile yedi hastadan ikisinde remisyon elde edildi. Remisyon elde edilen hastalardan bir tanesi blinatumomab tedavisini AHKHN sonrası nüks hastalıkta aldı, remisyon sağlandıktan sonra 2. nakil yapılan hastanın nükssüz sağkalım süresi 191 gündü. Diğer hastanın nükssüz sağkalım süresi ise 47 gündü. Bir hastada grade 3 nörotoksisite, bir hastada ise grade 3 karaciğer enzim yüksekliği görülmüş olup blinatumomaba ara verilerek, klinik düzelme sonrası ilaç tekrar verilerek tedavi tamamlandı. Bir hastada grade 3 hiperbilirubinemi nedeni ile tedavi kesildi. İki hastada grade 2 ve grade 3 sitokin salınım sendromu görüldü.

Tartışma ve Sonuç: Inotuzumab ve blinatumomab tedavileri relaps veya refrakter B-ALL hastalarında nakile köprü tedavisi olarak kullanılabilmektedir. INO-VATE çalışmasında inotuzumab ile elde edilen remisyon oranı %74, medyan nükssüz sağkalım süresi 5,4 aydır. Hastalarımızda inotuzumab tedavisine alınan yanıt daha düşük ve nükssüz sağkalım süresi daha azdır. Aynı çalışmada %46 oranında hepatotoksisite, %4 oranında VOH saptanmış olup çalışmamızdaki hepatotoksisite oranı benzer olup VOH oranı daha yüksektir.[3] Bir çalışmada blinatumomab tedavisi alan 21 hastanın medyan nükssüz sağkalımı 8,7 ay olarak bulunmuş olup çalışmamızdaki süreye göre uzundur.[4] Hastaların %19'unda sitokin salınım sendromu, %10'unda nörotoksisite görülmüş olup araştırmamızdaki oranlarla benzerdir. Çalışmamızdaki yanıt oranlarının daha düşük olması hasta sayısının az olması, genetik risk faktörlerinin farklı oluşu, hastaların öncesinde çoklu seri tedavi alması ile açıklanabilir. İnotuzumab ve blinatumomab, relaps/refrakter B-ALL hastalarının tedavisinde özellikle nakile köprü sağlamaları açısından önemli bir yere sahiptirler. Bu yeni ilaçların gerçek yaşam verileri ile etkinliğinin ve yan etki profilinin değerlendirilmesi klinik uygulamalarımızda yol gösterici olacaktır.

Anahtar kelimeler: Inotuzumab, Blinatumomab, B hücreli Akut Lenfoblastik Lösemi

Kaynaklar

1. Kantarjian HM, DeAngelo D, Stelljes M et al. Inotuzumab Ozogamicin Versus Standart Care for Acute Lymphoblastic Leukemia N Engl J Med, 2016; 375(8): 740–753.
2. Kantarjian HM, Stein A, Gökbuget N et al. Blinatumomab versus Chemotherapy for Advanced Acute Lymphoblastic Leukemia N Engl J Med. 2017; 376(9):836-847.
3. Kantarjian HM, DeAngelo DJ, Stelljes M et al. Inotuzumab Ozogamicin Versus Standard of Care in Relapsed or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia: Final Report and Long-Term Survival Follow-Up From the Randomized, Phase 3 INOVATE Study. Cancer. 2019; 125(14):2474-2487
4. Apel A, Ofran Y, Wolach O, Shimony S, Ram R, Levi I, Zektser M, Koren-Michowitz M. Safety and efficacy of blinatumomab: a real-world data. Annals of Hematology. 2020; 99:835-838.

Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi

P-119 Referans Numarası: 384

BRUCELLA ENFEKSİYONU İLİŞKİLİ İMMUN TROMBOSİTOPENİ OLGUSU

Hasan Mücahit Özbaş[1], Elif Demir[1], Hüseyin Öztürk[2], Bengisu Ulu Karasu[1]

[1]Giresun Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı
[2]Giresun Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları Ve Klinik Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı

İmmun Trombositopeni (İTP) trombositlere karşı gelişen otoimmünite nedeniyle trombosit ömrünün kısalması sonucunda gelişen izole trombositopeni ve buna bağlı semptom ve bulgularla karakterize edinsel bir hastalıktır(1,2). İTP bir dışlama tanısı olup, ilk başvuru esnasında trombositopeni ile seyreden diğer hastalıklar ve özellikle sekonder İTP nedenlerinin (HCV, HIV, CMV,EBV başta olmak üzere viral enfeksiyonlar, otoimmün hastalıklar, ilaç kullanımı) araştırılması önerilmektedir (2,3). Bruselloz, Brusella cinsi bakterilerle oluşan; koyun, keçi, sığır ve manda gibi hayvanların genellikle enfekte süt ile hazırlanan süt ürünleri aracılığıyla insanlara bulaşabilen dünya genelinde en yaygın görülen zoonitik bir enfeksiyondur. Ülkemizde de özellikle hayvancılığın yoğun olduğu bölgelerde sık görülmektedir. Kliniği değişkenlik arz etmekle birlikte üşüme-titreme,ateş, terleme, halsizlik, artralji, hepatosplenomegali sık görülen sempton ve bulgularıdır. Bunu yanında çok çeşitli sistemleri tutabilmektedir (4,5,6). En sık görülen hematolojik bulgular hafif anemi ve lökopenidir (7). Brusella enfeksiyonuna bağlı İTP nadir olgu sunumları şeklinde bildirilmiştir. Bu olgu sunumunda izole trombositopeni ile başvuran, etyoloji araştırılırken Brusella enfeksiyonu tespit edilen bir olgunun tanı ve tedavi süreci sunulmuştur.

Olgu sunumu: 19 yaşında erkek hasta; Nisan 2024'de1-2 gündür devam eden burun ve diş eti kanaması bacaklarında yer yer peteşiler ile acil servise başvurdu. Halsizlik yakınması olsa da ateş üşüme-titreme yada eklem ağrısı yoktu. Acil serviste ilk yapılan tetkiklerde belirgin trombositopeni saptanması üzerine hematoloji kliniğimize danışıldı. Fizik muayenesinde lenfadenopati yoktu hepatosplenomegali palpe edilmedi ancak traube kapalı idi. Hastanın başvuruda Hemoglobin 12 g/dl, MCV78.6 fl, Lökosit 6930/mm^3, Nötrofil4300/mm^3, Trombosit 1000/mm^3. Ferritin 434 mcg/L, B12, folik asit PT, PTT, Fibrinojen ve D-dimer normal direkt coombs negatif retikülositoz saptanmamıştı. Hepatit markırları ve antiHIV negatif idi. Sedimantasyon 36 mm/saat CRP: 5,81 mg/l AST: 23 U/l ALT 39 U/l idi. Immunoglobulin düzeyleri normaldi. Hastaya mevcut bulgularla ilk etapta İTP düşünüldü hızla 1 g/kg dozunda IVIG uygulandı, 1mg/kg dozunda metil prednizolon başlandı ve IVIG sonrası 2 ünite havuzlanmış trombosit verildi. Batın USG'de dalak 162 mm karaciğer 170 mm ölçülmesi üzerine ayrıcı tanı yönünden kemik iliği biyopsisi yapıldı. Kemik iliği aspirasyonunda her üç seri elemanında kesintisiz olgunlaşma ve ayrıca megakaryositoz vardı. Hayvancılıkla uğraşan bir aile mensup olması nedeniyle de Brusella Wright aglütinasyon testi yapıldı 1/320 titrede pozitif saptandı steroid kesildi enfeksiyon hastalıkları ile görüşüldü. Kemik iliği aspirasyon ve biyopsisi alınırken aynı zamanda enfeksiyon etkenlerine yönelik kültür alınmıştı. Kemik iliğinden alınan kan kültüründe Brusella spp üremesi oldu. Hastaya doksisiklin 2x100 mg ve rifampisin 1x600mg mg başlandı. 1 hafta sonra hastanın trombosit sayısı 100.000/m3'nin üzerine çıktı. 2-3 hafta içerisinde splenomegali hepatomegali anemi ve trombositopeni tamamen düzeldi. Antibiyotik Tedavisi 6 haftaya tamamlanarak sonlandırıldı..

Tartışma:. Bruselloz multisistemik bir hastalıktır. klinik ve laboratuvar bulguları geniş bir yelpazede karşımıza çıkabilmektedir. Bu durum ise teşhis zorluklarına yol açabilmektedir. Hematolojik yönden Brusellozda hafif anemi ve lökopeni görülebilmektedir. Ancak tedavi gerektiren İTP nadirdir. Literatürde olgu sunumu şeklinde bildirilmiştir. Bazı olgu sunumlarında splenomegali de gözlenmemiştir (7,8) Brusella ilişkili İTPnin patogenezi net değildir. Brusellaya karşı gelişen antikorların trombositleri etkileşmesi öncelikle öne sürülmüştür. Bir olgu sunumunda kemik iliğinde non-kazefiye granülom görülmüştür ancak olgumuzda granülom yapısı izlenmemiştir. Sınırlı sayıda olgu sunumunda tedavide kısa süreli steroid IVIG (tek doz) ile kombine kullanılmıştır.(7,8). İTP tanı sürecinde güncel rehberlerde ilk istenecek tetkikler içerisinde Brusella yönelik test yapılması önerilmemektedir (1,3). Ancak ülkemizde sık görülen bir hastalık olan Brusella enfeksiyonu sinsi, silik farklı klinik tablolar ile de karşımıza çıkabilmekte ve nadir de olsa İTP'ye yol açabilmektedir. Sonuç olarak bu nadir olgu sunumu ülkemizde İTP tanı sürecinde Brucella Wright aglütinasyon testinin çalışması gerektiğini göstermektedir.

Anahtar kelimeler: İmmun Trombositopeni, Brusella

Kaynaklar

1- Türk Hematoloji Derneği İmmun Trombositopeni Tanı ve tedavi klavuzu 2011
2- Liu X-G, Hou Y, Hou M. : How we treat primary immüne thrombocytopenia in adults. Journal of Hematology & Oncology (2023) 16:4
3- Provan,D. Arnold DM, Bussel JB, Chong BH, Cooper N, GernsheimerT etal. : Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. Blood Adv. 2019 Nov 26;3(22):3780-3817.
4- Zheng R, Xie S, Lu X, Sun L, Zhou Y, Zhang Y, Wang K: A Systematic Review and Meta-Analysis of Epidemiology and Clinical Manifestations of Human Brucellosis in China. Biomed Res Int. 2018 Apr 22:2018:5712920.
5- Yumuka Z, O'Callaghan D: Brucellosis in Turkey — an overview. Int J Infect Dis. 2012 Apr;16(4):e228-35.

6- Franco MP, Mulder M, Gilman RH, Smits HL: Human brucellosis. Lancet Infect Dis 2007; 7: 775–86

7- Güzel Tunccan Ö, Dizbay M, Şenol E, Aki Z, Özdemir K: Isolated Severe Immune Thrombocytopenia due to Acute Brucellosis. Indian J Hematol Blood Transfus (Sept 2014) 30(Suppl 1):S27–S29.

8- Aon M, Al-Enezi T: Acute Brucellosis Presenting with Bleeding Tendency due to Isolated Severe Thrombocytopenia. Case Rep Infect Dis. 2018 Sep 23:2018:7867435

Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları

P-120 Referans Numarası: 385

DERİN VEN TROMBOZU İLE BAŞVURAN HASTADA YENİ SAPTANAN HEREDİTER FAKTÖR V EKSİKLİĞİ: NADİR BİR OLGU

Songül Beskisiz Dönen[1], Vehbi Demircan[1], Abdullah Karakuş[1], Orhan Ayyıldız[1]

[1]Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı

GİRİŞ: Faktör V (FV), hemostazın önemli bir düzenleyicisi olup, koagülasyon kaskadında hem prokoagülan hem de antikoagülan rolleri olan bir glikoproteindir. Plazmada inaktif bir prekürsör olarak bulunan FV, trombin veya faktör Xa tarafından aktive edilerek prokoagülan FVa formuna dönüşür ve Protrombinaz kompleksinin oluşumuna katkıda bulunur. Bunun yanı sıra, FV'nin alternatif splicing ile oluşan izoformları, özellikle FV-short, antikoagülan özellikler gösterir ve doku faktörü yolu inhibitörü alfa (TFPIα) ile etkileşerek kan pıhtılaşmasının düzenlenmesinde rol oynar.

FV eksikliği, genellikle nadir görülen ve kanama eğilimi ile karakterize bir hastalıktır. Prevalansı genel popülasyonda yaklaşık 1:1.000.000'dur. Klinik prezentasyon, hafif mukozal kanamalardan ciddi hemorajik olaylara kadar değişebilir. Bununla birlikte, nadiren bazı hastalarda trombotik komplikasyonlar da görülebilir, bu da FV eksikliğinin heterojen klinik yelpazesini ortaya koyar.

Bu olgu sunumunda, derin ven trombozu (DVT) ile başvuran ve FV eksikliği tanısı alan bir vaka tartışılacaktır.

Olgu: 43 yaşında kadın hasta, 21/07/2024 tarihinde sol bacakta ağrı ve şişlik şikayetleri ile Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil servisine başvurdu. Fizik muayene ve laboratuvar değerlendirmelerini takiben yapılan alt extremite venöz Doppler ultrasonografisinde sol iliak venin distal kesimleri ile femoral, popliteal ve proksimal derin krural venlerin incelenen segmentlerinde lümen içerisinde ekojen trombüs materyali izlendi. Bu bulgular doğrultusunda derin ven trombozu (DVT) tanısı konuldu.

Başvuru anında yapılan koagülasyon testlerinde PT 24,6 sn (N=10-14 sn), INR 2,21 (N=0,8-1,2) ve APTT 38,2 sn (N=22,1-28,1 sn) olarak her iki test uzamış olarak saptandı. Hemogram tamamen normaldi. Hasta, kardiyovasküler cerrahi (KVC) kliniğine yatırılarak trombolitik tedavi uygulandı. Tedavi sürecinde hastaya antikoagülan olarak bemiparin sodyum kullanıldı. Koagülasyon testlerinde anomali saptanması üzerine tarafımıza danışıldı.

Yapılan ileri tetkiklerde, lupus antikoagülan oranı 1,16 yani normaldi. Faktör düzeyleri çalışıldığında, FV seviyesi <%6 (N: %70-120) olarak saptandı; diğer faktör düzeylerinde herhangi bir anomali gözlenmedi. Antikardiyolipin IgM ve IgG negatif saptandı, homosistein düzeyi normal aralıktaydı. APC rezistansı 0,64 saniye (N: 0,91-1,19) tespit edildi. Faktör V Leiden ve Faktör II mutasyonları homozigot normal olarak bulundu. Antitrombin III aktivitesi normal, Protein C ve S yüzdeleri normaldi. ANA ve anti-dsDNA testleri negatifti. FV düzeyi, yapılan kontrol testinde tekrar <%6 olarak saptandı.

Hastanın anamnezinde herhangi bir kanama öyküsü bulunmamaktaydı; önceki doğumlar ve yüzeyel biyopsi işlemleri sırasında kanama komplikasyonu yaşanmamıştır.

Bu olgu, derin ven trombozu ile başvuran bir hastada akla pek gelmeyen ve nadir görülen Faktör V eksikliğinin tespit edilmesi açısından dikkat çekicidir.

Tartışma: FV eksikliği, genellikle kanama eğilimi ile karakterize nadir bir koagülopati olup, genel popülasyonda yaklaşık 1:1.000.000 oranında görülmektedir. Bu hastalık, otozomal resesif kalıtımla geçer ve FV geninde meydana gelen çeşitli mutasyonlar sonucunda ortaya çıkar. FV, hem prokoagülan hem de antikoagülan mekanizmalarda kritik bir rol oynadığından, eksikliği genellikle mukozal kanamalar, postoperatif hemorajiler ve menoraji gibi kanama belirtileri ile seyrebirlikte, FV eksikliği olan bazı hastalarda tromboz gibi paradoksal durumlar da rapor edilmiştir.

DVT na ait şikayetlerle başvuran ve FV eksikliği saptanan bu hastada kanama öyküsü olmaması ve geçmişteki cerrahi işlemlerde kanama komplikasyonu yaşamamış olması, FV eksikliğinin heterojen klinik prezentasyonunu göstermektedir. Bu durum, FV'nin çift yönlü fonksiyonları nedeniyle, eksikliğin sadece kanama değil, aynı zamanda tromboza da yatkınlık oluşturabileceği hipotezini desteklemektedir.

Literatürde, FV eksikliği ve tromboz arasındaki ilişki, tam olarak aydınlatılamamış olsa da, bazı potansiyel mekanizmalar üzerinde durulmaktadır. İlk olarak, FV eksikliği olan hastalarda TFPIα düzeylerinin düşüklüğü, hemostatik dengenin bozulmasına ve tromboz riskinin artmasına neden olabilir. Ek olarak, bu hastalarda görülen APC rezistansı, FV eksikliğine bağlı olarak gelişen hiperkoagülabilite durumunu açıklayabilir.

Sonuç: Bu olgu, DVT ile başvuran bir hastada nadir görülen FV eksikliğinin tespit edilmesi ile dikkat çekicidir. FV eksikliği genellikle kanama eğilimi ile karakterize ise de, bu vakada trombotik bir komplikasyonun ön planda olması, bu bozukluğun heterojen klinik seyrini ve yönetiminde karşılaşılabilecek zorlukları ortaya koymaktadır. Bu tür olgular hemostatik dengenin karmaşıklığını ve kişiselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarının gerekliliğini vurgulamaktadır. Literatürde daha fazla vaka bildirilmesi ve bu durumun altında yatan mekanizmaların daha iyi anlaşılması, FV eksikliği olan hastaların yönetiminde daha etkin stratejiler geliştirilmesine katkı sağlayacaktır.

Anahtar kelimeler: Faktör V, Tromboz, Nadir faktör eksikliği

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

P-121 Referans Numarası: 388

MULTİPLE MYELOMDA LENALİDOMİD İDAME TEDAVİSİ ALTINDA GELİŞEN HEMOFAGOSİTİK LENFOHİSTİYOSİTOZDA BİRİNCİ BASAMAK TEDAVİ OLARAK RUKSOLİTİNİB: BİR OLGU SUNUMU VE LİTERATÜR TARAMASI

Firdevs Pelin Eskin[1], Püsem Patır[1], Erdal Kurtoğlu[1]

[1]S.b.ü. Antalya Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Antalya, Türkiye

Giriş: Hemofagositik lenfohistiyositoz (HLH), multiple myelomun (MM) nadir bir komplikasyonudur ve insidansı, kliniği ve tedavisi hakkında sınırlı veri bulunmaktadır. MM ve HLH arasındaki temel mekanizmalar, lenalidomid gibi MM tedavi ajanlarının HLH tetikleme potansiyeli de dahil olmak üzere henüz net değildir.

Yöntem: Bu olgu sunumunda, lenalidomid idame tedavisi altında HLH gelişen bir MM hastası sunulmaktadır.

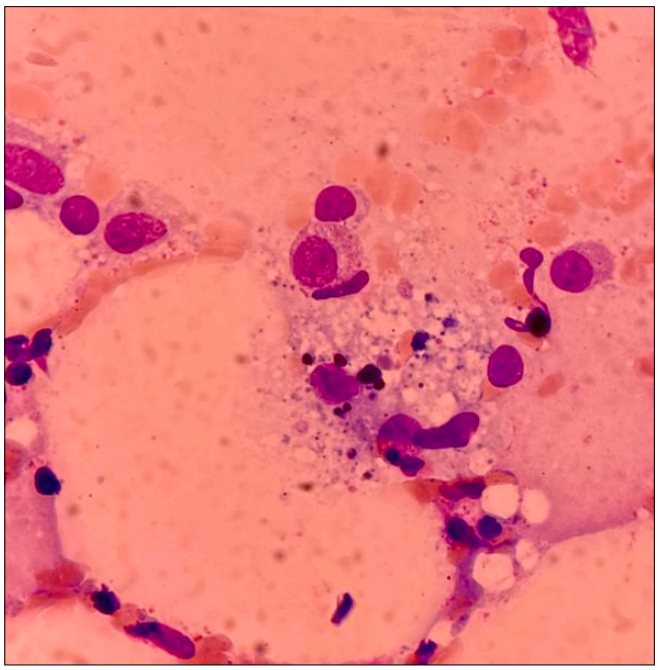
Bulgular: Hastanın ilk basamak tedavisi olarak ruksolitinib ile başarılı bir yanıt elde edilmiştir. Bu vakada HLH'nin kesin nedeni net olmamakla birlikte, olası faktörler arasında hastanın MM hastalığı, lenalidomid tedavisi ve tekrarlayan enfeksiyonlar yer almaktadır.

Sonuç: Bu olgu sunumunda HLH gelişen MM hastalarında ruksolitinibin potansiyeli yüksek bir tedavi seçeneği olduğu gözlemlenmiştir. Bu bağlamda HLH'nin patogenezinin aydınlatılması ve tedavi stratejilerinin optimize edilmesi için daha fazla araştırma gereklidir.

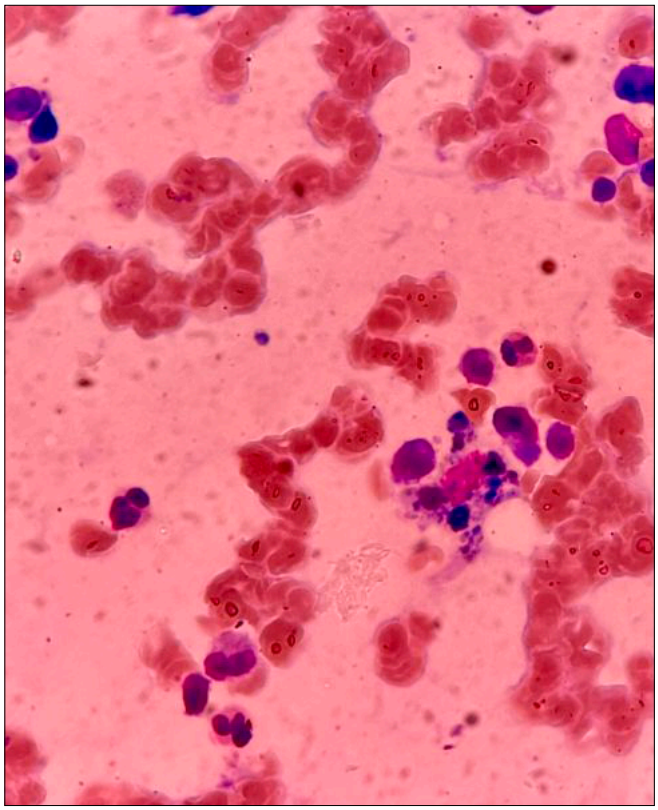
Anahtar kelimeler: Ruksolitinib; Hemofagositik lenfohistiyositoz; Multiple myelom

Kaynaklar

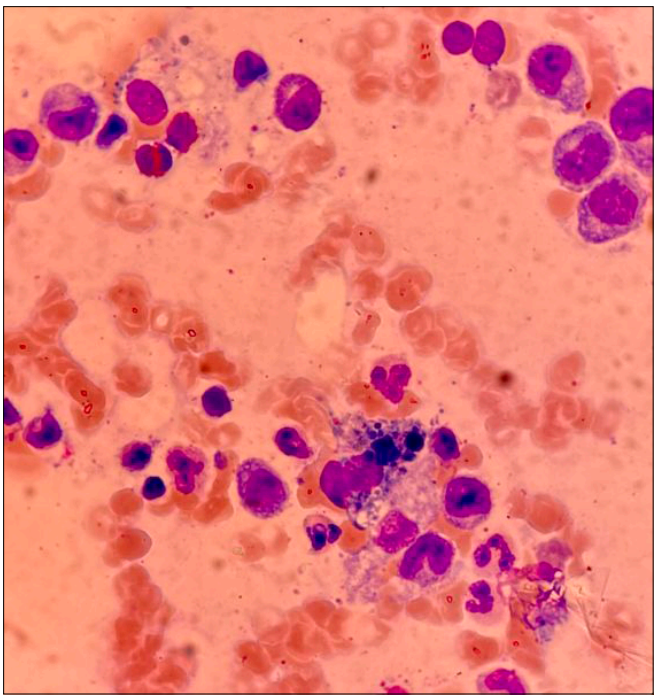
1. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, López-Guillermo A, Khamashta MA, Bosch X. Adult haemophagocytic syndrome. Lancet. 2014;383(9927):1503-1516. (PMID: 24290661)
2. Zhou D, Huang X, Xie M, et al. Ruxolitinib combined with dexamethasone in adult patients with newly diagnosed Hemophagocytic lymphohistiocytosis: A single-center pilot trial. Am J Hematol. 2023;98(5):E106-E109. (PMID: 36789563)
3. Summerlin J, Wells DA, Anderson MK, Halford Z. A Review of Current and Emerging Therapeutic Options for Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. Ann Pharmacother. 2023;57(7):867-879. (PMID: 36349896)



Şekil 1



Şekil 2



Şekil 3

Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-122 **Referans Numarası: 389**

NÜKS HODGKİN LENFOMANIN GÖĞÜS DUVARINA İNVAZYONUNA BAĞLI TEK TARAFLI MEME BÜYÜMESİ

Esen Coşkun[1], Bülent Karakaya[2], Batuhan Erdoğdu[2]

[1]Gülhane Eğitim Ve Araştırma Hastanesi
[2]Gülhane Eğitim Ve Araştırma Hastanesi

Giriş: Hodgkin lenfoma, (HL) lenfomaların %10'unu oluşturur, 20-40 yaş arası genç erişkinlerde en yüksek insidansa sahiptir ve 55 yaşından sonra ikinci bir pik yapar (insidans 2,3/100.000). Klasik HL en sık görülen HL alt tipidir (%90). Meme tutulumu Non-Hodgkin lenfomalarda daha sık görülür; ancak nadiren de olsa HL göğüs duvarı ve memeyi tutabilir. Bu yazıda, nüks HL'nin göğüs duvarına invazyonuna bağlı tek taraflı meme büyümesi olan bir olgu sunulmuştur.

Olgu Sunumu: Yirmi dört yaşında kadın hasta, başlangıçta B semptomları ile başvurdu. Fizik muayenede sol supraklaviküler, her iki axillada ve inguinalde lenfadenopati vardı. Lenf nodu biyopsisinde CD30 ve CD15 için pozitif immünohistokimya ile nodüler sklerozan tip HL görüldü. Hastaya 6 kür ABVD kemoterapisi uygulandıktan sonra tam remisyon sağlandı. Tedavi sonrası 3. yılda nefes darlığı gelişti. Görüntülemede akciğer infiltratları ve plevral efüzyon saptandı. Biyopsi önerildi, ancak reddedildi. Sonraki 2 yıl içinde takipsiz kalan hastanın, kötüleşen dispnesi, takipnesi ve belirgin bir palpe edilebilir kitle olmaksızın sağdan yaklaşık 4 kat daha büyük sol meme büyümesi gelişti.

PET-BT'de nüks ile uyumlu FDG-avid kitleler görüldü. Sol aksiller lenf nodu biyopsisi, CD30 ve CD15 için pozitif immünohistokimya ile nodüler sklerozan tip HL nüksünü doğruladı. Hasta Ann Arbour evre 4 ve IPS skoru 3 olan hastaya 1 kür prednizolon ve bendamustin tedavisi verildi. Sol meme sağ memenin 1,5 katına kadar küçüldü. Hastanın 2. lenf nodu biyopsi patolojisinde HL nüksünün doğrulanması üzerine 1 kur brentuksimab tedavisi verildi. Eylül 2023 kontrol pet-bt'de refrakter hastalık gelmesi üzerine verilen 2 kür BV-İGEV ve 2 kür GEMOX tedavilerine yanıt alınamadı. Tedavi sonrası pet-bt sonucu refrakter hastalık olarak değerlendirildi. 1 kur brentuksimab-benda tedavisi sonrası stabil seyreden hastaya BEAM protokolu ile otolog kök hücre nakli yapıldı. 3. ay kontrol pet'inde rezidü hastalık görülen hastaya brentuksimab idame tedavisi başlandı.

Tartışma: Nüks nodüler sklerozan tip Hodgkin lenfomanın (NS-HL) göğüs duvarı ve meme dokusuna bitişik invazyonuna sekonder tek taraflı meme büyümesi bu alt tipin nadir bir belirtisidir. NS-HL, Hodgkin lenfoma vakalarının %80'ini kadarını oluşturur ve genç yetişkinlerde daha sık görülür.

NS-HL tipik olarak mediastinal lenf düğümleri içinde ortaya çıkar ve çevre yapılara bitişik bir şekilde yayılır. Göğüs duvarına ve memeye doğrudan yayılım literatürde nadiren bildirilmiştir. Önerilen mekanizmalar arasında sternumdan doğrudan erozyonun yanı sıra interkostal lenfatikler yoluyla retrograd yayılım da yer almaktadır.

Olgumuz, NS-HL'nin başlangıçtaki tedavi yanıtına rağmen ekstranodal yayılım eğilimini vurgulamaktadır. Özellikle memede lokalize semptomlar söz konusu olduğunda, atipik nüks paternleri için yüksek derecede klinik şüphe gereklidir. Şüpheli bölgelerden doku örneklemesi, nüksü doğrulamak ve uygun tedaviyi yönlendirmek için esastır.

Ekstranodal bölgelere yayılan ilerlemiş NS-HL hastaları için sonuçlar, nodal baskın hastalığa kıyasla tarihsel olarak kötü olmuştur. Bununla birlikte, brentuksimab-vedotin gibi hedefe yönelik tedavilerin ortaya çıkması, olağandışı yayılım olsa bile, nüks eden NSHL için yeni tedavi seçenekleri ve daha iyi prognoz sunmaktadır.

Özetle; doğrudan göğüs duvarı ve meme invazyonundan kaynaklanan tek taraflı meme büyümesi, nükseden NS-HL'nin nadir görülen bir belirtisini temsil etmektedir. Atipik nüks paternlerine ilişkin farkındalığın artması, bu HL alt tipinin daha erken tanısını ve modern, etkili tedavisini sağlayabilir. Ekstra-nodal tutulum ile nüks eden NS-HL'nin yönetimini optimize etmek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: nodüler sklerozan tip Hodgkin lenfoma (NS-HL), refrakter hastalık.

Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

P-123 Referans Numarası: 391

MULTİPLE MİYELOM - GAUCHER HASTALIĞI BİRLİKTELİĞİ: PİLOT ÇALIŞMA

İzel Özgören[1], Ayşe Hilal Eroğlu Küçükdiler[2], Atakan Turgutkaya[2], Ali Zahit Bolaman[2], İrfan Yavaşoğlu[2]

[1]Aydın Adnan Menderes Üniversitesi İç Hastalıkları Kliniği
[2]Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Hematoloji Kliniği

Giriş - Amaç: Gaucher hastalığı (GH) beta glukoserobrozidaz genindeki mutasyon sonucunda gelişen, otozomal resesif kalıtım gösteren, lipit depo hastalığıdır.

Mutasyon sonucu enzim aktivitesindeki azalma retiküloendotelyal sistemde makrofajlarda glukoserobrozid birikimine neden olur.

Gaucher hastalığı görülen hastaların, doku makrofajlarında glukoserebrozid depolanmasıyla ilişkili lenfoproliferasyon nedeniyle hematolojik ve onkolojik maligniteler açısından artmış risk altında olduğu iddia edilmektedir [1].

GH, monoklonal ve poliklonal gammopatilerle ilişkili olabilir.

Multiple Miyelom (MM), M proteinleri adı verilen anormal antikor monoklonal proteinler üreten malign plazma hücrelerinin çoğalmasıyla karakterize bir neoplazmdır.

Kemik iliğindeki veya diğer dokulardaki histiyositlerde olduğu gibi çeşitli hücrelerin lizozomlarında M proteinlerinin birikmesi, plazma hücresi diskrazisi ve kristal depolama histiyositozu adı verilen diğer lenfoproliferatif bozuklukların gelişimine yol açabilir. Bu durumun ayırıcı tanısı, hematolojik nedenlerin dışlanmasının yanı sıra, lizozomal depolama bozukluklarını da içermelidir, çünkü bu histiyositler Gaucher hücrelerini taklit edebilir.

Bu çalışmada sık görülen bir hematolojik malignite olan MM tanılı hastalarda GH'nin görülme sıklığını araştırmayı amaçladık.

Material-Metot: Çalışmaya Ocak - Ağustos 2024 tarihleri arasında Adnan Menderes Üniversite Hastanesi erişkin hematoloji kliniğine başvuran MM tanılı 63 hasta dahil edildi.

MM tanısı doğrulanmış 63 hastadan kuru kan örneği alınarak beta glukozidaz enzim aktivesi çalışıldı.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 63 hastadan 25 hastanın beta glukozidaz enzim aktivitesi referans aralığında sonuçlanırken 1 hastanın beta glukozidaz enzim aktivitesi düşük saptandı.

Beta glukozidaz enzim aktivitesi düşük saptanan hastanın GH'yi düşündürecek klinik ve kemik iliği bulgusu yoktu.

Beta glukozidaz enzim aktivitesi düşük saptanan hastanın genetik analiz sonucu ve tetkik edilen 37 MM tanılı hastada beta glukozidaz enzim aktivite sonucu henüz raporlanmadı.

Tartışma: Rosenbloom ve arkadaşları tarafından 2022 yılında Uluslararası Kooperatif Gaucher Grubu kayıt defterinden alınan verilerle yapılan çalışmada, Gaucher Hastalığı tip 1 (GH1) ile hematolojik malignitelerin beraber görülme sıklığı araştırılmıştır.

5035 GH1 tanılı hastanın altmış dokuzunda en az bir hematolojik malignite saptanmıştır.

Non Hodgkin Lenfoma (NHL) ve MM en sık görülen hematolojik malignitelerdir.

GH1 tanılı hastalarda MM görülme riski yaklaşık dokuz kat daha yüksek saptanmıştır [3].

Bu çalışmamızda 63 MM tanılı hasta değerlendirilmiş olup sonucu çıkan 25 hastanın yalnızca 1'inde enzim düzeyi düşük saptanmıştır.

Bu hastanın da henüz tanısı netleşmemiştir.

GH hastalarının hematolojik maligniteler açısından düzenli olarak izlenmesi yaygın olarak önerilmektedir.

Kesin tanı için olası ilişkilerin farkında olmak, uygun immünohistokimya ve klinik sonuçlara göre uygun ek testler yapmak esastır.

GH'nin yetersiz tanısına, geç tanınması sorununa ve MM ile beraber görülme sıklığına dikkat çekmek istediğimiz bu çalışmamızda hasta sayıları arttırıldığında dikkat çekmek istediğimiz durumlar hakkında daha çok bilgi edinmiş olacağız.

Sonuç olarak klinik şüphe durumunda MM tanılı hastalarda gaucher hastalığının beraberliği akılda tutulmalıdır.

Anahtar kelimeler: Gaucher Hastalığı, Multiple Miyelom, Glukoserobrozidaz

Kaynaklar

1. Ayto R, Hughes DA. Gaucher disease and myeloma. Crit Rev Oncog. 2013;18(3):247-68. doi: 10.1615/critrevoncog.2013006061. PMID: 23510067.
2. Monge J, Chadburn A, Gergis U. Synchronous multiple myeloma and Gaucher disease. Hematol Oncol Stem Cell Ther. 2020 Mar;13(1):42-45. doi: 10.1016/j.hemonc.2019.07.001. Epub 2019 Oct 9. PMID: 31622574.
3. Rosenbloom BE, Cappellini MD, Weinreb NJ, Dragosky M, Revel-Vilk S, Batista JL, Sekulic D, Mistry PK. Cancer risk and gammopathies in 2123 adults with Gaucher disease type 1 in the International Gaucher Group Gaucher Registry. Am J Hematol. 2022 Oct;97(10):1337-1347. doi: 10.1002/ajh.26675. Epub 2022 Aug 24. PMID: 36054609; PMCID: PMC9541044.

Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-124 Referans Numarası: 394

TİROİD BİYOPSİSİ İLE TANI ALAN DBBHL' YA TRANSFORME EKSTRANODAL MARJİNAL ZON LENFOMA

Narmın Naghızada[1], Özlem Candan[1], Asu Fergün Yılmaz[1]

[1]Marmara Üniversitesi
[2]Marmara Üniversitesi

Giriş: Marjinal zon lenfoma, B hücreli lenfomaların nadir görülen bir alt tipidir. İndolan bir lenfoma olmasına rağmen seyri sırasında Diffüz Büyük B hücreli lenfoma (DBBHL) gibi daha agresif lenfomalara transforme olabilir. 10 yıllık transformasyon riski yaklaşık olarak %5 civarındadır. Transformasyon özellikle ilk 5 yılda gözlenirken tanıdan itibaren 10 yıl sonra daha nadir olarak karşımıza çıkar. En sık ekstranodal tutulumu olan lenfomalarda transformayon izlenir ancak tiroid dokusundan tanı alan DBBHL transformasyonu oldukça nadir bir durumdur. Olgumuzda, çekumdan tanı almış ve 7 yıl sonra tiroid dokusunda DBBHL'ya transforma olan ektranodal marjinal zon lenfoma sunulmuştur.

Olgu: 75 yaş kadın hasta üç aydır boyunda tiroid lojunda gelişen kitle ile merkezimize başvurdu. Bilinen Hashimato hipotiroidisi ve remisyonda ektranodal marjinal zon lenfoma tanıları mevcuttu. 7 yıl önce ileus tablosu ile başvurusu olan hastaya cerrahi ile rezeksiyon uygulanmış ve tanı ektranodal marjinal zon lenfoma ile uyumlu olarak gelmiş. Lenfoma açısından tedavi almayan hastanın takiplerine devam etmediği öğrenildi. Tiroid lojunda 5x5 cm 'lik kitle nedeni ile Kulak Burun Boğaz Bölümünde anaplastik tiroid kanseri ön tanısı ile tetkik edilen hasta takiplerinde

hiperkalsemi (13.05 mg/dL) ve akut böbrek yetmezliği gelişmesi üzerine Dahiliye Bölümü tarafından devralındı. Yapılan fizik muayenesinde tiroid lojunda immobil sert kıvamlı, cilt üzerinde hiperemik renk değişikliğinin eşlik ettiği 5x5 cm kitle ele geldi. Hastanın yapılan sistemik müayenesinde ek bir patoloji izlenmedi. Hastada ön planda primer tiroid kanseri ve malign hiperkalsemi düşünülerek hiperkalsemi tedavisi uygulandı ve yapılan medikal tedavi ile hiperkalsemi ve böbrek yetmezliği bulguları geriledi. Daha önce bilinen marjinal zon lenfoma tanısı da dikkate alındığında kitleye eksiyonel biyopsi yapıldı. Biyopsi sonucu DBBHL ile uyumlu olarak saptanan hastanın çekilen PET/BT'sinde tiroid bezinde (SUVmax=42.86) ve S2 vertebra seviyesindeki ince bağırsak anslarında (SUVmax=40.69) hipermetabolik kitlesel lezyon saptandı. Hastaya marjinal zon lenfomadan transforme DBBHL tanısı ile R-CHOP tedavisi başlandı. Birinci kür tedavisi sonrası fizik müayene ile tiroid kitlesi 3x3 cm'ye geriledi ve hasta tedavisinin devamı amacıyla poliklinikten takip edilmek üzere taburcu edildi. 3 kür R-CHOP kemoterapi sonrası PET/BT çekilerek tedavi yanıtının değerlendirilmesi planlandı.

Tartışma: Tiroid kaynaklı hızla büyüyen sert, hareketsiz, ağrısız lezyonlarda tiroid anaplastik kanser, Riedel tiroiditi ön planda akla gelmektedir. Ancak özellikle hikayesinde lenfoma tanısı olan hastalarda çok daha nadir de olsa lenfomanın tiroid tutulumu da akılda tutulmalı ve bu hastalarda tanının gecikmemesi ve lenfoma tanısının atlanmaması için ince iğne aspirasyon biyopsi yerine eksiyonel biyopsi ön planda yapılmalıdır.

Anahtar kelimeler: Tiroid lenfoma, Transforme lenfoma

Erişkin Akut Lösemiler

P-125 Referans Numarası: 395

GRANÜLOSİT SÜSPANSİYONU: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Seda Yılmaz[1], Abdulkadir Baştürk[1], Salih Cırık[1]

[1]Konya Şehir Hastanesi, Erişkin Hematoloji Kliniği, Konya, Türkiye

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

Yöntem: Bu çalışmaya 9/2023-8/2024 yılları arasında Konya Şehir Hastanesi Hematoloji Kliniğinde takip edilen, 3'ü kadın, 1'i erkek olmak üzere 4 olgu dahil edilmiştir. Hastaların 3'ü AML, 1' i ALL tanılıydı. AML tanısı olan 1 hastanın tanısı henüz konulmuştu, 2. hastamıza 1. HIDAC konsolidasyon kemoterapisinin 19. gününde, 3. hasta 2. HIDAC konsolidasyon kemoterapisinin 29. Gününde, 4. hastamıza ise refrakter ALL tanısı ile CALGB 10403 protokolünün 31.gününde granülosit süspansiyonu verildi. Medyan yaş 32.7 (min 27- max 43 yaş) yıl idi. 24 saat ara ile toplam 11 ünite granülosit süspansiyonu verildi. Hastalarda tanımlanan enfeksiyonlar; covid-19 enfeksiyonunun eşlik ettiği pnömoni, mukormikozis, enterokolit ve rektal abseydi. Hastaların kan ve idrar kültür üremesi olmayıp, mukormikozis olan 1 hasta mekanik ventilasyon ve inotrop desteği almaktaydı. Granülosit süspansiyonu verildiği gün hasta lökosit değerleri 3 hastanın <500/mm^3 olup, tanısı yeni konulan AML hastanın 82.200/mm^3; median hemoglobin 8.5 (min 7.6- max 10.8) gr/dL; trombosit 26.500 (min 13.000-max 52.000)/ mm^3 idi. 1. Gün ürün lökosit median değeri 130.100 (min 60.900-156.900)/ mm^3, 2. Gün 117.00 (min 88.400-max 145.600)/ mm^3, 3.gün 115.19/ mm^3, 4.gün 104.370/ mm^3, 5.gün 101.620/ mm^3, 6.gün 125.870/ mm^3, 7. Gün 138.690/ mm^3 idi. Sonuç olarak 3 hastamız yaşarken, 1 hastamız vefat etti.

Tartışma: Hastalarımızın ölüm oranı %25 saptanmış olmasına rağmen, ciddi mortalite riski olan bu hasta grubunda hayatı tehdit eden enfeksiyonlar %75'inde kontrol altına alınabilmiştir. 4 hasta da yoğun bakım ihtiyacı olup, 1'inde mekanik ventilasyon ve inotropik destek ihtiyacı olan dahil 3 hasta şifa ile taburcu edilebilmiştir. 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 süspansiyonu, mortalite, sepsis

Kaynaklar

1. Cohen, T., Simmons, S. C., Pham, H. P., & Staley, E. M. (2021). Granulocyte transfusion: Clinical updates and a practical approach to transfusion. Clinics in Laboratory Medicine, 41(4), 647-657.
2. Logan, C., Koura, D., & Taplitz, R. (2020). Updates in infection risk and management in acute leukemia. Hematology 2014, the American Society of Hematology Education Program Book, 2020(1), 135-139.
3. Cugno, C., Deola, S., Filippini, P., Stroncek, D. F., & Rutella, S. (2015). Granulocyte transfusions in children and adults with hematological malignancies: benefits and controversies. Journal of Translational Medicine, 13, 1-17.

Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

P-126 Referans Numarası: 399

KARDİYAK AMİLOİDOZDA ANİ ÖLÜMDE INTRAKARDİYAK DEFİBRİLATÖR ETKİSİ: OLGU SUNUMU

Kıvanç Koruk[1], Simge Erdem[1], Sevgi Beşışık Kalayoğlu[1], Ekrem Bilal Karaayaz[3], Alparslan Çakmak[2]

[1]İstanbul Tıp Fakültesi,hematoloji Bilimdalı
[2]İstanbul Tıp Fakültesi,iç Hastalık Anabilimdalı
[3]İstanbul Tıp Fakültesi,kardiyoloji Bilimdalı

AL amiloidozda kardiyak tutulum hastalığın akıbetini etkilemekte ve tutulum derecesi ilişkili genellikle kalp yetmezliğiyle sağ kalım 6 ay kadar kısa sürelere inebilmektedir. Öte yandan ani ölüm (AÖ) kardiyak amiloidozda hastaneye ilk başvuru nedeni olabilmekte ve tedavilerde elde edilen ilerlemelere rağmen tanının ilk 90 gününde %25 – 30 gibi sıklıkta AÖ rastlanmaktadır. AÖ, amiloid infiltrasyonu ilişkili bradiaritmi ve ileti sistemi kusurları, nabza iletilmeyen elektriksel aktiviteyi izleyerek gelişen ventriküler aritmi, tromboembolik komplikasyon veya otonom disfonksiyon ile gelişmektedir. O nedenle özellikle ritim kontrolü amaçlı müdahalelerle elde edilen deneyimler oldukça değer taşımaktadır. Ölümcül aritmi habercisi biyobelirteç tanımlama ve kardiyak cihaz faydalanımı öte yandan tromboembolik risk ve kanama riski belirlemesi kardiyak amiloidozda hala net değildir.

Burada AL amiloidoz olgusunda ritim kontrol müdahalesi amaçlı intrakardiyak defibrilatör (ICD) yerleştirilmek zorunda kalınan olgu ilişkili deneyimimizi paylaşmak istedik.

Olgu: Göğüs duvarı ağrısı ve nefes darlığı ile başvuran 64 yaşındaki kadın hastaya önce pnömoni tedavisi uygulanmış. Özgeçmişinde tedavi ile kontrol altında hipertansiyonu olan hastada ağrının geçmemesi kardiyak patoloji ön tanısı ile değerlendirilmiş ve anjiyografi yapılmış. Kritik olmayan koroner arter darlığı saptanmış ve medikal tedavi düzenlenmiş. Ancak tedavi altında göğüs duvarı ağrısı sürmüş. EKO ile inceleme ilerletilmiş. Her iki atrium geniş, sol ventrikül hipertrofisi, global hipokinezi, aort kapağında hafif, mitral ve triküspit kapakta orta derecede yetersizlik, restriktif diastolik disfonksiyon ile kardiyak amiloidoz düşünülerek merkezimize yönlendirilmiş.

Hasta yorgun görünümlü ve soluktu. Kardiyak MRG'de sol atrial apendikste, VCI sağ atriuma girişinde ve sağ atrial apendikste trombusle uyumlu dolum defektleri, sol ventrikül tüm segmentlerde, sağ ventrikül serbest duvarda ve atrium duvarlarında geç kontrastlanma kardiyak amiloidoz ile uyumlu değerlendirildi. ^{99m}Tc-pirofosfat sintigrafisinde tutulum saptanmadı. Serum protein ve immunfikzasyon elektroforezinde (IFE) paraprotein saptanmadı. Ancak idrar IFE'de lambda tipi paraproteinemi belirlendi. Anlamlı proteinürisi yoktu. Serum Serbest kappa/lambda oranı lambda yönünde bozulmuştu (0,09). Kan sayımı normal sınırlar içerisinde kan biyokimyasında hafif LDH yükselişi (284 U/L) kardiyak biyobelirteçlerde belirgin artış (PRO-BNP:7501 pg/ml, TROP:10g/ml) dikkat çekici idi. Kemik iliği incelemesinde plazma hücre oranı %30 ve monotipik artış belirlendi. PET-BT ile taramada FDG tutulumu saptanmadı. Litik kemik lezyonu yoktu. Cilt altı yağ dokusu aspirasyonunda Kongo ile pozitif boyanma gösterilen hastaya AL amiloidoz tanısı konuldu. Sistem taramasında başka organ tutulum bulgusu olmayan hastaya daratumumab, bortezomib, sisklofosfamid ve dekzametazon (dara-VCd) içerikli tedavi uygulanması kararlaştırıldı. Tedavi öncesi Holter ritim izleminde temel ritmin atriyal fibrilasyon olduğu görüldü ve antikoagülan tedavisi apiksaban başlanmıştır. Hız azaltıcı olarakta metoprolol tedavisi eklendi.

Dara-Vcd tedavisinin 1. siklüs 15. gününde ani bilinç kaybı gelişen hastada nabız ve kan basıncı ölçülemedi. Resüssitayona yanıt alınan hastada sinüs

ritmi belirlendi. Rtim hızı ise 70 olarak görüldü. Tromboembolik komplikasyon şüphesi ile yapılan görüntülemelerde hernagi bir komplikasyon görülmedi.Kraniyal MRI normal olarak görüldü.Elektrofizyolojik test ile dal blokları ve bradiaritmi, belirlendi. ICD yerleştirilmesi uygun görüldü. Hasta bu tedavi altında 3. siklüs, yanıt durumu ile izlenmektedir.

Yorum ve tartışma: Kardiyak amiloidoz tanınması farkındalık çalışmaları ile giderek yaygınlaşmaktadır. Ancak kardiyak cihaz kullanımı ile faydalanım deneyimi az ve uyumlu değildir. Yeni tedaviler ile hayatı tehdit edici aritmi ve atriyal fibrilasyon ilişkili inme riskinin ne kadar etkilediğinin belirlenmesine ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Amiloidoz,İntrakardiyak Defibrilatör,Kardiyak amiloidoz,

Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi

P-127 Referans Numarası: 401

BAŞARIYLA TEDAVİ EDİLEN PEDİATRİK AKKİZ TROMBOTİK TROMBOSİTOPENİK PURPURA HASTAMIZ: VAKA SUNUMU

Neslihan Çalışkan[1], Aslı Turgutoğlu Yılmaz[1], Berkin Berk Akbeyaz[1], Yılmaz Ay[1]

[1]Kartal Dr Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi Çocuk Hematoloji Ve Onkoloji Kliniği

Giriş: Trombotik trombositopenik purpura (TTP) hayatı tehdit eden, nadir görülen (yaklaşık milyonda 2-6), acil tanı ve tedavi yapılmadığında mortalitesi yüksek olan trombotik mikroanjiopati grubunda bir hastalıktır. Daha çok erişkin yaş hastalığı olup erişkinlerde çocuklara göre dokuz kat fazla görülür.

Burada çocukluk çağında akkiz TTP tanısı koyup tedavisini başarıyla tamamladığımız nadir vakamızı sunmak istedik.

Vaka sunumu: 16 yaşında kız hasta bir aydır olan halsizlik ve bacaklarda yeni gelişen çürükler nedeniyle çocuk acil polikliniğine başvurdu. Hastada makrositer anemi ve trombositopeni saptandı (Hb: 7.4 g/dL, MCV: 93.5 fL, RDW: %21.7, Plt: 37x10^3/µL, BK: 4.81x10^3/µL). Periferik yaymada şistositler görüldü; atipik hücre yoktu. Karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri normal aralıktaydı. Retikülosit %11, LDH: 608, haptoglobulin <0.1 (Normal: 30-200), Vitamin B12 ve folik asit normal, viral marker negatif, ANA ve anti-ds DNA negatif saptandı. Kemik iliği aspirasyonu değerlendirilmesinde malignite saptanmadı. ADAMTS 13 antijen 0.10 IU/mL, aktivite %0.34 (0.00 IU/mL), inhibitör 70.82 U/mL saptanınca akkiz TTP tanısı kondu. İdiyopatik TTP tanısı ile plazmaferez başlandı. Altı seans plazmaferez ve mega doz steroid tedavisi ve takiben metilprednizolon 1mg/kg/gün tedavisi ile tam remisyon elde edildi. İki hafta sonra kan değerlerinde tekrar anemi trombositopeni gelişen hasta (Hb: 9.7 g/dL, plt: 37x10^3/µL, LDH: 352) ADAMTS 13 antijen 0.23 IU/mL, aktivite %0.84 (0.00 IU/mL), inhibitör 24.37 U/mL tespit edilince relaps kabul edildi. Dört doz rituksimab (375 mg/m2/hafta) ve metilprednizolon tedavisi (1mg/kg) ile hasta kür oldu. Steroid tedavisi 1,5 ayda azaltılıp kesildi. Tanıdan sekiz ay sonra hasta hastalıksız izlenmektedir.

Tartışma: TTP hayatı tehdit eden, acil tedavi gerektiren bir hastalıktır. Burada hızlıca tanı almış ve tedavisi başlanmış adölesan TTP vakası anlatılmıştır. Adölesanlarda akkiz TTP hastalarının (n=99) incelendiği güncel bir çalışmada hastane içi ölüm oranı %6, TTP nüks oranı %20 olarak bulunmuştur. Kanama komplikasyonları %29, trombotik komplikasyonlar %15 oranında görülmüştür. Bizim hastamız komplikasyonsuz olarak tedavi edilmiştir.

Anahtar kelimeler: trombotik trombositopenik Purpura, Çocuk, adölesan

Kaynaklar

1. Thrombotic thrombocytopenic purpura. Joly BS, Coppo, Veyradier A. Blood. 2017 May 25;129(21):2836-2846. doi: 10.1182/blood-2016-10-709857.
2. Pediatric thrombotic thrombocytopenic purpura. Joly BS, Coppo P, Veyradier A. Eur J Haematol. 2018 Oct;101(4):425-434.
3. Trombotik Trombositopenik Tanı ve Tedavi Kılavuzu, Türk Hematoloji Derneği, 2021
4. Cohen CT, Zobeck M, Kim TO, Sartain SE, Raffini L, Srivaths L. Adolescent acquired thrombotic thrombocytopenic purpura: An analysis of the Pediatric Health Information System database. Thromb Res. 2023 Feb;222:63-67.

Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar

P-128 Referans Numarası: 405

EVANS SENDROMU İLE PREZENTE OLAN FOLİKÜLER T HELPER HÜCRELİ LENFOMA

Parvana Hasanova[1], Özlem Candan[2], Tayfur Toptaş[3]

[1]Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim Ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı
[2]Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Anabilim Dalı
[3]Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Anabilim Dalı

Giriş: Evans sendromu, otoimmun hemolitik anemi, immun trombositopeni ilişkili otoimmun bir durumdur. Primer veya SLE, Sjogren gibi otommun hastalıklara ;non-hodgkin lenfoma, KLL gibi hematolojik malignitelere; HIV,HCV gibi viral enfeksiyonlara sekonder olarak görülebilir.

Olgu: 57 yaşında erkek hasta, acil servise ekimoz nedenli başvurusunda trombositopeni ve normositer anemi ile presente oldu. Hemotekozya nedenli gastroentereloji takibinde olduğu öğrenildi. Laboratuar bulgularında; wbc 3600/microL neu 2200/microL hgb 10.2 g/dL mcv 81 fl plt 2.000 /microL, total bilirubin 1.63 mg/dl,indirekt bilirubin 1.44 mg/dl ldh 502, kreatin 0.85 mg/dl, direkt coombs pozitif olarak sonuçlandı. Periferik yaymasında her sadece 0-1 platelet, normokrom normositer eritrositler izlendi. Hastaya otoimmun hemolitik anemi ve immun trombositopeni düşünlerek prednol 0.5mg/kg başladı. Trombosit yanıtı olmayan hastaya 1 gr/kg IVIG eklendi. Transferin saturasyonu %13, ferritin 180 microg/L, b12 88, folat 6.3 olarak sonulandı. B12 ve demir replasmanı yapıldı. Parvovirus, HIV, HBV, HCV, EBV serolojisi negatif olarak sonuçlandı. 2 gün IVIG ve prednol tedavisi sonrası plt 17.000 micro/L olan hastaya kemik iliği biyopsisi yapıldı ve 50 mg eltrombopag başlandı. Takiplerinde trombosit sayısı 149.000 micro/L'ye kadar yükseldi. Kemik iliği aspirasyonunda lenfositer seride artış olup lenfoproliferatif hastalık lehine olarak sonuçlandı. Pet Ct'de sağ juguler, sağ servikal 2A, sağ submandibuler alanda hafif –orta; mezenterik, bilateral inguinal, paraaortik lenf nodlarında hafif düzeyde tutulum saptandı.

Hastanın ileri sorgulamasında 3 ayda 12 kilo kaybı olduğu ateş ve gece terlemesinin eşlik etmediği öğrenildi. Sağ servikal zincirde usg'de 33x18mm Lenfadenopati saptanan hastaya lenf nodu eksizyonu yapıldı. CD3 +, CD4+, PD-1 +, CXCL-13 + periferik T foliküler helper hücreli lenfoma olarak değerlendirildi. Hastaya CHOEP protokolü planlandı.

Sonuç: Evans sendromunda birinci basamak tedaviyi steroid ve IVIG, ikinci basamak tedaviyi rituksimab, trombosit reseptör agonistleri, eritropoetin oluşturur. Refrakter vakalarda splenektomi, siklosporin, azatioprin, mikofenalat mofetil, alemtuzumab gibi immunsupresifler verilebilir. Evans sendromu tanısı konulduktan sonra altta yatan hastalıkların özellikle ilişkili hematolojik hastalığın araştırılması önemlidir. Bu gibi sekonder vakalarda uzun dönem prognozu lenfoproliferatif hastalığın tedavisi belirler.

Anahtar kelimeler: Anahtar kelimeler: evans sedromu, otoimmun hemolitik anemi, immun trombositopeni

Kaynaklar

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519015/

https://www.thelancet.com/journals/lanhae/article/PIIS2352-3026(24)00144-3/abstract Cecil internal medicine 59th edition

Erişkin Akut Lösemiler

P-129 Referans Numarası: 407

FLT3-ITD POZİTİF AML HASTASINDA BİRLEŞİK TEDAVİ: QUİZARTİNİB, VENETOKLAKS VE DESİTABİN

Beyzanur Durak[1], Lidya Aden Çağlar[1], Burcu Aslandere Darıcı[1], Melis Ayça Burniku Berber[1], Zeynep Ceylan[1], Şenay Açıkel[1], Taner Tan[2], Sinem Civriz Bozdağ[2], Farabi Cengizhan Fettahoğlu[3], Yasemin Çınar[3], Figen Atalay[4], Elif Birtaş Ateşoğlu[4]

[1]Yeditepe Üniversitesi Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı
[2]Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kanbilim Dalı
[3]Yeditepe Üniversitesi Hastanesi, Koşuyolu İhtisas Hastanesi
[4]Yeditepe Üniversitesi Hastanesi, Kanbilim Dalı

Amaç: FLT3-ITD değişinimi taşıyan ve yoğun sağlama kemoterapisi uygulanamayan akut miyeloid lösemi (AML) hastaları, genellikle olumsuz klinik sonuçlarla karşılaşmaktadır (1). Bu hastalar için standart tedavi protokolü olan azasitidin ve venetoklaks kombinasyonu ile ortanca genel

sağkalım süresi 9.9 aydır (1). Öte yandan, nüks/dirençli (R/R) veya yeni tanı almış FLT3-ITD değişinimi taşıyan AML hastalarında Quizartinib (Quiz), Venetoklaks (VEN) ve Desitabin (DAC) birleşik tedavinin klinik etkileri önemli bir araştırma konusudur (2). Bu poster ile bu hasta grubundaki hastamızın Quizartinib (Quiz), Venetoklaks (VEN) ve Desitabin (DAC) birleşik tedavi uygulama deneyimimizi paylaşmak hedeflenmiştir.

Olgu: 38 yaşında Temmuz 2023'te AML NMP1+ FLT3 negatif, normal karyotip tanısı alan kadın hastaya 3+7 protokolü (idarubucin+cytarabin) ve ardından 3 kür HDARAC (Temmuz 2023-Kasım 2023) arasında verildi. Hasta uygulanan bu tedavi sonrası nüks etmesi üzerine, yeniden yapılan değerlendirmede sitogenetik olarak karmaşık karyotip çıkması üzerine FLAG-IDA protokolü uygulandı. Tekrar alınan kemik iliği kontrolünde moleküler olarak FLT3 ITD değişinimi pozitif olduğu saptandı.

FLT3 ITD değişinimi pozitifliği saptanmasının ardından hastaya venetoclax+azacytidine + gilteritinib birleşik tedavisi başlandı. Bu tedavi ile yapılan yanıt değerlendirmesinde aplazik kemik iliği saptanması üzerine hastaya tekli gilteritinib tedavisi uygulandı. Tekli gilteritinib tedavisinin 15. gününde yapılan kemik iliği değerlendirmesinde, %70 blastik tutulum olduğu saptandı. Hasta dirençli FLT3 değişinim+AML olarak kabul edildi. Hastaya Venetoclaks+Decitabin+ Quizartinib tedavi protokolü başlanmasına karar verildi. Bu tedavi başlangıcından itibaren hasta derin nötropenik-trombositopenik ve anemisi mevcuttu. Tedavi süresince günlük kan ürünü transfüzyonu gerekiyordu. Hastanın yapılan EKG takipleri sırasında QT uzaması görülmedi. En önemli gördüğümüz (CTC 3) yan etki eklem ve kas ağrıları oldu. Bu yan etki sebebiyle hastaya düzenli kas gevşetici, magnezyum replasman tedavisi uygulandı. Takipleri sırasında hiçbir zaman nötropeniden çıkmayan hastanın tedavinin 15. günüde kemik iliğindeki blast sayısı <%5 olması üzerine venetoclax tedavisi kesilerek quizartinib tedavisine devam edildi. Tedavinin 28. gününde yapılan hastalık durum değerlendirmesinde kemik iliğinde blast sayısı>%20 ve aynı zamanda plevral sıvıda lösemik hücre infiltrasyonu saptandı. 5. basamak olarak, clofarabin-cytrabine tedavisi uygulandı ve sonrasında hasta ateşli nötropeniye girerek öldü.

Tartışma: FLT3 değişinimi varlığı ile birlikte karmaşık karyotip özelliklerine sahip AML ELN (Avrupa Lösemi Ağı) ölçütlerine göre kötü akıbet beklentisi olarak kabul edilmektedir. Hastamızın hastalığının tanısı sırasında hem FLT3 değişinimi negatifti hem de normal karyotip özelliğinde idi. Ancak erken nüks sırasında başlangıçtaki sitogenetik yapıdan tamamen farklı bir genetik yapı karşımıza çıkmıştı. Bu nedenle hızlıca hasta FLT3 engelleyici olarak gilteritinib içeren birleşik tedavisi uyguladık; ancak tedaviye dirençli olması üzerine hastaya, son kuşak FLT3 engelleyicisi olan quizartinib tedavisi decitabin ve venetoclax ile birleşik verildi. Bu tedavi sırasında literatürde görülen yan etkilerden en fazla bizim dikkatimizi çeken yan etki eklem ve kas ağrıları oldu. Yapılmış olan çalışmada daha önce gilteritinib tedavisi almış olan nüks dirençli hastalarda üçlü tedavi kombinasyonuna tam yanıt oranı %65, tüm sağ kalım süresi 6.9 ay, 1 yıllık sağ kalım oranı da %21 olarak saptanmıştır (1). Bizim hastamız üçlü birleşik tedaviye yanıt vermemiştir ve bu tedavi sonrası tüm yaşam süresi 2 aydır.

Anahtar kelimeler: AML, FLT3-ITD Pozitif AML, FLT3, Quizartinib

Kaynaklar

1) Konopleva M, Thirman MJ, Pratz KW, Garcia JS, Recher C, Pullarkat V, Kantarjian HM, DiNardo CD, Dail M, Duan Y, Chyla B, Potluri J, Miller CL, Wei AH. Impact of FLT3 Mutation on Outcomes after Venetoclax and Azacitidine for Patients with Treatment-Naïve Acute Myeloid Leukemia. Clin Cancer Res. 2022 Jul 1;28(13):2744-2752. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-21-3405. PMID: 35063965; PMCID: PMC9365380.

2) Musa Yilmaz, Muharrem Muftuoglu, Courtney D. DiNardo, Tapan M. Kadia, Marina Y. Konopleva, Gautam Borthakur, Naveen Pemmaraju, Nicholas J. Short, Yesid Alvarado Valero, Abhishek Maiti, Lucia Masarova, Guillermo Montalban-Bravo, Carissa Jurisprudencia, Allison Pike, Sanam Loghavi, Keyur P. Patel, Guilin Tang, Jairo Matthews, Steven M. Kornblau, Elias Jabbour, Guillermo Garcia-Manero, Farhad Ravandi, Michael Andreeff, Naval Daver; Phase I/II Study of Quizartinib, Venetoclax, and Decitabine Triple Combination in FLT3-ITD Mutated AML. Blood2023; 142 (Supplement 1): 158. doi: https://doi.org/10.1182/blood-2023-186699

■ Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları

P-130 Referans Numarası: 410

OTOİMMUNİTEYİ TETİKLEYİCİ BİR FAKTÖR OLARAK GEBELİK: ITP VE OIHA'NIN ARDIŞIK GEBELİKLERDE GELİŞİMİ ÜZERİNE BİR OLGU SUNUMU

Beyzanur Durak[1], Zeynep İpek Gezer[2], Lidya Aden Çağlar[1], Burcu Aslandere Darıcı[1], Melis Ayça Burniku Berber[1], Zeynep Ceylan[1], Şenay Açıkel[1], Farabi Cengizhan Fettahoğlu[3], Yasemin Çınar[3], Elif Birtaş Ateşoğlu[4], Figen Atalay[4]

[1]Yeditepe Üniversitesi Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı
[2]Şişli Hamidiye Etfal Eğitim Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı
[3]Yeditepe Üniversitesi Hastanesi, Koşuyolu İhtisas Hastanesi
[4]Yeditepe Üniversitesi Hastanesi, Hematoloji Bilim Dalı

Amaç: Otoimmün hemolitik anemi (OIHA), eritrosit yüzey antijenlerine karşı otoantikorların üretimi sonucu ortaya çıkan bir hematolojik hastalıktır. OIHA, hem sıcak hem de soğuk aglütinasyon türlerinde görülebilir ve immünoglobulinlerle (IgG, IgM) ilişkilidir. Klinikte, hafif anemiden şiddetli hemolitik krizlere kadar geniş bir spektrumda belirti verebilir (1). Gebelik, otoimmün hastalıkların tetikleyici bir faktörü olarak kabul edilebilir. Literatüre bakıldığında hamileliklerin % 6'sında ve postpartum dönemde % 2'sinde OIHA görüldüğü ve de medyan tedavi sürecinin 17 hafta olduğu yer almaktadır (2,3). Ayrıca, 2. Gebelikte OIHA replaps oranı %40 olduğu görülmüştür (3). Bu bağlamda, postpartum dönemde OIHA gelişiminin incelenmesi ve gebelik ile OIHA arasındaki olası ilişki üzerine mevcut literatürün gözden geçirilip, olgu sunumumuzla desteklenmesi amaçlanmıştır.

Yöntemler: 41 yaşında, beş hafta önce doğum yapmış olan kadın hasta, sarılık, yorgunluk, ateş ve abdominal ağrı şikayetleriyle başvurmuştur. Başlangıçta yapılan laboratuvar testlerinde hemoglobin seviyesinin 5.7 g/dL, indirekt bilirubinin 5 mg/dL olduğu ve pozitif direkt Coombs testi bulunduğu tespit edilmiştir. Hastanın geçmişinde, ilk gebeliğinden sonra immün trombositopeni (ITP) ve trigeminal nevralji için mikrocerrahi öyküsü bulunmaktadır. Fizik muayenede, sarılık, solukluk ve hepatosplenomegali gözlemlenmiştir. Hastanın laboratuvar bulguları tabloda belirtilmiştir. Diğer etiyolojileri dışlamak için hepatit markerleri. romatolojik tetkikleri istenmiş olup negatif saptanmıştır. Karın ağrısı nedeniyle çekilen görüntülemelerde lenfoproliferatif hastalıklar lehine bulguya rastlanmamıştır.

Tedaviye intravenöz metilprednizolon (1 mg/kg/gün) ve eritrosit süspansiyonları ile başlandı, ardından IVIG verildi ancak hastanın hemoglobin seviyesi maksimum 3 g/dL olması nedeniyle rituksimab tedavileri uygulandı, 4 kür verildi. Steroid tedavisine dirençli OIHA olduğu için ayırıcı tanı açısından yapılan kemik iliği aspirasyon biyopsisinde konvansiyonel sitogenetik normal bulundu ve flowsitometrik incelemede belirgin patolojiye rastlanmadı.

Sonuçlar: Tedavi sürecinde hastanın hemoglobin seviyeleri, IVIG ve rituksimab tedavilerinin ardından iyileşme göstermiştir. Ancak, hemoglobin düzeyleri hastanın taburcu edilmesinden sonra 8.6 g/dL olarak belirlenmiştir.

OIHA sürenin uzun olması ve bu tür dirençli vakaların yönetimi için bu vaka, gebelik ve postpartum dönemde OIHA'nın gelişimi, otoimmün hastalıkların yönetiminde gebelikle ilgili faktörlerin göz önüne alınmasının önemini vurgulamaktadır. Bu vaka, AIHA'nın postpartum dönemde nasıl yönetilmesi gerektiğine dair bilgiler sunarak, OIHA'nın tedaviye yanıt veren ve dirençli olan formlarının daha iyi anlaşılmasına katkıda bulunabilir.

Anahtar kelimeler: OIHA, Hemolitik anemi, gebelikte hemolitik anemi, gebelik ve otoimmünite

Kaynaklar

1) Neunert, C., & Crowther, M. (2022). Management of autoimmune haemolytic anaemia. HemaSphere. https://journals.lww.com/hemasphere/fulltext/2022/06003/p1525__management_of_autoimmune_haemolytic_anaemia.1406.aspx

2) Irina Murakhovskaya, Jesus Anampa, Hieu Nguyen, Veronica Sadler, Henny H. Billett; Pregnancy-Associated Autoimmune Hemolytic Anemia: Meta-Analysis of Clinical Characteristics, Maternal and Neonatal Outcomes. Blood 2021; 138 (Supplement 1): 1959. doi: https://doi.org/10.1182/blood-2021-152494

3) Bruno Fattizzo, Marta Bortolotti, Norma N. Fantini, Andreas Glenthøj, Marc Michel, Mariasanta Napolitano, Simona Raso, Frederick Chen, Vickie McDonald, Irina Murakhovskaya, Josephine Mathilde Iris Vos, Andrea Patriarca, Maria Eva Mingot-Castellano, Giulio Giordano, Margherita Scarrone, Tomás José González-López, Laura Trespidi, Daniele Prati, Wilma Barcellini; Autoimmune hemolytic anemia

during pregnancy and puerperium: an international multicenter experience. Blood 2023; 141 (16): 2016–2021. doi: https://doi.org/10.1182/blood.2022018890

Tablo 1. Laboratuvar Bulguları

	Başvuru 07.04	*Tedavi Sırasında 26.04 21.04*	*Tedavi Sonrasında 03.07 POL E GELDİ*
Hemoglobin (11.7 - 15.5 g/dL)	5.6	5.1	8.6
Red blood cell count	2.13	1.74	2.46
White blood cell count (4.5 – 11 10^3/uL)	2.17	3.16	2.16
Platelet Count (150 – 400 10^3/uL)	172.000	124.000	187.000
Haptoglobin (30 - 200 mg/dL)	<7	128	21.4
LDH (135 - 215 U/L)	328	373	241
Total Bilirubin (0.1 - 1.2 mg/dL)	3.57	4.03	2.51
Direkt Bilirubin (0 - 0.3 mg/dL)	0.71	1.54	1.08
Direkt Coombs Test	+3 (anti-IgG)		
Reticulocyte Count %	%11	%2.2	%3.4
Creatinine (0.5 - 0.9 mg/dL)	0.58	0.55	
ALT (< 35 U/L)	30	114	181
AST (< 35 U/L)	38	52	86

Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-131 Referans Numarası: 412

BİR HASTA, KOMPLEKS SİTOGENETİK ANOMALİLER, 3 FARKLI HASTALIK SUNUMU

Bahar Sevgili[1], Ajda Güneş[1], Derya Demir[2], Emin Karaca[3], Güray Saydam[1], Nur Soyer[1]

[1]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Hematoloji Bilim Dalı
[2]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı
[3]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

Giriş: Geriatrik popülasyonda hem myeloprolipheratif neoplazmların hem de lenfomaların prevalansı artmaktadır. Ayrıca daha kompleks sitogenetik anormallikler farklı klinik tablolarla karşımıza çıkmaktadır. Kemik iliğinde esansiyel trombositemi sonrası miyelofibrozis (post-ET MF) ve küçük lenfositik lenfoma (SLL) ile birlikte düşük dereceli B hücreli lenfoma (LGBL) infiltrasyonu olan bir olgu sunmayı amaçladık.

Olgu: Bilinen kronik obstrüktif akciğer hastalığı tanısı olan 79 yaşında erkek hasta. 2022 yılında konstitüsyonel semptomlar, trombositoz ve anemi nedeniyle kliniğimize başvurdu. Öyküsünde 2 ay önce antral gastrit nedeniyle gastrointestinal kanama geçirdiği, yakınmalarını kanama sonrası belirgin hissettiği bilgisi alındı. Sistemik sorgulamada özellik saptanmadı. Fizik muayenede servikal, aksiller, inguinal, en büyüğü sol inguinalde 4,5 cm çapa ulaşan multipl lenfadenopati ve kot altında 10 cm palpabl splenomegali saptandı. Laboratuvar bulguları lökosit: 19350/µL, nötrofil: 14320/µL, hemoglobin: 8,6 g/dl ve trombosit 876000/µL, laktat dehidrogenaz (LDH): 923 U/L, diğer biyokimyasal parametreler olağan izlendi. Lenf nodu biyopsisi küçük lenfositik lenfoma (SLL), kemik iliği biyopsisi ise miyelofibrozis ile birlikte düşük dereceli B hücreli lenfoma (muhtemelen splenik marjinal zon lenfoma) olarak sonuçlandı. Kemik iliğinde blast artışı izlenmedi. Yeni nesil dizileme (NGS) analizi planlandı. Aynı zamanda, ilerleyici semptomları ve kötü performans skoru nedeniyle, haftalık rituksimab monoterapisi planlandı. Rituksimab ile semptomlarında ve lenfadenopatilerinde düzelme saptanmaması nedeniyle ibrutinib 560 mg/g; hem lenfoma tedavisine yönelik, hem trombositopeni yan etkisinden istifade edilmesi planlanarak başlandı. JAK, Brc/Abl, CALR, MPL mutasyonları saptanmadı. NGS analizinde varyant allel frekansı (VAF) %15 olan tp53 mutasyonu, VAF'ı %20 olan DIS3 mutasyonu ve VAF'ı %3,5-4 olan KRAS, KMT2D mutasyonları saptandı. İbrutinib 3. ayda semptomatik iyileşme, 6. ayda dalak boyutunda belirgin regresyon saptanan hastada progresyona dek ibrutinib devamı planlandı.

Tartışma: Yaşlanma ile birlikte daha kompleks mutasyonlar ve farklı kökenli hematolojik malignitelerin birlikteliği daha sık ortaya çıkmaktadır. Bu hastaların tedavisinde amacımız en az toksisite ile hastalığın kontrol altına alınmasıdır. Lenfoma yönetimi ile semptomatik düzelme izlenen olguda miyelofibrozis tedavisinin gerekli olup olmadığı hala belirsizdir, öte yandan hastanın DIPSS skoru orta-1 olması, ek bir semptom olmaması ve polifarmasi riski nedeniyle tedavi planlanmamıştır. Sonuç olarak, bu hastalar en etkili ve en az toksik tedaviyi seçmek için semptomlar, yüksek riskli laboratuvar bulguları ve son olarak genetik analizler dahilinde değerlendirilmelidir.

Anahtar kelimeler: küçük lenfositik lenfoma, myelofibrozis, ibrutinib

Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-132 Referans Numarası: 413

ATİPİK LOKALİZASYONLU NK/T HÜCRELİ LENFOMA OLGUSU

Sakhavat Huseynov[1], Nurgül Özgür Yurttaş[2], Aslıhan Sezgin[2], Hasan Sami Göksoy[2]

[1]Şişli Kolan International Hospital
[2]Yeni Yüzyıl Üniversitesi Özel Gaziosmanpaşa Hastanesi

Giriş: NK/T hücreli lenfoma, nadir görülen, agresif seyirli bir non-Hodgkin lenfoma türüdür. Bu lenfoma tipi, Epstein-Barr virüsü (EBV) ile güçlü bir ilişki gösterir ve en sık ekstranodal yerleşim yerleri nazal kavite ve gastrointestinal sistemdir. NK/T hücreli lenfoma tanılı hastalarda prognoz genellikle kötüdür ve tedaviye direnç sık karşılaşılan bir sorundur. Biz de primer hastalık tutulum yeri, nüks lokalizasyonu ve tedaviye yanıtı ile atipik seyir gösteren bir olgu sunmayı amaçladık.

Olgu Sunumu: 46 yaşında kadın hasta, 3 aydır devam eden vaginal kanama yakınması ile başvurdu. Anormal uterin kanama nedeni ile çekilen alt batın MR'da endometriyal kavite içerisinde 42x36x48 mm boyutunda kitle saptandı. Bunun üzerine histeroskopi ile biyopsi alındı ve frozen sonucu malin sarkom ve endometrium ca şüpheli olarak geldi. Hastaya laparatomik olarak total abdominal histerektomi ve bilateral salpingooferektomi (TAH+BSO) operasyonu yapıldı ve patoloji sonucu, Nazal tip ekstranodal NK/T hücreli lenfoma olarak sonuçlandı.

Operasyondan sonra, tedavi öncesi evreleme amaçlı çekilen PET/BT'de uterus izlenmedive başka bir FDG tutulumu görülmedi. Hastaya SMILE kemoterapi rejimi başlandı ve toplam 2 kür KT verildi. 2 kür sonu çekilen PET BT'de remisyonda izlenen hastadan büyüme faktörü (G-CSF) ile periferik kök hücre toplandı. Kök hücre mobilizasyonu sonrasında hastaya, vaginal kaf ve pelvik lenf nodu bölgelerine toplam 45 Gy radyoterapi uygulandı.

Remisyonda takip edilen hasta poliklinik kontrolünde, son RT dozundan yaklaşık 6 ay sonra sağ gözde kızarıklık ve yanma şikayetleri tariflemesi üzerine yapılan göz ve göz dibi muayenesinde vitreus içerinde hiperintens opasiteler izlendi. Üveit? Lenfoma tutulumu? ön tanıları ile alınan sağ göz üveal aspirasyon sitolojisinde NK/T tutulumu ile uyumlu olan atipik mononükler hücreler içerdiği görüldü.

Hasta nüks lenfoma ön tanısı ile ileri tetkik edildi. Orbital MR incelemesinde sağ gözde egzoftalmus,, skleral kalınlaşma, optik sinir ve kılıfta anormal kalınlık artışı görülen hasta orbital nüks lenfoma ile uyumlu olarak değerlendirildi. Kemik iliği biyopsisinde lenfoma tutulumu saptanmadı, Orbital kitle tru-cut biyopsisi NK/T hücreli lenfoma tutulumu ile uyumlu geldi. Hastaya otolog hematopeitik kök hücre destekli yüksek doz kemoterapi tedavisi uygulandı. OKİT sonrası hastaya sağ göz orbitasına toplam 36 Gy radyoterapi uygulandı.

Hastanın hematoloji polikliniğinde takipleri devam etmekte olup, orbita MR ve batın ultrasonografisi ile yapılan görüntülemeleri remisyon ile uyumlu olup, remisyon süresi 2 yılı aşmıştır.

Tartışma: Uluslararası Periferik T Hücreli Lenfoma Projesi adı altında yapılan bir çalışmada 340 periferik T hücreli lenfoma tanılı hastaların klinik ve patolojik özellikleri analiz edilmiş, olguların %38'inin yalnızca nodal hastalığı, %49'unun hem nodal hem de ekstranodal hastalığı, sadece %13'ünün ise nodal tutulum olmaksızın yalnızca ekstranodal hastalığı olduğu bildirilmiştir. Literatüre baktığımızda NK/T hücreli lenfoma olgularının agresif seyr ettiği, tedavi yanıtının iyi olmadığı ve düşük sağ kalım oranlarına sahip olduğunu görmekteyiz. Bizim olgumuzun ekstranodal tutulum yeri olarak nodal tutulum olmaksızın sadece uterus tutulumu olması, farklı bir alanda (orbital) nüks olmasına rağmen tedavi yanıtlı olması ilgi çekici bulunmuştur.

Anahtar kelimeler: NK/T hücreli lenfoma, uterus, orbita, radyoterapi, otolog nakil

■ Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları

P-133 Referans Numarası: 414

PAROKSİSMAL SOĞUK HEMOGLOBİNÜRİSİ OLGUSU

Merve Nur Subaşı[1], Dilek Keskin[2], Ömür Tabak[1]

[1]Kanuni Sultan Süleyman Eğitim Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Abd.
[2]Kanuni Sultan Süleyman Eğitim Araştırma Hastanesi, Hematoloji Bd.

Giriş ve Amaç: Paroksismal soğuk hemoglobinürisi (PSH), nadiren ortaya çıkan ve çoğu kez enfeksiyon ardından gelişen Donath-Landsteiner (DL) antikorlarının yarattığı özel bir immün hemolitik anemi nedenidir. Hastanemize 112 aracılığıyla ilçe devlet hastanesinden hemolitik anemi ön tanısı ile danışılan ve DL antikorlarından farklı olarak başka bir bifazik antikorla gelişen PSH tanısı konulan olguyu bildirmeyi amaçladık.

Olgu: 49 yaşında kadın hasta, 2 haftadır devam eden boğaz ağrısı ve öksürük şikayetlerinin ardından ateş, titreme, bel ağrısı ve idrar renginde kırmızılaşma gelişmesi üzerine ilçe devlet hastanesinin aciline başvurdu. Kan sayımında hemoglobin: 6.5 gr/dl, hematokrit: %10, MCV: 132 fl ve serum laktat dehigrogenaz 1429 IU/L, indirekt bilirubin: 4.5 mg/dl saptanarak hemolitik anemi ön tanısıyla 112 aracılığıyla tarafımıza danışıldı. Mevcut tabloyla hastada diskordan sonuçlar soğuk tip immün hemolitik anemi olabileceği öngörülerek Dahiliye Servisine alındı. 37 derecede gönderilen kan sayımında hemoglobin düzeyi 8.2 gr/dl idi. Haptoglobin düzeyi: 0.01 mg/dl olup düşmüş, retikülosit yüzdesi: % 8.2 olup artmıştı. Hemolitik anemisi doğrulandı ve istenen Direkt Coombs testinde C3d+4, IgG:+1 pozitif, indirekt Coombs testi pozitif, soğuk aglutinin testi pozitif saptandı. Yaymasında eritrosit agregatları ve polikromazi olup reaktif olduğu düşünülen trombositoz mevcuttu. Kompleman baskın IgG geri planda görülen eritrosit antikorları sebebi ile PSH ön tanısıyla antikor tanımlama çalışması yapıldı. Anti P bakılamayan olgunun sadece bifazik anti M antikorları +4 derecede yakalandı. Olgunun serum C3, C4 düzeyi normal ancak serum IgM düzeyi: 4.2 g/L olup artmıştı. Olgu ısıtıldı, destek olarak folik asit ve b12 vitamini başlandı. Parenteral hidrasyon ile takip edildi. Gelişinde hala enfeksiyonu devam etmekte ve akut sinüzit tablosunda idi, antibiyoterapi verildi. Kan ürünü almadan izlenen olgunun enfeksiyon tablosu düzelirken hemolizi durdu ve hemoglobin düzeyi 11.1 gr/dl kadar yükseldi.

Tartışma ve Sonuç: Paroksismal soğuk hemoglobinürisi, DL antikorlarının sebep olduğu ve soğukta hemolizin başlayarak anemiye yol açtığı nadir bir immün hemolitik anemidir. Çoğu kez tablodan sorumlu olan DL antikorları, anti P antikorları olup IgM tipinde olduğundan Coombs testlerinde gösterilemez. Bu sebeple C3d+ baskın sonuçlarda akla PSH gelmeli ve antikor tiplendirmeye gidilmelidir. Klinik olarak intravasküler hemoliz tablosu hakimdir ve çoğu kez çocuklarda enfeksiyon sonrası gelişir. Bazen kendini sınırlarken bazen de destek tedavi gerektirir. Olgumuzda +4 derecede ortaya çıkan anti M antikorları PSH dan sorumlu olarak düşünülmemiştir. Serum IgM düzeyinin 2 kat kadar artmış olması soğuk tip antikorlarının varlığı ile ilişkilendirilmiştir. Maternal soğuk tip antikor olan anti M antikorların yenidoğanda hemolitik sorunlara yol açabileceği bilinmektedir. Olgumuz son çocuğunu 15 yıl önce doğurmuştu. Anti P antikorları bakılamayan olgumuzda anti I antikoru yoktu. Altta sebep olacak bir neden bulunmamış ve olgu ilk defa hemolitik anemi yaşamıştır. Anti M antikorları ile gelişmiş uzamış yenidoğan hemolitik hastalığı dışında henüz çok fazla immün hemolitik anemi daha evvel bildirilmemiştir (1,2). Ancak hastada doğal olarak bulunabilecek anti M antikorlarının PSH dan sorumlu olup olmadığını söylemek mümkün değildir. Fakat IgM düzeyi artmış ve anti M antikorlarının IgM tipinde olması da şüphe ettiricidir.

Anahtar kelimeler: anti M antibody, cold, hemoglobinuria

Kaynaklar

1. Cold reacting anti-M causing delayed hemolytic disease of the newborn, Philip Crispin,Kelly Sliwinski, Caroline Wilson et all Transfuison, 2019;59;3575–3579
2. Anti-M: Report of two cases and review of literature, Rashmi Tondon, Rahul Kataria, and Rajendra Chaudhry, Asian J Transfus Sci. 2008 Jul; 2(2): 81–83.

■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

P-134 Referans Numarası: 416

TEDAVİ REFRAKTER EKSTRAMEDÜLLER TUTULUM İLE SEYREDEN MULTİPLE MYELOM OLGUSU

Sevde Yazıcı Şahin[1], Hazal Şahin[1], Ayfer Gedük[1], Esra Terzi Demirsoy[1], Özgür Mehtap[1], Pınar Tarkun[1], Abdullah Hacıhanifioğlu[1]

[1]Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı

Giriş ve Amaç: Ekstramedüller plasmasitom, multiple myelomun agresif seyirli formunda görülmektedir.[1] İnsidansı görüntüleme yöntemlerinden elde edilen verilere göre tanı anında %7-18; relapslarda %20'dir. Klinik pratikte en sık olarak karaciğer ardından plevral sıvı tutulumu görülmektedir.[2] Allojenik kök hücre nakli genç, yüksek riskli hastalarda klinik çalışma kapsamında hastalığın erken döneminde önerilir. Ancak graft-versus-myeloma etkinliğinin çalışmalarda net olarak gösterilememesi ve tedaviye bağlı mortalite nedeniyle MM'de allojenik kök hücre nakli halen tartışmaya açık bir konudur. Bu poster ile ekstramedüller tutuluma sahip MM'li bir hastada allojenik kök hücre nakli deneyimimizi paylaşmayı amaçladık.

Olgu sunumu: 55 yaşında kadın hasta altı aydır bel ve sırt ağrısı şikayeti ile nöroşirurji kliniğine başvurmuş. Çekilen spinal MR görüntülemede kemiklerde yaygın litik lezyonlar saptanmış. L2 ve L4 korpusundaki litik lezyon biyopsi sonucu plazma hücreli myelom metastazı olarak sonuçlanan hasta hematoloji polikliniğine yönlendirilmiş. Laboratuvar tetkiklerinde serum immün elektroforezinde kappa sütununda bant, idrar immunfiksasyon elektroforezinde 78 mg/gün kappa hafif zincir atılımı ve normositer anemi (hg: 10,80 g/dL) saptandı. Kemik iliği biyopsisinde plazma hücre oranı %10 bulundu. Hastaya bortezomib, lenalidomid, deksametazon rejimi başlandı. 3 kür sonrası serum serbest kappa hafif zinciri 779 mg/L, serum serbest lambda hafif zinciri 17,5 (K/λ:44) saptanması üzerine karfilzomib, lenalidomid, deksametazon rejimine geçildi. Birinci kürün sonunda hastada karın ağrısı ve iştahsızlık gelişip, sırt ağrısında artış oldu. Laboratuvar testlerinde karaciğer fonksiyon testleri, kolestaz enzimleri normal bulundu. Derin palpasyonla batında yaygın hassasiyet saptandı. Hastaya çekilen PET/CT'de karaciğerde her iki lobda büyüğü 2,5 cm artmış FDG tutulumu gösteren (SUVmax: 9,8) çok sayıda hipodens lezyon ve iskelet sisteminde yaygın yoğun artmış FDG tutulumu gösteren (SUVmax:15,4) litik lezyonlar izlendi. Karaciğerdeki lezyondan alınan biyopside multiple myelom metastazı saptandı. Hasta servise yatırılarak KTD-PACE (karfilzomib, thalidomid, deksametazon, sisplatin, doksorubisin, siklofosfamid, etoposid) 2 kür verildi. Eş zamanlı olarak allojenik kök hücre nakli için kardeşlerinden HLA doku grubu taraması yapıldı. Bir kardeşi %100 uyumlu bulundu. 2 kür KTD-PACE sonrası PET/CT'de karaciğer ve iskelet sistemindeki lezyonlarda tutulum tamamen kayboldu. (Şekil 1) Serum immün elektroforezinde bant saptanmadı. Kappa hafif zincir 2,9 mg/L, lambda hafif zincir ise 3,3 mg/L (K/λ:0,8) ölçüldü. (Tablo 1) Kurtarma kemoterapisi sonrası mükemmel tam yanıt (sCR) saptanan hastaya azaltılmış yoğunluklu (RIC) fludarabin, melfalan-140, TBI hazırlık rejimi ile %100 uyumlu akraba donörden allojenik kök hücre nakli yapıldı. Nakil sonrası komplikasyon saptanmadı. Nakil sonrası 30. gün kimerizm sonucu %100 bulundu. Hasta nakil sonrası 40. gününde takip altındadır.

Sonuç ve Tartışma: Multiple myelom seyrinde ekstramedüller plazmasitom, klinik ve laboratuvar belirti olmadan gelişebilmektedir. Ancak MM takibinde rutin görüntüleme kılavuzlarda önerilmemektedir.[3] Bu nedenle tanıda gecikmeler olabilir. Yapılan bir çalışmada hastaların otopsi serilerinin %40'ında karaciğerde plazma hücre infiltrasyonu saptanmıştır.[4]

Ekstramedüller tutulum düşük progresyonsuz ve genel sağkalım ile ilişkili olmasına rağmen kullanmakta olduğumuz risk skorlama sistemlerinde (R-ISS, Msmart vb) yer almamaktadır.

Allojenik kök hücre nakli ile ilgili çalışmalarda hastaların %25'inde 5 yıllık sağkalıma ulaşıldığı gösterilmiştir. Nakil sırasında hastalık yanıtı iyi olan hastalarda kür sağlanabildiği az sayıda hastada da olsa gösterilmiştir.[5] Multiple myelomda allojenik kök hücre naklinde azaltılmış yoğunluklu rejimlerin kullanılması önerilir.

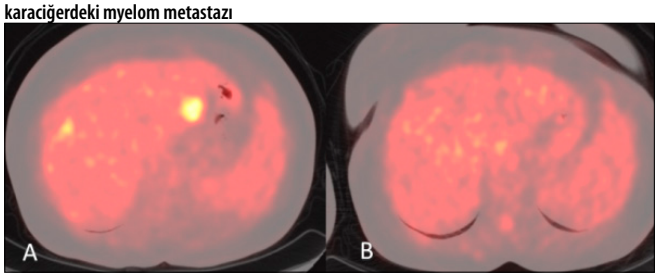
Sonuç olarak myelom risk skorlama sistemlerinin geliştirilmesi ve görüntüleme yöntemlerinin MM takibindeki yerine dair net öneriler gerekmektedir. Rutin kullanıma giren yeni nesil tedavilere rağmen extramedüller plasmasitomun prognozu iyileştirilememiştir ve yeni tedavi yaklaşımlarına gerek duyulmaktadır. Bu şekilde uzun süreli hastalık kontrolü, kaliteli bir yaşam, nakil sonrası uzun sağkalım sağlanabilir.

Anahtar kelimeler: multiple myeloma, ekstramedüller hastalık, allojenik kök hücre nakli

Kaynaklar

1. Singh M, Singh H, Pham P, Rizvi B, Rao R. Extramedullary Multiple Myeloma with Hepatic Involvement Case Presentation. 2021;13(Cd): 2–5.
2. Short KD, Rajkumar SV, Larson D, Buadi F, Hayman S, Dispenzieri A, Gertz M, Kumar S, Mikhael J, Roy V, Kyle RA, Lacy MQ. Incidence of extramedullary disease in patients with multiple myeloma in the era of novel therapy, and the activity of pomalidomide on extramedullary myeloma. Leukemia. 2011 Jun;25(6):906-8.
3. Varettoni M, Corso A, Pica G, Mangiacavalli S, Pascutto C, Lazzarino M. Incidence, presenting features and outcome of extramedullary disease in multiple myeloma: a longitudinal study on 1003 consecutive patients. Ann Oncol. 2010 Feb;21(2):325-330.
4. Weinstock M, Ghobrial IM. Extramedullary multiple myeloma. Leuk Lymphoma. 2013 Jun;54(6):1135-41.
5. Schmidt, W.M., Perera, N.D., Buadi, F.K. et al. Long-term outcomes of allogeneic stem cell transplant in multiple myeloma. Blood Cancer J. 13, 126 (2023).

PET/CT taramasında kurtarma tedavisi öncesi (A) ve kurtarma tedavisi sonrası (B) karaciğerdeki myelom metastazı



Tablo 1. Hastalık aşamalarında serum serbest hafif zincir değerleri ve tutulu olan/tutulu olmayan hafif zincir oranları

	tanı	*VRD×3*	*KTD-PACE öncesi*	*KTD PACE sonrası*
serum serbest kappa hafif zinciri (mg/L)	799	779	2140	2,9
serum serbest lambda hafif zinciri (mg/L)	20,8	17,5	21	3,3
kappa/ lambda hafif zincir oranı	38	44	101	0,8

Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar

P-135 Referans Numarası: 417

KRONİK LENFOSİTİK LÖSEMİ VE MANTLE HÜCRELİ LENFOMA TANILI HASTA

Öykü Arslan[1], Yusuf Ulusoy[1], Mesut Ayer[1]

[1]*Başakşehir Çam Ve Sakura Şehir Hastanesi*

Boyunda şişlik, halsizlik ve kilo kaybı olması üzerine temmuz 2023'de hastaneye başvuran 49 yaşındaki erkek hastada lenfositoz ve büyümüş lenf bezleri saptandı. Hastanın kemik iliği biyopsisi, kemik iliği parankimini tama yakın ortadan kaldıran B hücre fenotipinde, CD5 ve CD23 eksprese eden Kronik lenfositik lösemi (KLL) ile uyumlu bulundu. Evre 3 hastalık ve FİSH panelinde %95 11q22.3 pozitifliği sebebiyle hastaya endikasyon dışı onay alınarak Rituksimab-Venetoklaks tedavisi başlandı. 6 kür tedavi sonrası hastalık tam remisyondayken boyun ve kasık bölgesindeki lenf bezlerinde büyüme tespit edildi. Richter transformasyonunu dışlamak amacıyla, lenf bezi biyopsisi yapılarak sonuç beklenmeden İbrutinib tedavisine başlandı. Bu arada sol servikal bölgeden çıkarılan lenf bezinin patoloji sonucu; CD5 ve Bcl-1 yaygın, SOX11 ile kısmi pozitiflik saptanan ve CD23 negatif blastoid varyant Mantle hücreli lenfoma ile uyumlu bulundu. İbrutinib tedavisi her iki tanıda da etkin olduğundan dolayı toplam 4 küre tamamlandı. Hastanın genel durumunda ilerleyen bozulma ve lenf bezlerinde büyümenin devam etmesi üzerine hematoloji servisine yatışı yapılarak Rituksimab, Bendamustin ve ARA-C tedavisi başlandı. Halen yatışı devam eden hastanın ve yakınlarının doku grubu çalışmaları yapılarak remisyon durumu sağlandığında allojenik kök hücre nakli yapılmasına karar verildi.

Literatürde nadiren kompozit KLL ve Mantle hücreli lenfoma vakaları bildirilmektedir. Diğer bir olasılık ise KLL tanılı vakalarda yüksek dereceli lenfomaya transformasyon olmakla birlikte Mantle hücreli lenfomaya transformasyon oldukça nadir olup literatürde vaka bildirimleri şeklinde bulunmaktadır.

Anahtar kelimeler: kronik lenfositik lösemi, mantle hücreli lenfoma

İnfeksiyon ve Destek Tedaviler

P-136 Referans Numarası: 419

80 YAŞ VE ÜZERİ AKUT MYELOİD LÖSEMİ TANILI HASTALARINDA POLİFARMASİ VE ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Ahmet Yiğitbaşı[1], Elif G Ümit[1], Hakkı Onur Kırkızlar[1], Tuğcan Alp Kırkızlar[1], Ahmet Muzaffer Demir[1]

[1]*Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bd*

Giriş ve Amaç: Akut miyeloid lösemi (AML), hematopoietik kök veya miyeloid progenitör hücrede maturasyon blokajı olması ile bu hücrelerin kemik iliğinde, kanda ve ekstramedüller bölgelerde çoğalmasının gözlendiği klonal neoplazmdır. Belirtilen malign dönüşümün en önemli sonuçları lökositoza baglı olarak semptomlar ve enfeksiyon, kanama ile prezente olabilen kemik iliği yetmezliğidir. Tanı anında median yaş 68 olup yeni tanı alan hastaların %70'i 55 yaş ve üzerindedir.

80 yaş üzeri hastalar klinik araştırmalarda yeterince temsil edilmediğinden literatürde bu hastalara ilişkin tedavi ve sonlanım noktaları bilgileri oldukça kısıtlıdır. Bu hastalar fizyolojik rezervlerini ciddi miktarda kaybetmiş bireylerdir ve ek hastalıkları nedeni ile çoklu ilaç kullanımı bu grupta oldukça sık görülmektedir.

Beers polifarmasi 2023 güncellenmiş versiyonunda 5 ve daha fazla sayıda ilaç kullanımı polifarmasi olarak değerlendirilmek ile birlikte, bazı ilaçların kullanımı hasta için gerekli olduğundan bu kullanıma "yerinde polifarmasi", ancak endikasyon uyumunun olmadığı, aynı gruptan birden fazla kullanım olması ya da ilaç etkileşimlerinin söz konusu olabildiği durumlara "yerinde olmayan/uygun olmayan polifarmasi" adı verilmiştir.

Çalışmamızda bu yaş grubundaki hastaların tanı sırasında ve sonraki takiplerinde polifarmasi varlığının, uygun/yerinde ya da uygun olmayan polifarmasinin ve günlük uygulamaya bu değerlendirmenin nasıl dahil edilebileceği amaçlanmaktadır.

Bulgular: Çalışmamızda 80 yaş ve üzeri 16 adet AML tanılı hastamızı taradık. 8 erkek 8 kadın, median yas 83.3 (en dusuk: 80, en yüksek:88) olan hastalarımızdan %93,75'i (n:15) ECOG 0-1-2 performans durumuna sahip olup sadece 1 hastamız ECOG 4 idi. EF>%55 olan hastalarımızın oranı %81,25 (n:13) PAB<25mmhg olanlar ise %56 (n:9) oranında idi. Hastalarımızın tümünün hipometileyici ajan ve çeşitli sürelerde venetoklaks aldığı gözlendi (11 hastamız 28 gün, 4 hastamız 14 gün 1 hastamız ise 7 gün süre ile kullanabilmişti). Hastalarımızdan %87'si (n:14) ilk kurs sonrasında remisyonda kabul edilmişti. Grade 3 ve yan etki ilk kurs tedaviler sonrası (febril nötropeni) tüm hastalarda (%100) gözlenmiş iken, 4. Kurs bitiminde 8 hastada tedavi düzenlemelerine rağmen görülmeye devam etmişti.

Hastalarımızın 14'ünde (%87) polifarması mevcut olup 6 hastada (%37,5) hastamızda uygun olmayan ilaç kombinasyonlarına rastlandı. Uygun olmayan ilaç kombinasyonlarında serotonin geri alım inhibitörü (SSRI) ile birlikte diüretik kullanımı, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar ile birlikte antikoagulan ya da antiagregan kullanımı yanında kesin olmayan endikasyonlar ile antiagregan ve antikoagulan birlikte kullanımları gözlendi. Uygun olmayan polifarmasinin remisyona etkili olmadığı ancak bu türde değerlendirilebilen polifarmasisi olmayanlara göre hastaneye yatış sürelerinin daha uzun olduğu gözlenmiştir(4 kurs için toplam 114,83 gün-51,5 gün). Pansitopeni ve buna sekonder infektif patoloji ile hayatanı kaybeden hastamız %68,8 (n:11) olmuştur. Polifarmasi ya da uygun olmayan polifarmasinin mortalite üzerine etkisi gözlemlenmemiştir.

Tartışma: Median yas 83 olan 16 hastamızın %93,75'i ECOG 0-1-2 olmasına rağmen, polifarmasinin %87 oranın gözlendiği popülasyonda tamamı (%100) febril nötropeni ile komplike olmuştur. Polifarmasi; yaşlı AML hastalarında gerek morbidite gerek ise de uzun hastane yatışlarına dolayısı ile tedavi maliyetlerinin daha da yükselmesine sebep olabilir ve bu nedenle her hastada her tedavi döngüsünde tekrar değerlendirilerek dikkatle yönetilmesi gereken bir parametredir.

Anahtar kelimeler: Polifarmasi, Akut Myeloid Lösemi

Kaynaklar

1. Solana-Altabella A, Rodríguez-Veiga R, Martínez-Cuadrón D, Montesinos P. A systematic review of venetoclax for the treatment of unfit AML patients in real-world: is all that glitters gold? Ann Hematol. 2024 Aug 16.
2. Dhakal P, Lyden E, Muir KE, Al-Kadhimi ZS, Koll T, Maness LJ, Gundabolu K, Bhatt VR. Prevalence and effects of polypharmacy on overall survival in acute myeloid leukemia. Leuk Lymphoma. 2020 Jul;61(7):1702-1708.
3. By the 2023 American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2023 updated AGS Beers Criteria® for potentially inappropriate medication use in older adults. J Am Geriatr Soc. 2023 Jul;71(7):2052-2081.

Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozukluları

P-137 Referans Numarası: 421

ÇOCUKLUK ÇAĞI OTOİMMUN HEMOLİTİK ANEMİ DENEYİMİ

Cihan Önder[1], Ayşe Gadashova[1], Vehbi Kaan Güllü[1], Nihal Karadas[1], Deniz Yılmaz Karapınar[1]

[1]Ege Üniversitesi

Çocukluk çağında otoimmun hemolitik anemi geçirilmekte olan infeksiyon, altta yatan romatizmal hastalık, immun disregülasyonlara sekonder gelişebilir, idiopatik olabilir.

Bu çalışmada Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı tarafından son 5 yılda OİHA tanısı alarak izlenen 24 hastanın altta yatan hastalıkları, başvuru sırasındaki klinik ve laboratuvar bulguları, tedavi yaklaşımları ve prognozları değerlendirildi.

Çalışmaya alınan 24 hastanın %54.2' si erkek, yaş ortalaması 60 aydı (min 25 gün, maksimum 17 yaş 11 ay). En sık başvuru nedeni halsizlik (%35), sarılık (%25), idrar renginde koyulaşma (%25), göğüs ağrısı (%4)olarak tanımlandı. Tanıda hastaların fizik bakısında saptanan patolojik bulgular en sıklıkla solukluk (%30), sarılık(%25), splenomegali (%15), hepatomegali (%12,5) idi. Başvuru sırasında tam kan sayımında anemi, D Coombs testi pozitifliği ve retikülositoz tüm hastalarda vardı. Hastaların %50' sinde lökosit sayısı 10 000/mm3 üzerindeydi, lökopenik ve trombositopenik hasta yoktu. Başvuru sırasında hemoglobin ortanca değeri 7.7 g/dl (min: 3 g/dl, maks: 10.2 g/dl) Tanı anında ortanca MCV 96.6 fl (min 78 fl, maks 136 fl), ortanca MCHC değeri 31.1/dl (min 26.7 maks 33.2).

Trombosit sayısı ortanca değeri 320 bin µl olup, 3 hastada trombositoz mevcuttu. Hastaların %50' sinde OİHA'e eşlik eden en az bir hastalık vardı. Bu ek hastalıklar en sıklıkla immün yetmezlikler (4 hasta), hepatit (5 hasta), sistemik romatizmal hastalık(n=2) olarak tanımlandı. Hemoglobin değeri 5 g/dl altında olan, sistemik dekompanze bulunan 10 hastada(%41.7) eritrosit süspansiyonu ile transfüzyon yapıldı. Bu transfüzyonların 8'i (% 80) ilk tanı anında verildi. 13 hastada (%55) IVIG uygulandı. Bu hastalardan 3 tanesi zaten altta yatan immun disregülasyon nedeniyle düzenli IVIG alan hastalardı. Transfüzyon alan hastaların 8'inde ert transfüzyonu öncesinde IVIG verilmişti.

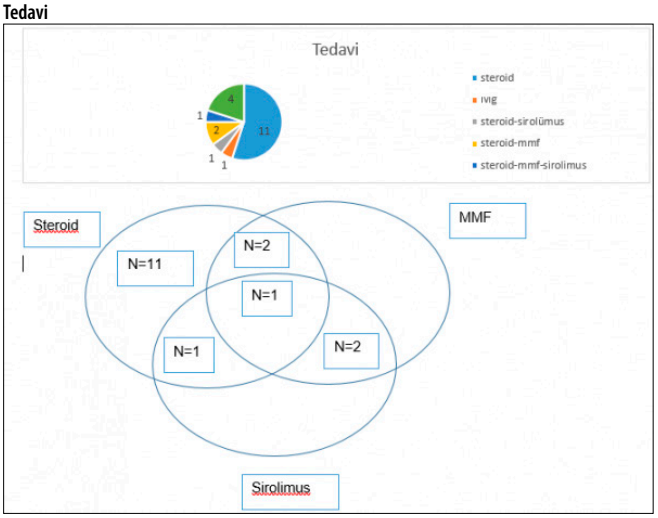
Tüm hastalarda steroid tedavisi başlandı. Hastaların %42'sinde 30 mg/kg/g dozunda metil prednisolon, %58'inde 2 mg/kg/g dozunda prednisolon verildi. Steroid kullanım süresi ortanca 18 ay (min 2 hafta -maks 87 ay) dı. Steroid tedavisi ile 11 hastanın hgb değerlerinin yaş için normal sınırlara gelmesi sağlandı ve bunun için geçen süre ortanca 6 ay (min 2 hafta, maks 21 ay) idi. Bu hastalarda başka bir tedavi gereksinimi olmadan ortanca 6 ay (min 2 hafta, maks 21 ay) izlem sonrasında steroid sonlandırıldı. Hastalarda altta yatan hastalık bu grup için 5 hasta idi.

Tedavisinde steroide ek olarak mikofenolat mofetil 2 hastada ortanca 26 ay (min 17 ay, maks 36 ay) ay süreyle kullanıldı. Bu hastalarda hgb değerlerinin yaş için normal sınırlara gelmesi için geçen süre ortanca 56 ay idi. Rituximab, steroid ve MMF tedavisini ortanca 46 ay (min 41 ay, maks 60 ay) birlikte kullanmasına rağmen yanıt alınamayan 4 hastaya verildi. Bu hastalardan 4'ünde de ortanca 11 ay sonrasında halen yanıt alınamaması nedeniyle tedaviye rituximab sonrası sirolimus eklendi. Steroid ve MMF kullanan hastalardan ikisinde ise Riruximab kullanılmadan tedaviye sirolimus eklendi. Toplam 6 hasta prednisolon ve MMF sonrasında Sirolimus kullandı. Bu hastalardan ikisinde hb değerleri yaş için normal sınırlara ulaştı ve tedavileri sonlandırıldı. Hastalarımızın son durumu 11 hasta tedavisiz izlemde, 8 hasta steroid, 4 hasta sirolimus, 1 hasta MMF tedavisinde takip edilmektedir.

Sonuç olarak çocukluk çağında OİHA nadir görülen ve genellikle altta yatan bir başka hastalıkla ilişkili olan; tedavisi zaman alabilen bir hastalıktır. Günümüzde immun sistem modülasyonunu sağlayan mikofenolat mofetil, sirolimus ve monoklonal antikor Rituximab ile tedavide daha yüksek yanıt oranlarına ulaşılabilir olmuştur.

Anahtar kelimeler: Hemolitik Anemi, Steroid direnci

Tedavi



Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

P-138 Referans Numarası: 423

TROMBOSİTOPENİ İLE PREZENTE OLAN RUNX1 MUTASYONLU BİR KMML OLGUSU

Betül Kübra Tüzün[1], Ajda Güneş[1], Derya Demir[2], Nazan Özsan[2], Emin Karaca[3], Fahri Şahin[1], Güray Saydam[1], Nur Soyer[1]

[1]Ege Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı
[2]Ege Üniversitesi Patoloji Ana Bilim Dalı
[3]Ege Üniversitesi Tıbbi Genetik Ana Bilim Dalı

Giriş: Kronik miyelomonositik lösemi (KMML), miyelodisplastik/miyeloproliferatif neoplazmlar (MDS/MPN) altında sınıflandırılan klonal bir hematopoetik kök hücre hastalığıdır ve lösemik dönüşüm riski taşır.

ASXL1, RUNX1, NRAS ve SETBP1 mutasyonları, moleküler KMML'ye özgü prognostik skorlama sistemi veya Mayo moleküler modeli gibi prognostik modellerde yer alan olumsuz faktörlerdir.

RUNX1 normal hematopoez için gereklidir ve mutasyonlar KMML'li hastaların yaklaşık %10-%15'inde görülebilir. RUNX1 mutasyonları trombositopeni ve daha yüksek AML dönüşüm oranları ile ilişkilidir. Trombositopeni ile başvuran bir RUNX1 mutasyonlu KMML olgusu sunmak istedik.

Olgu: 64 yaşında erkek hasta trombositopeni ve monositoz ile merkezimize başvurdu. İlk tam kan sayımında beyaz küre (WBC) sayısı 12,9 × 10^9/L (%29 monosit, %43,8 nötrofil, %26 lenfosit), hemoglobin 126 g/L ve trombosit 113 × 10^9/L idi. Periferik yaymasında lökositoz, normositer normokrom anemi ve trombositopeni mevcuttu, blastik hücre izlenmedi.

Fizik muayenede hepatosplenomegali ve periferik lenfadenopati saptanmadı, diğer sistem muayeneleri olağan idi. Bilinen ek hastalığı yok idi.

Kemik iliği aspirasyonu hipersellüler görünümdeydi, granülositik hiperplazi, hafif diseritropoez ve atipik küçük hipolobüle megakaryositler izlendi. 3-4 oranında blastik hücre saptandı. Kemik iliğinden çalışılan BCR/ABL1 ve JAK-2 negatifti. Hastaya KMML tanısı konuldu. NGS ile RUNX1: ZNFR2 mutasyonu saptandı.

Hastaya 7 gün süreyle 75 mg/m^2 azasitidin 6 kür verilmesi planlandı. Hasta üçüncü kürünü tamamladı. Tam kan sayımında hemoglobinde yükselme, lökosit ve monositlerde azalma saptandı ancak trombositopeni sebat etmekteydi.

Sonuç: KMML, miyelodisplastik özelliklerin baskın olduğu oluşumlardan miyeloproliferasyonun hakim olduğu formlara kadar değişen son derece heterojen bir hastalıktır. KMML'de görülen RUNX1 mutasyonları

trombositopeni ile ilişkilidir ve bu durumun bozulmuş megakaryosit gelişimi ve fonksiyonlarına ikincil olduğu düşünülmektedir. Sürücü mutasyonlardaki kopya sayısı kazanımları ve kayıpları da dahil olmak üzere protein kodlayan bölgeleri içeren genetik değişiklikler, AML'ye dönüşen KMML vakalarının yalnızca %44'ünü açıklayabilmektedir.

Mevcut anlayış, tamamen moleküler temelli bir sınıflandırma ve risk değerlendirmesini desteklememektedir. Ancak somatik mutasyonların entegrasyonu hastaların prognostik sınıflandırmasını önemli ölçüde iyileştirmektedir. Bu durum klinik karar verme sürecini ve hasta bazlı tedavi seçimini kolaylaştırmaktadır.

Anahtar kelimeler: RUNX1, KMML, Trombositopeni

Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları

P-139 Referans Numarası: 424

ERİŞKİNLİKTE TANI ALAN HEREDİTER HBF YÜKSEKLİĞİ: BİR OLGU SUNUMU

Hasan Mutlu[1], Dilek Keskin[2]

[1]*Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Eğitim Ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları A.b.d*

[2]*Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Hematoloji B.d*

Özet: Hemoglobin F (HbF) oksijene olan yüksek afinitesi nedeniyle intrauterin dönemdeki en önemli hemoglobindir. Intrauterin dönemde %60-80'lere çıkan HbF düzeyinin erişkin bir insanda yüzde 2'nin altında olması beklenir. Erişkin dönemde yüksek HbF düzeyleri Herediter Persistan HbF (HPPF) ve delta-beta talasemi olgularında görülebilmektedir. Anemi bulguları ile hematoloji polikliniğine yönlendirilen hastanın tam kan sayımında RBC: $4.8x10^{12}$/L, Hb:10.6 g/dL, Hct: %34.2, MCV: 71.1fL, PLT:$312x10^{9}$/mm^{3} ve serum ferritin:7.8 ng/mL izlendi. Hemoglobin varyant analizi %19.8 HbF saptarken HbA0 düzeyi %72.2, HbA2 düzeyi %2.3 izlendi. Hasta herediter persistan HbF olarak değerlendirildi, epilepsi tanısı olduğu öğrenilen 3 çocuğuna yapılan hemoglobin varyant analizinde ise patolojik özellik saptanmadı.

Amaç: İntrauterin dönemin dominant hemoglobini olan HbF'ye (α2γ2); yapısındaki γ zincirinin 136.aminoasitindeki farklılıktan dolayı 2,3-bisfosfogliserat (2,3-BPG) zayıf bağlanma gösterdiğinden bu molekülün oksijen afinitesi yüksektir. Bu niteliği nedeniyle anneden fötüse oksijen taşınmasını kolaylaştırmaktadır. Doğum öncesi yüzde 80-90'lara çıkabilen HbF düzeyleri doğum ile birlikte HbA sentezinin artmasıyla beraber kademeli olarak azalır ve erişkinde yüzde 2'nin altında olması beklenir. İşbu çalışmada periferik kanda HbF düzeylerinin %19.8 olduğu izlenen bir erişkin vakanın hematolojik ve biyokimyasal özelliklerini sunduk.

Olgu: Anemi semptomları ile hematoloji polikliniğine yönlendirilen 40 yaşında kadın hastanın uzun süredir halsizlik ve yorgunluk şikayetleri ile dahiliye polikliniklerinde takip edildiği, 7 çocuğu olduğu ve çocuklarından bazılarının epilepsi tanısı ile takip edildiği öğrenildi. Fizik muayenede vitalleri stabil olan, mukozaları hafif soluk izlenen hastada başka belirgin patolojik muayene bulgusu izlenmedi. Laboratuvar tetkiklerinde kan sayımında RBC: $4.8x10^{12}$/L, Hb:10.6 g/dL, Hct: %34.2, MCV: 71.1fL, PLT:$312x10^{9}$/mm^{3} olarak saptandı. Serum ferritin:7.8 ng/mL izlenen hastanın bilirübin düzeyleri, transaminaz, böbrek fonksiyon testleri ve elektrolit düzeyleri normal aralıkta izlendi. Hemoglobin elektroforezinde HbF %19.8, HbA0 %72.2 ve HbA2 %2.3 izlendi (Şekil 1). Periferik yayma bulguları da kan tablosuyla uyumlu izlenen hasta herediter persistan HbF olarak değerlendirildi.

Sonuç: İntrauterin dönemdeki dominant hemoglobin formu HbF'den erişkin dönemin ana hemoglobini olan HbA 'ya geçiş postnatal dönemde gerçekleşmekte olup, erişkin dönemde yüksek seyreden HbF düzeyleri "stres eritropoezi" yanıtı oluşturan hemoglobinopatilerde, konjenital anemilerde, neoplazilerde, böbrek yetmezliği, hipertiroidi ve iyatrojenik olarak ortaya çıkabilmektedir. Herediter persistan HbF (HPFH) olguları globin zincir sentezinin az ya da hiç etkilenmediği, belirgin hematolojik sorun yaratmadan takip edilebilen olgular olarak ön plana çıkmaktadır. Beta globin geninde delesyon ya da polimorfizm sonucu çeşitli genetik faktörlerin birleşik etkisiyle ortaya çıkabilmektedir. Delesyonel HPFH'ta homozigot vakalarda HbA ve HbA2 olmadığından HbF düzeyi %100 olarak izlenir, heterozigot olgularda ise HbF yüzdesi değişkenlik göstermekle beraber hemoglobin düzeyi genelde normaldir.

Hastanın epilepsi öyküsü olan 3 çocuğunda tarafımızca yapılmış olan incelemede hemoglobinopati saptanmamıştır. Bu olgunun farklı poliklinik koşullarında uzun süre demir eksikliği tedavisi verilerek izleniyor olması ve hastalığın kalıtsal natürü nedeniyle şüphelenilmekte olan vakalarda hemoglobin elektroforezi ve diğer tetkikler ile ek inceleme yapılmasının hastaların kendileri ve alt soylarının erken teşhis ve takip altında izlenebilmeleri açısından önem arzettiğini düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: HbF, herediter persistan HbF, beta globin gen delesyonu

Kaynaklar

1. Role of stem cell factor in the reactivation of human fetal hemoglobin. Gabbianelli M, Testa U. Mediterr J Hematol Infect Dis. 2009 Nov 13;1(1):e2009009. doi: 10.4084/MJHID.2009.009. PMID: 21415991; PMCID: PMC3033162.
2. Hemoglobin F ve İlişkili Klinik Durumlar. Uygun V, Karasu G, Van Tıp Derg 2016, 23(2): 229-234.
3. Periferik Kanında %100 HbF Bulunan Talasemi İntermedia Olgusu. Uğur Kurtoğlu A, Uçar H, Eren E ve ark. Genel Tıp Derg. 2021;31(2):180-1.
4. Fetal hemoglobin levels in adults. Rochette J, Craig JE, Thein SL. Blood Rev. 1994 Dec;8(4):213-24. doi: 10.1016/0268-960x(94)90109-0. PMID: 7534152.

Tarih : 21.03.2024 11:22:00

126920632 904690	Hemoglobin Elektroforezi HPLC ile	F	19.8	%	↑	< 2
126920632 904690	Hemoglobin Elektroforezi HPLC ile	A0	72.2	%	↓	75 - 93
126920632 904690	Hemoglobin Elektroforezi HPLC ile	A2	2.3	%	•	1.5 - 3.5
126920632 904690	Hemoglobin Elektroforezi HPLC ile	Total Area	26940		•	15000 - 120000
126920632 904690	Hemoglobin Elektroforezi HPLC ile	HbE	0		•	0 - 0
126920632 904690	Hemoglobin Elektroforezi HPLC ile	HbD	0		•	0 - 0
126920632 904690	Hemoglobin Elektroforezi HPLC ile	HbC	0		•	0 - 0
126920632 904690	Hemoglobin Elektroforezi HPLC ile	HbS	0		•	0 - 0
126920632 904690	Hemoglobin Elektroforezi HPLC ile	Grafik	Grafik Sonucu		•	

Şekil 1. Hemoglobin elektroforezinin tablosu

Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

P-140 Referans Numarası: 425

ALLOJENİK NAKİL SONRASI KRONİK GVHD'DE NADİR BİR GÖRÜNÜM: BÖBREK TUTULUMU VE TROMBOTİK MİKROANJİYOPATİ BİRLİKTELİĞİ

Taner Tan[1], Ahmet Umur Topçu[1], Sinem Civriz Bozdağ[1], Dilek Ertoy Baydar[1]

[1]*Koç Üniversitesi Hastanesi*

Giriş: Renal graft-versus-host hastalığı (GVHD) allojenik kök hücre transplantasyonundan (allo-SCT) sonra ortaya çıkabilenSTANDART GVHD oragn tutulumları arasında yer almayan oldukça nadir görülen bir komplikasyondur.Renal GVHD, tipik olarak proteinüri, azotemi ile devam eden böbrek fonksiyonlarda progresif bozulma ve bazı vakalarda nefrotik sendrom ile kendini gösterebilir. Bizim vakamızda allojenik nakil sonrasında progresif olarak bozulan renal fonksiyonlar hem GVHD hem trombotik mikroanjiopati ile ilişkilendirilmiştir.

Olgu: İleus nedenli opere edilip ince bağırsak segment rezeksiyonu miyeloid sarkom ile uyumlu gelen 49 yaş erkek hasta, genetik analizleriyle standart risk olarak kabul edilip Kasım 2020'de 3+7 tedavisini aldı. Takiben almış olduğu 2 kür yüksek doz ARA-C tedavisi sonrasındaki şiddetli baş ağrısı nedenli acil başvurusu sırasında yapılan görüntülemelerinde leptomenenjial tutulum saptandı, bos örneğinden çalışılan akım sitometri ve sitoloji merkezi sinir sistemi tutulumu lehineydi. Tedavisi FLAG-IDA olarak düzenlendi ve bu tedavi ile yanıt elde edilerek Aralık 2021'de fludarabin-busulfan-tiyotepa hazırlık rejimi kullanılarak tam uyumlu kız kardeşinden allojenik nakil yapıldı. Grade 2 üzerinde akut GVHD gözlenmeyen hastanın hepatit B reaktivasyonu ve sonrasında gelişen pulmoner emboli tablosu üzerine romatolojik değerlendirmesi sırasında istenen Antikardiyolipin IgM > 120. Antikardiyolipin IgG: 31 (+) saptandı ve kasım-aralık 2022 tarihleri arasında geçici antifosfolipid antikor sendromu lehine düşünülerek 3 seans plazmaferez desteği aldı. Hematolojik açıdan takiplerinde lösemi açısından remisyonda izlenen hastanın aralık 2022 tarihinde yapılan torax bt görüntülemelerinde organize pnömoni paterni lehine değerlendirilen peribronkovasküler dansite artışları görüldü. Steroid tedavisi ile izlendi; klinik tablosunda ve şikayetlerinde artış görülen hastanın ocak 2023 tarihli torax bt görüntülemesinde Bilateral akciğer parankiminde bronşektazik değişiklikler, peribronşiyal kalınlaşmalar, yeni gelişen buzlu cam sahaları raporlandı ve Cytomegalovirus (CMV), pneumocystis pnömonisi (PCP) ? açısından hasta değerlendirildi. Bu yönden istenen tetkikleri negatif gelen hasta yüksek doz steroid tedavisi ve high flow desteğiyle izlendi. Devam eden süreçte hastanın renal fonksiyonları progresif oalrak bozuldu; BUN: 41 mg/dL. Kreatnin: 2.34 mg/dL. Kreatnin kleransı: 27 mg/dL.

İdrar proteini: 693 mg/gün olarak saptandı. İdrar sedimentinde beyaz küre yokru ve kırmızı küre :14 saptandı. İdrar kültüründe üreme olmayıp Anti-dsDNA,Anti- SM, ANCA ve Anti GBM negatifti. Bunun üzerine hastaya tanısal amaçlı böbrek bx işlemi yapıldı: Glomerülıt, perıtübüler kapillarit, interstisyal inflamasyon ve tübülit dikkati çekmekteydi. Immun-florasan boyama nonspesifik olup ileri kronik tübülointerstisyel zedelenme (tübüler atrofi/,interstisyal fibrozis, korteksin %50 si)- arterde intimal fibrozis, orta-ağır şiddette; arteriollerde hyalinozis, hafif - orta şiddette tespit edildi. Bu bulgular ışığında hastanın böbrek biyopsi sonucu ; trombotık mikroanjıyopati, subakut evre ve graft versus host hastalığı - renal tutulum ıle uyumlu bulgular lehineydi. GVHD ve trombotık mikroanjiyopati tablosu birlikteliği dikkate alınarak hastaya haftalık 900mg/gün ekulizumab başlandı. Toplamda 8 doz verildi ve ilaca yanıt alınamayınca bu tedavisi kesildi. Hasta halen lösemik açıdan remisyonda ve kreatinin kleransı plato çizerek kliniğimiz ve nefroloji bölümümüzce ortak olarak takip edilmektedir.

Sonuç ve Tartışma: Allojeneik nakil sonrası böbrek GVHD ile trombotik mikronajiyopati birlikteliği gösteren olgumuzu ele aldık. Nadir görülen bu GVHD şekli ve mikroanjitopatik eşlikçisi, hem tanısal sürecin zorluğu hem de tanı sonrası hastalık yönetimi açısından oldukça zor ve kompleks bir süreci oluşturur.

Başlangıçta bu tanıya ulaşana kadar, özellikle nefrotoksik ilaçlar veya enfeksiyonlar gibi nakil sonrası böbrek fonksiyon bozukluğunun diğer nedenleriyle semptomların örtüşmesi nedeniyle renal GVHD 'yi tanımak hususunda erken aksiyon alınması güç olabilir. Tanı için interstisyel inflamasyon, tübüler hasar ve glomerülitin ispat edilmesi gerekir; bir böbrek biyopsisi şarttır.

Tedavide genellikle immünsüpresif tedavinin yoğunlaştırılması esastır, ancak bu durum enfeksiyon riskini artırma potansiyeli nedeniyle ve/veya altta yatan hastalığın nüksetmesi riskini barındırdığından dikkatle ve dengeli bir şekilde yapılmalıdır Erken tanı ve tedavi, allo-SCT sonrası renal GVHD'li hastalarda sonuçları iyileştirmek için çok önemlidir.

Anahtar kelimeler: GVHD, böbrek, trombotik mikroanjiyopati

Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

P-141 Referans Numarası: 427

BAĞIŞIKLIĞI TAM HASTADA EŞ ZAMANLI MULTİPL MİYELOM VE KAPOSİ SARKOMU

Ulviyya Hasanzade[1], Yunus Çatma[1], Simge Erdem[1], Dilek Deniz[2], Nur Rana Karakaya[2], Ali Yılmaz Altay[3], Gülçin Yeğen[3], Sevgi Kalayoğlu Beşişık[1]

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

Giriş: Kaposi sarkomu (KS) endotel orjinli olduğu düşünülen iğ hücrelinin aşırı proliferasyonu ile gelişen bir vasküler tümördür. Tümör hücresinde insan herpes virüsü 8 (HHV-8) veya KS ile ilişkili herpes virüsü (KSHV) genomik materyali bulunur. KSHV monosit /makrofajları infekte eder, sitokin salınımına yol açar. KSHV'de interlökin-6 (IL-6) benzeri ürün kodlaması yapan gen yapısı belirlenmiştir. IL-6 parakrin etki ile tümörün gelişimine ayrıca IL-6R ile etkileşim yoluyla, Ras/MAP kinaz ile Jak/STAT sinyal ileti yolağını etkiler. Lenfoid hücre son olgunlaşma basamağı plazmositlerinin hayatta kalması ve çoğalması için sinyal sağlanmış olur. KSHV ile lenfoproliferatif neoplaziler arasında (primer efüzyon lenfoması, multisentrik Castleman hastalığı ve multipl miyelom; MM) ilişki bildirilmiştir.

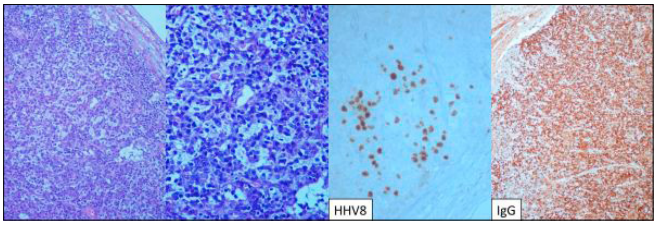
KS'de tanıya dokuda lenfositler, endotel hücreleri ve iğ hücrelerine yönelik immunohistokimyasal boyalar ile tanıya ilerlenir. KS 1) endemik, 2) HIV infeksiyonu ile birlikte 3)iyatrojenik 4) klasik olarak sınıflanır. Klinikte deri ve mukozalarda yama veya nodüler yapılar gelişmesi karakterizedir. Lenf düğümü ve akciğer tutulumu gelişebilir. Bazı olgularda tanıdan itibaren hızla ilerleyici seyir gözlenir. Akdeniz ülkelerinde çok, prevalans %10 oranında bildirilmiştir. Bağışıklığı tam bireylerde pek rastlanmaz.

Olgu: 62 yaş kadın 39 derece ateş, 10 gündür boyunda şişlik, nefes darlığı, idrar çıkışında azalma şikayetiyle değerlendirildi. Hastada bisitopeni (hemoglobin 5.6gr/dl, trombosit: 19.000/µl), hiperferritemi (ferritin: 4278ng/mL), hipertrigliseridemi (Trigliserit: 179mg/dl) ve hipofibrinojenemi (fibrinojen: 122mg/dl) saptandı. D-Dimer yüksek (2062 µg/ml) ve serum kreatinin üst sınırda idi (1,3mg/dl). Makrofaj aktivasyon sendromu (MAS) düşünüldü. HRCT'de pulmoner trombemboli saptanması nedeniyle antikoagülan tedavi başlandı. MAS'a yol açan hastalık taramasında EBV viremi (EBV-DNA: 2026 ml/kopya) ve PET-BT'de yaygın lenfadenomegali ve ve hepatosplenomegali izlendi. Kemik lezyonu görülmedi. Tanıısal amaçlı servikal lenf düğümü eksizyonu ve kemik iliği biyopsisi yapıldı. Ardından MAS ve EBV viremisine yönelik dekzametazon ve haftalık anti-CD20 Ritüksimab tedavisi başlandı. Bu arada serum protein elektroforezinde paraproteinemi (M proteini 1gr/dl) ve serum immunfikzasyon elektroforezinde IgG tipte monoklonal gamopati saptandı. Serum serbest kappa/lambda oranı (30/36: 0,83) normal sınırlarda idi. Kemik iliği incelemesinde hemafagositoz ve %15 oranında plazma hücre artışı monotipik olarak gözlendi. Lenf düğümünde IgG monotipisi gösteren yoğun plazma hücre proliferasyonu ile vasküler endotelde olduğu düşünülen HHV8 immunreaksiyonu saptandı. Kemik iliğinde HHV8 ve EBER in situ hibridizasyon incelemesi ise negatif bulundu.

Multipl Myelom (aktif/ smoldering?) ve KS tanıları alan hastada tedavi sıralamasında MM tedavisi önceliği verildi. Bortezomib siklofosfamid dekzametazon (VCD) ile remisyon indüksiyonu yapıldı. Üçüncü kürün sonuna doğru MAS belirtileri tamamen geriledi. Altta yatan tümörün gerilemesi ile MAS gerilediğinden aktif MM kabul edilip tedavi 8 küre tamamlandı. Onkoloji izlemine devredildi.

Sonuç: Olgumuz önceden bağışıklığı tam bir bireyde KSHV ilişkili vasküler tümör gelişmesi, KS zemininde MAS ve eş zamanlı KSHV ilişkili lenfoproliferatif neoplazi olarak MM gelişmesi ile tanısal nadir ve yönetimi zor bir olgu idi. Virüs ve lenfoproliferatif neoplazi patogenezi ve monosit aktivasyonu ile sitokin salınımı akıbet farkındalığı açısından sunulması uygun görüldü.

Anahtar kelimeler: Kaposi sarkomu, Multipl myelom, Makrofaj aktivasyon sendromu



Lenf gangliyonunda subkapsüler alanda yarık benzeri vasküler yapılar ve yaygın, yoğun plazma hücre infiltrasyonu görülmekte. Yarık benzeri alanlarda HHV8 (+) olup, kaposi sarkomu ile uyumludur. Plazma hücreleri K ve λ açısından politipik karakterde olup, IgG monotipisi göstermekte.

Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

P-142 Referans Numarası: 428

OTOLOG HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ YAPILAN HODGKİN LENFOMA TANILI OLGUDA NADİR BİR KOMPLİKASYON: PARVOVİRÜS B19 ENFEKSİYONU İLİŞKİLİ GUİLLAİN-BARRE BENZERİ SENDROM VE APLAZİ

Tuğba Usta[1], Mustafa Murat Özbalak[1], Elif Sakcı[1], Ulviyya Hasanzade[1], Muhammed Şenkal[2], Meliha Nalçacı[1], İpek Yönal Hindilerden[1]

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

Parvovirus B19 (B19V) enfeksiyonu, çocuklarda ateş, eritemli döküntüler ile prezente olmasına rağmen erişkinlerde ön planda eklem ağrılarına neden olan bir enfeksiyondur. Hematopoetik kök hücre nakli alıcılarında B19V enfeksiyon aktivasyonu görülebilmekte ve klinik bulguları değişkenlik göstermektedir. Beklenen belirtiler yorgunluk, eklem ağrısı, cilt döküntüsü olmasına rağmen santral ve periferik sinir sistemi ile ilişkili nörolojik komplikasyonlar görülmektedir. Parvovirüs B19 enfeksiyonu sonrası periferik sinir sistemi belirtileri arasında parestezi, karpal tünel sendromu ve Guillain-Barre sendromu yer alır.

Otolog hematopoetik kök hücre nakli (OHKHN) yapılan Hodgkin Lenfoma hastamızda parvovirus B19 enfeksiyonu sonrası gelişen Guillain-Barré benzeri sendromu ve eşlik eden aplaziyi sunacağız.

Kronik hastalık öyküsü olmayan 30 yaşında kadın hasta, sağ supraklavikular bölgede gelişen şişlik nedenli tetkik edildiğinde alınan biyopsi ile CD30+ Hodgkin lenfoma Klasik tip, Nodüler Skleroz tanısı aldı. Çekilen PET/BT ile mediastende 17 cmlik bulky kitle tespit edildi ve evre 3B

olarak değerlendirilen hastaya ABVD kemoterapi protokolü başlandı. 6 kür tedavi sonrası primer refrakter olarak değerlendirilen hastaya 2 kür brentuximab vedotin+ESHAP sonrası kemosensitif olan hastaya 3.kür ile otolog kök hücre nakli yapılması planlandı. Bu protokol ile kök hücre mobilizasyonu başarısız oldu. Pleriksafor ile yapılan kök hücre toplamada 5,45 x 10^6 /kg CD34+ hücre toplandı ve hastaya nakledildi. +9. günde nötrofil engraftmanı oldu. Trombosit engraftmanı sağlanamadı.

Hastanın brentuksimab ile ilişkilendirilen sadece alt ekstremite distalinde olan uyuşma tarzı şikayetleri olup nakil öncesinde bu şikayetleri Grade 1 seviyesine gerilemişti. Nakil sonrası 14. günde assendan tarzda ellerde ve ayaklarda uyuşma, nöropatik ağrı şikayetleri gelişti. Yapılan EMG'de aksonal dağılım gösteren duysal ve motor polinöropati tespit edildi. Kraniospinal MR'da patoloji saptanmadı. Nöropati ile ilişkili olabilecek tedaviler gözden geçirilerek etiyolojide etkisi olabilecek kolistin antibiyoterapisi kesilmesine rağmen şikayetleri devam eden hastada eş zamanlı olarak lökopeni, anemi ve trombositopeni derinleşmesi üzerine parvovirus B19 PCR gönderildi. Trombositopeni nedenli LP yapılması riskli olarak değerlendirildi. Hastanın PCR yöntemi ile serum parvovirus DNA 30 IU/ml olarak saptandı. Hastanın nakil öncesi bakılan parvovirus B19 IgG ve IgM negatif olup nörolojik şikayetler sonrasında bakılan parvovirus B19 IgG pozitif, IgM negatif saptanmıştır.

Hastada yeni gelişen nöropati ve buna eklenen sitopeni derinleşmesi tablosu bir arada düşünüldüğünde parvovirus ilişkili Gullian Barré benzeri nöropati tablosu ve eşlik eden aplazi olarak değerlendirildi. Günlük muayenesinde nöropatinin diz ve dirseklere kadar çıktığı, ilerleme göstermediği, yutma güçlüğü ve solunum sıkıntısına sebep olmadığı göz önünde bulundurulup plazmaferez tedavisi başlanmadı. Hastaya 5 gün 0,4 g/kg dozunda IVIG tedavisi verilmesi sonrası nöropati şikayetleri azaldı. Nakilin birinci ayının sonunda yapılan kemik iliği biyopsisinde yağ dokusu %50-90 oranında, granulositik ve megakaryositer seride regresyon izlendi ve parvovirus immunhistokimyası negatif saptandı. Nöropati şikayetleri azalmakla birlikte devam eden hastaya 10 gün daha 0,4 g/kg IVIG tedavisi verildi. Hastanın lökositleri yükseldi. İkinci IVIG tedavisi sonrası nöropatisi tamamen geriledi.

Hastanın takiplerinde serumda parvovirus B19 halen saptanmakla beraber (42 IU/mL) sitopenileri devam etmekte, aralıklı ES ve TF replasmanı yapılmaktadır. OHKHN sonrası gelişen nörolojik hadiseler ve pansitopenide, ilaca bağlı durumlar dışlanması halinde parvovirus B19 enfeksiyonu nadir de olsa ihtimaller arasında düşünülmelidir.

Anahtar kelimeler: Hodgkin lenfoma, otolog kök hücre nakli, kemik iliği aplazisi, guillian barre sendrom

Kaynaklar

Rogo LD, Mokhtari-Azad T, Kabir MH, Rezaei F. Human parvovirus B19: a review. Acta Virol. 2014;58(3):199-213. PMID: 25283854

Tomás-Velázquez A, Escribano Á, Rodríguez-Garijo N, Estenaga Pérez de Álbeniz Á, Reina G, España A. Acute parvovirus B19 infection: analysis of 46 patients. Med Clin (Barc). 2020;155(1):26-29. PMID:32143947

Sammut et al. Clinical and immune features of human parvovirus B19 infection in allogeneic stem cell transplantation recipients:A retrospective monocentric study-Transpl Infect Dis. 2023;25:e14118.

Holterhus et al. Clinical and immune features of human parvovirus B19 infection in allogeneic stem cell transplantation recipients: A retrospective monocentric study Transpl Infect Dis. 2023;25:e14028.

İnfeksiyon ve Destek Tedaviler

P-143 Referans Numarası: 429

YAYGIN DEĞİŞKEN İMMÜN YETERSİZLİK OLGUSUNDA PROGRESİF MULTİFOKAL LÖKOENSEFALOPATİ

Dilek Keskin[1], Doğa Uğurlar[2], Arzu Algün Gedik[3], Murat Akarsu[4]

[1]Sbü Kanuni Sultan Süleyman Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Bd.
[2]Sbü İstanbul Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Beyin Cerrahisi Bd.
[3]Sbü İstanbul Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Abd.
[4]Sbü Kanuni Sultan Süleyman Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Abd.

Giriş ve Amaç: Progresif multifokal lökoensefalopati (PML), immünsüpresif bireylerde son derece mortal giden polyoma ailesinden JC virüs ile gelişen yavaş ilerleyici ensefalitlerden biridir. Olgumuzu sunarak ileri yaşta agresif lenfoma olana kadar tanı alamamış yaygın değişken immün yetersizliği (YDİY) bulunan hastanın kaybına yol açan PML tablosu ile farkındalığı arttırmayı amaçladık.

Olgu: Hastanenin aile hekimine ateş, halsizlik ve kilo kaybı ile başvuran 59 yaşında kadın olgu masif splenomegali ve pansitopeni olması üzerine tarafımıza yönlendirilmişti. Olgu B semptomları yokken dış merkezde kemik iliği biyopsisi yapılarak primer myelofibroz (PMF) tanısı almıştı. İlk değerlendirilmesinde; yaymasında lökoeritroblastik tablo ya da serum LDH düzeyinde artış görülmemiş ve ingüinal lenfadenomegalisi olduğu saptanmıştı. Eski biyopside hafif retikülin artışı dışında patolojik bulgu belirtilmemişti ve PMF 'yi drive eden mutasyon yoktu. Serum protein elektroforezinde gama bandı agamaglobulinemik denecek kadar paralitik olup sayısal olarak tüm Ig düzeyleri düşüktü (Resim 1). Olgunun yakını son zamanlarda kan nakli artık yapılmadığını bu yüzden iyice halsizleştiğini söyledi. Her kan takılmasından sonra annesinin yoğun bakımlık olduğunu ve allerjik reaksiyonlar geliştiğini söyledi. Hasta B semptomları için yatırılarak T hücreden zengin B hücreli lenfoma tanısı konuldu ve YDİY olduğu anlaşıldı. Tanı alana kadarki süreçte makrofaj aktivasyon sendromu gelişmesi üzerine deksametazon tedavisi ve IvIg desteğine başlandı. 6 siklüs ritüksimab, siklofosfamid, doksorubisin, vinkristin ve metilprednizolon tedavisi ile tam yanıt elde edildi. Hastaya evre 4 hastalığı olduğundan 2 siklus ritüksimab monoterapi olarak devam edildi. Muhtelemen deksametazon tedavisi uzadığı için kemoterapi alırken valaksiklovire rağmen geniş alan herpetik dermatit olan olgu remisyona girdikten 3 ay sonra sol bacakta güçsüzlük, saldırgan tutum ve uykusuzluk şikayeti ile polikliniğe başvurdu. Kranial MRI'nda multiple kontrast tutan lezyonlar ve hemoraji görülerek lomber ponksiyon yapıldı (Resim 2). Hücreden fakir beyin omurilik sıvısı (BOS) flow sitometrik ve sitopatolojik olarak özelliksizdi. JC virüs DNA, Polimeraz zincir reaksiyonu ile 20X106 kopya gelmesi üzerine PML tanısı konuldu. Ancak hastada olası eş zamanlı lenfoma, YDİY beyin tutulumu ekarte edilemeyeceği için beyin biyopsisi yapıldı ve JC virus ile enfekte olduğu, tablodan sadece PML' nin sorumlu olduğu anlaşıldı. Bildirilen olgu serileri baz alınarak olguya mirtazapin 30mg/gün, meflokin 250 mg/gün indüksiyon tedavisi başlandı. Deksametazon ve IvIg ile desteklendi. Meflokin 250 mg/hafta ile idameye geçildi. Tedavinin ilk haftasında hastanın saldırgan tutumu geriledi. Ancak uykusuzluk sorunu ketiapin, antihistaminiklere rağmen aşılamadı. Günler içinde sol üst ekstremitede de güçsüzlük ve koreiform hareketler belirdi. Uygunsuz ADH salınımı sendromu gelişti ve solunum paterni değişerek tedavinin 24. gününde solunum arresti ile kaybedildi.

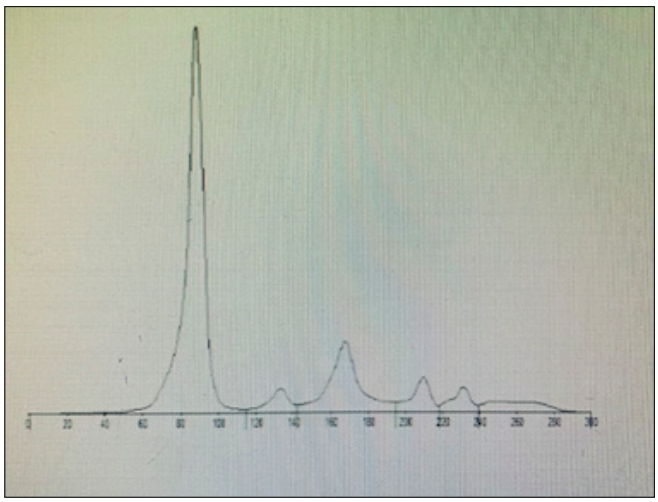
Tartışma ve Sonuç: Yavaş ilerleyen ensefalitlerin tipik örneklerden biri olan PML, daha ziyade CD4 lenfopenik bireylerde gelişmesi beklense de B lenfopenik bireylerde de geliştiği görülmektedir. Yoğun immünoterapi bazlı tedaviler ve immünsüpresif ajan kullanımı ile PML daha sık görülmeye başlanmıştır. Tanı için klinik, radyolojik, mikrobiyolojik ve patolojik beraberlik gerekir.

Güncel kabul gören bir tedavisin olmaması nedeni ile tedavi sadece deneysel noktada kalmaktadır. Ritüksimab, PML gelişimine neden olduğu gösterilmiş monoklonal antikorlardan biridir. Olgumuzun ritüksimab maruziyeti JC virüs reaktivasyonuna sebep olmuş olabilir. Ancak ritüksimab ile gelişen PML olguları çoğu kez tedavinin erken dönemlerinde bu tablo ile komplike olmuştur. Bizim olgu tedavisi bittikten 3 ay sonra karşımıza çıkmıştır. Elbette YDİY olması JC virüsü ile ensefalit olmasına sebep olmaktadır. Olgunun CD4 lenfopenisi baştan beri yoktur (1600-1800/mm3). Ancak B lenfopenisi vardır (400-500/mm3). İmmün yeniden yapılanma dışında standart tedavisi olmayan PML için olgumuz son derece şansızdı. Bu olguların tipik klinik seyirde olmaması tanının gecikmesine neden olmaktadır. Gecikmenin önüne geçilmesi de tanı koyacakların standart yaklaşımdan sıyrılması ile mümkün olacaktır.

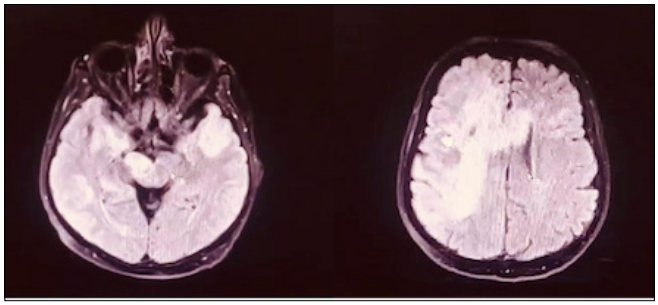
Anahtar kelimeler: PML, hipogamaglobulinemi, JC virus

Kaynaklar

1. PML diagnostic criteria, Joseph R. Berger, Allen J. Aksamit, David B. Clifford, et al. Neurology. 2013 Apr 9; 80(15): 1430–1438.
2. Progressive multifocal leukoencephalopathy successfully treated with mefloquine and literature review, Sungjoon Yoon, Yongmoo Kim, Seon-Jae Ahn, Kon Chu, Encephalitis. 2021 Oct; 1(4): 111–119.
3. Progressive multifocal leukoencephalopathy and the spectrum of JC virus-related disease, Irene Cortese, Daniel S. Reich, Avindra Nath, Nat Rev Neurol. 2021; 17(1): 37–51.



Resim 1. Olgunun serum protein elektroforezi



Resim 2. Olgunun kranial MRI'ında multiple lezyonlar

Erişkin Akut Lösemiler

P-144 Referans Numarası: 432

AKUT LÖSEMİ TANISIYLA KEMOTERAPİ ALAN HASTALARDA ANOREKTAL HASTALIKLAR: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Gülçin Çelebi[1], Ajda Güneş[2], Fahri Şahin[2], Güray Saydam[2], Mahmut Töbü[2], Mine Hekimgil[3], Filiz Vural[2], Nur Akad Soyer[2]

[1]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Bilim Dalı
[2]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı
[3]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Bilim Dalı

Giriş: Akut lösemilerde, en önemli mortalite sebebi; özellikle remisyon-indüksiyon döneminde verilen kemoterapiler neticesinde ortaya çıkan ağır ve uzamış nötropeniye bağlı olarak gelişen nötropenik ateştir. Nötropenik ateş esnasında en çok akciğer enfeksiyonları görülmekle birlikte; anal/rektal bölgeyi ilgilendiren, özellikle anal apse, hemoroid, fissür ve fistül gibi sorunlarla karşılaşılabilmekte ve bunlar hayatı tehdit olabilmektedir.

Amaç: Akut lenfoid veya myeloid lösemi tanısıyla tedavi gören hastalarda anal/rektal hastalık görülme sıklığı, eşlik eden faktörler, tedavi sonuçları ve sağkalım üzerine etkilerinin araştırılması planlanmıştır.

Materyal-Metod: Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Kliniğinde 2016-2021 yılları arasında akut lenfoid veya myeloid lösemi tanısıyla tedavi gören 325 hasta retrospektif taranmıştır. Hastalarda anal/rektal hastalık olarak; hemoroid, ishal, anal apse, anal fissür, fistül, kabızlık, proktit/rektit, nekrotizan fasiit ve anal invajinasyon taranmıştır.

Bulgular: 325 hasta akut myeloid veya lenfoid lösemi tanısıyla kliniğimizde yatarak tedavi görmüştür. Bu hastaların 49'u 86 anal/rektal hastalık geçirmiştir. Anal/rektal hastalık dağılımına bakıldığında; 27 hastada hemoroid, 15 hastada ishal, 14 hastada anal apse, 13 hastada anal fissür, 6 hastada fistül, 4 hastada kabızlık, 4 hastada proktit/rektit, 2 hastada nekrotizan fasiit ve 1 hastada anal invajinasyon saptanmıştır. Nötropeni başlangıcından anal/rektal hastalığa kadar geçen süre ortalama 32,1 günken, hastaların toplam nötropeni süresi ortalama 57,2 gün saptanmıştır. Hastaların anal/rektal olay saptandığındaki laboratuvar değerlerinin ortalamasına bakıldığında CRP:71,86 mg/L, nötrofil:424,25/µL, hemoglobin:7,91 g/dL, trombosit:49975/µL olarak bulunmuştur.

Sonuç ve yorum: Bizim çalışmamızda, akut lösemi tanısıyla tedavi alan hastalarda en çok hemoroid ve anal apse varlığı dikkati çekmiştir. Literatürde anal/rektal hastalıklar, akut miyeloid lösemi de dahil olmak üzere hematolojik maligniteli hastaların %5 ila %9'unda görülürken; bizim hasta grubumuzda %15,3 olarak saptanmıştır.

Anal/rektal olay görülme durumu; uzamış nötropenide, ağır kemoterapi rejimi alanlarda, immobilize ve ileri yaş hastalarında daha belirginken, özellikle akut myeloid lösemi hastalarında daha fazladır. Bunun sebebi, bu hastaların AraC ve antrasiklin içeren ağır tedaviler almaları ve uzamış nötropeni süreleridir.

Sonuç olarak akut lösemi tanısıyla kemoterapi başlanacak hastalara, tedavi öncesinde ve tedavi esnasında iyi bir anal/rektal hastalık sorgusu ve muayenesi yapılmalı; saptanan patolojilerde, cerrahi dahil hızlı müdahale edilmelidir.

Anahtar kelimeler: Akut lösemi, Anal apse, Hemoroid, Nötropeni

İnfeksiyon ve Destek Tedaviler

P-145 Referans Numarası: 433

İMMÜN YETERSİZLİK OLGUSUNDA JC VİRÜS İLİŞKİLİ PROGRESİF MULTİFOKAL LÖKOENSEFALOPATİ KLİNİK YÖNETİMİ

Tuba Özkan Tekin[1], Tuğrul Elverdi[1], Uğur Uygunoğlu[2], Ayça Kıykım[3], Sinem Nihal Esatoğlu[4], Rıdvan Karaali[5], Muhlis Cem Ar[1]

[1]İstanbul Üniversitesi-cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları-hematoloji Bilim Dalı
[2]İstanbul Üniversitesi-cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroloji Ana Bilim Dalı
[3]İstanbul Üniversitesi-cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı
[4]İstanbul Üniversitesi-cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları-romatoloji Bilim Dalı
[5]İstanbul Üniversitesi-cerrahpaşa. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları Ve Klinik Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı

Ciddi kombine immün yetmezlik tanılı 22 yaşında olgu 16 yaşından bu yana düzenli intravenöz immunglobulin (İVİG) tedavi altında izlenmekteydi. Nörobilişsel olarak bilinen bir öyküsü olmayan kadın hasta kasım 2023'de bir aydır devam eden denge kaybı koordinasyon bozukluğu nedenli bilateral göz altı ekimoza yol açan düşme ve eşlik eden sol yüz yarımında uyuşma yakınması ile nöroloji tarafından tetkik edildi. Bu döneme kadar öyküsünde düzenli İVİG tedavi, seronegatif romatoid artrit/otoenflamatuar sendrom kliniği nedenli anakinra (IL-1Ra) ve profilaktik antimikrobiyal tedavi kullanımı olduğu, üç kardeşten birisinin de benzer şekilde immünyetersizlik tanısı ile takipte olduğu öğrenildi. Kranial MR'da pons her iki yarımında, sağ orta serebellar pedinkülden sağ serebellar hemisfere uzanan alanda yeni gelişen hiperintens lezyon izlendi. İVİG replasman altında IgA:34 IgM:6 IgG:777 olarak sonuçlandı. Beyin omurilik sıvısı (BOS) akış sitometride CD4:8 oranı 1.1 civarında değerlendirildi. Eş zamanlı periferik kanda CD4 ve CD8 oranları toplam kan hücreleri içinde sırasıyla % 4.8 ve % 31.8'di. BOS'da JK virus-PCR 2190 kopya geldi. JK virüs ilişkili progresif multifokal lökoensefalopati tanısı ile takibe alındı. Altta yatan immün yetmezliğin tedavisine yönelik allojeneik kök hücre açısından değerlendirildi. Ancak uygun verici kardeşte de benzer preklinik bulgular olması nedeniyle etyolojiyi saptamak üzere tüm gen analizi istendi. DNA analizlerinde immunyetmezliği açıklayan patojen mutasyon saptanamadı. İlgili branşlar ile değerlendirilerek bu süreçte viral replikasyon ve nörolojik kötüye gidişi durdurmaya yönelik öncelikle meflokin + mirtazapin protokolü başlandı (3 gün 250mg meflokin sonrasında 4 hafta haftalık meflokin 250mg + mirtazapin 15mg/gün). Eşzamanlı sidofovir 5mg/kg/15gün tedavi verildi. 4. Hafta sonunda klinik olarak düzelme olmaması üzerine literatürde vaka düzeyinde etkinliği gösterilebilmiş eş zamanlı Plazmaferez 5 seans/gün ve Nivolumab 3mg/kg/15gün (2 kurs) tedavi uygulandı. Tedavinin tamamlanmasından 2 hafta sonra bakılan kranial MR görüntülemede kısmi yanıt sağlanırken beyin omurilik sıvısı değerlendirmesinde JK virüs kopya sayısının da düştüğü (216 kopya) izlendi. Ancak nörolojik fonksiyonlarda geriye dönük düzelme sağlanamadı. Tanı sonrası 3. ayda solunum arresti nedeniyle hasta kaybedildi.

Anahtar kelimeler: immünyetmezlik, lökoensefalopati, JK virüs

Kaynaklar

1. Bernard-Valnet R, Koralnik IJ, Du Pasquier R. Advances in Treatment of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy. Ann Neurol. 2021 Dec;90(6):865-873. doi: 10.1002/ana.26198. Epub 2021 Sep 7. PMID: 34405435; PMCID: PMC9291129.
2. Maréchal E, Beel K, Crols R, Hernalsteen D, Willekens B. Long-Term Survival after Progressive Multifocal Leukoencephalopathy in a Patient with Primary Immune Deficiency and NFKB1 Mutation. J Clin Immunol. 2020 Nov;40(8):1138-1143. doi: 10.1007/s10875-020-00862-y. Epub 2020 Sep 11. PMID: 32918165
3. Clifford DB, Nath A, Cinque P, Brew BJ, Zivadinov R, Gorelik L, Zhao Z, Duda P. A study of mefloquine treatment for progressive multifocal leukoencephalopathy: results and exploration of predictors of PML outcomes. J Neurovirol. 2013 Aug;19(4):351-8. doi: 10.1007/s13365-013-0173-y. Epub 2013 Jun 4. PMID: 23733308; PMCID: PMC3758507.
4. Elphick GF, Querbes W, Jordan JA, Gee GV, Eash S, Manley K, Dugan A, Stanifer M, Bhatnagar A, Kroeze WK, Roth BL, Atwood WJ. The human polyomavirus, JCV, uses serotonin receptors to infect cells. Science. 2004 Nov 19;306(5700):1380-3. doi: 10.1126/science.1103492. PMID: 15550673.
5. Segarra-Newnham M, Vodolo KM. Use of cidofovir in progressive multifocal leukoencephalopathy. Ann Pharmacother. 2001 Jun;35(6):741-4. doi: 10.1345/aph.10338. PMID: 11408993.

Tablo 1. İbrutinib tedavisi alan hastaların özellikleri

Hasta	Şimdiki Yaşı/Cinsiyeti	Tanı Yaşı	Ek Hastalık	Semptom	Organ Katılımı
1	81/E	75	HT,PAH	Halsizlik	Splenomegali
2	84/E	60	Osteoporoz	Halsizlik	Yok
3	83/E	68	HT, iskemik SVO	Halsizlik	Lenfadenopati
4	62/E	62	Şizofreni	Halsizlik, baş ağrısı	Yok

Tablo 2. Hastaların Almış Olduğu Tedaviler

Hasta	1.Sıra Tedavi	1.Sıra Tedavi Yanıtı/Süresi	2.Sıra Tedavi	2.Sıra Tedavi Yanıtı/Süresi	3.Sıra Tedavi	3.Sıra Tedavi Yanıtı/Süresi
1	R-CVP (6 kür)	VGPR/40 ay	İbrutinib	PR/27 ay (tedavi devam etmekte)	-	-
2	Klorambusil (48 ay)	PR/240 ay	İbrutinib	PR/3 ay (tedavi devam etmekte)	-	-
3	R-CHOP (6 kür)	CR/108 ay	R-borte-dex (4 kür)	Progresyon	İbrutinib	PR/62 ay (tedavi devam etmekte)
4	İbrutinib	PR/3 ay (tedavi devam etmekte)				

■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

P-146 Referans Numarası: 434

İBRUTİNİB İLE WALDENSTROM MAKROGLOBİNEMİSİ TEDAVİSİ

Ali Yılmazer[1], Denis Çetin[1], Zehra Akşit Bozkına[1], Selin Kır[1], Nigar Abdullayeva[1], Damla Çağla Patır[1], Betül Kübra Tüzün[1], Denis Bozer[1], Bahar Sevgili[1], Ajda Güneş[1], Nur Akad Soyer[1], Fahri Şahin[1], Filiz Vural[1], Mahmut Töbü[1], Ayhan Dönmez[1], Güray Saydam[1], Mine Hekimgil[2], Aziz Murat Argon[3]

[1]Ege Üniversitesi Hastanesi Erişkin Hematoloji Bilim Dalı
[2]Ege Üniversitesi Hastanesi Patoloji Ana Bilim Dalı
[3]Ege Üniversitesi Hastanesi Nükleer Tıp Ana Bilim Dalı

Waldenstrom Makroglobinemisi (WM); kemik iliğinde lenfoplazmasitik lenfoma infiltrasyonu ve kanda IgM monoklonal gammopati varlığı ile kendini gösteren bir klinikopatolojik hastalıktır. Hastalar, hematopoetik dokuların infiltrasyonu (anemi, lenfadenopati, hepatosplenomegali) veya kanda monoklonal IgM varlığı ile ilişkili (hipervizikozite, periferik nöropati) semptomlar gösterebilirler. Tanı anındaki ortalama yaş 70 olmakla birlikte hastaların %10'undan azı 50 yaşın altındadır. Hastaların yaklaşık %60'ı erkektir. Tedavi gereksinimi olan WM'li hastaların ilk sıra tedavisi yaşa, semptomların şiddetine, eşlik eden hastalıkların varlığına ve hasta tercihlerine bağlı olarak değişir. Daha önce tedavi almamış, semptomatik WM'li hastaların çoğu için kabul edilebilir bir toksisite profiliyle rituksimab/bendamustin kombinasyonu 4-6 kür olarak tercih edilebilir. Bruton tirozin kinaz (BTK) inhibitörü ile sürekli tedavi, yaşlı yetişkinler ve sistemik kemoterapiye uygun olmayan veya istemeyen hastalar için uygun bir alternatiftir. Sistemik kemoterapiden sonra üç yıldan daha kısa sürede tekrarlayan semptomatik hastalarda BTK inhibitörleri oldukça etkili ve iyi tolere edilen tedavilerdir.Biz de bu yazıda Ege Üniversitesi Erişkin Hematoloji Bilim Dalında bir BTK inhibitörü olan ibrutinib ile tedavi edilen hastalarımızı inceledik.

Birimimizde WM tanısı ile takip edilip ibrutinib tedavisi alan 4 hasta bulunmakta. Hastalarımızın hepsi erkek olup, literatür ile uyumlu olarak ortalama tanı yaşı 66,25 olarak görülmüştür. Hastalarımızdan bir tanesi ek hastalığı nedeni ile ayaktan tedavi isteği üzerine 1.sırada ibrutinib tedavisi alırken diğer hastalarımız relaps veya relaps/refrakter hastalardır. Hastalarımızdan sadece birinde yan etki olarak minör burun kanaması görülürken herhangi bir kardiyak olay yaşanmamıştır. Hastalarımızın hepsi ibrutinib tedavisi ile beraber en az kısmı remisyona ulaşmıştır. Hastalarımızın özellikleri ve almış oldukları tedaviler tabloda gösterilmiştir.

İbrutinib tedavisi WM'li olgularda birinci sıra ya da sonraki sıra tedavilerde iyi bir seçenek olarak göz önünde bulundurulmalıdır.

Anahtar kelimeler: Waldenstrom, ibrutinib, makroglobinemi

■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

P-147 Referans Numarası: 435

NADİR BİR MYELOM BULGUSU: HİSTİOSİTLERDE IMMUNGLOBULİN DEPO BİRİKİMİ

Sinan Mersin[1], Resmiye Irmak Yüzügüldü[2]

[1]Muğla Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Dahiliye Abd, Hematoloji Bd
[2]Muğla Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Patoloji Abd

Multiple myelom hastaları, kemik iliğinde plazma hücre artışı ile seyreden plazma hücre diskrazi bozukluklarıdır. Hastaların çoğunda kemik iliğinde plazma hücre artışı dışında ek bulgu izlenmez iken nadiren bu hastalarda ek bulgular izlenebilir. Bunlar arasında özellikle amiloidoz akla gelse de, kemik iliğinde plazma hücrelerine komşu olan ve sentezlenen immunglobunleri fagosite ederek birikimlerini gösteren histiosit artışı bu bulgulardan biridir. Bu vakada da literatürde nadir görülen bu durumu izledik ve raporladık.

Vakamız 86 yaşında bir erkek hasta olup yaklaşık 12 yıl kadar önce Kappa hafif zincir myelom tanısı almış. O dönem bortezomib temelli bir tedavi alan hasta, yaklaşık 6 kür tedavi sonrası tam yanıtlı olması ve yaşı sebebi ile otolog nakile uygun olmaması sebebi ile takibe alınmış. İzlemlerinde son 6 ay öncesine kadar herhangi bir şikayeti olmayan hasta anemisi olması sebebi ile tekrar hematolojiye başvurdu. Burada yapılan ön incelemelerinde, serum protein elektroforezi ve serum/idrar immün elektroforezinde M proteini saptanmayan hastada anemi etyolojisi araştırılmak üzere kemik iliği biyopsisi yapıldı. Yapılan kemik iliği biyopsi sonucunda hastada kemik iliğinde yaygın plazma hücreleri (kappa pozitif) ile birlikte yaygın histiyositler izlendi. Bu birikim amiloidozdan farklı bir boyanma paterni içeriyordu ve ilgili resimler resim 1-4 arasında gösterildi. Patoloji raporu ile tekrar değerlendirilen hastada olası non-sekretuar myelom düşünülerek tekrar tedavi planlandı fakat hasta yaşı sebebi ile tedaviyi kabul etmedi ve daha sonrasında kontrollerine de gelmeyerek takibi bırakıldı.

Plazma hücreli diskrazilere eşlik eden histiyositoz, histiyositlerin sitoplazmasında monoklonal immunglobulin birikmesiyle karakterize nadir bir durumdur. Bu durum, monoklonal gamopati belirsiz önemi (MGUS), multipl miyelom (MM) veya lenfoplazmasitik lenfoma (LPL) gibi altta yatan lenfoproliferatif veya plazma hücresi bozukluklarıyla ilişkilendirilmiştir. Bu durum lokalize olarak kemik iliğinde bulunabilse de literatürde bu durumun vücutta amiloidoz gibi birçok farklı sistemi tutabileceği de gösterilmiştir. Klinik bulgular olarak çok farklı tablolar yaratmasa da bu durumun farkedildiğinde raporlanması hem literatüre katkı sağlayacak hem de bu vakaların klinik tedavilerinin belirlenmesi, takiplerinin ve prognozlarının belirlenmesinde önemli olacaktır.

Anahtar kelimeler: myelom, histiyosit, plazma hücresi, immunglobulin.

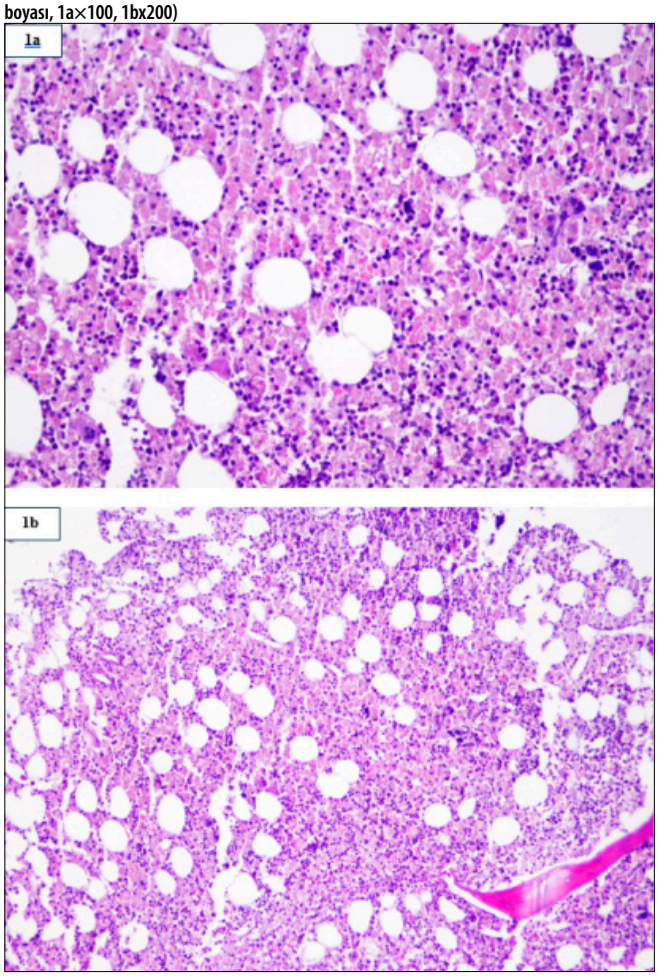
Kaynaklar

1. Wiese-Hansen, Hanne et al. "Immunoglobulin-Storing Histiocytosis: A Case Based Systemic Review." Journal of clinical medicine vol. 10,9 1834. 23 Apr. 2021, doi:10.3390/jcm10091834

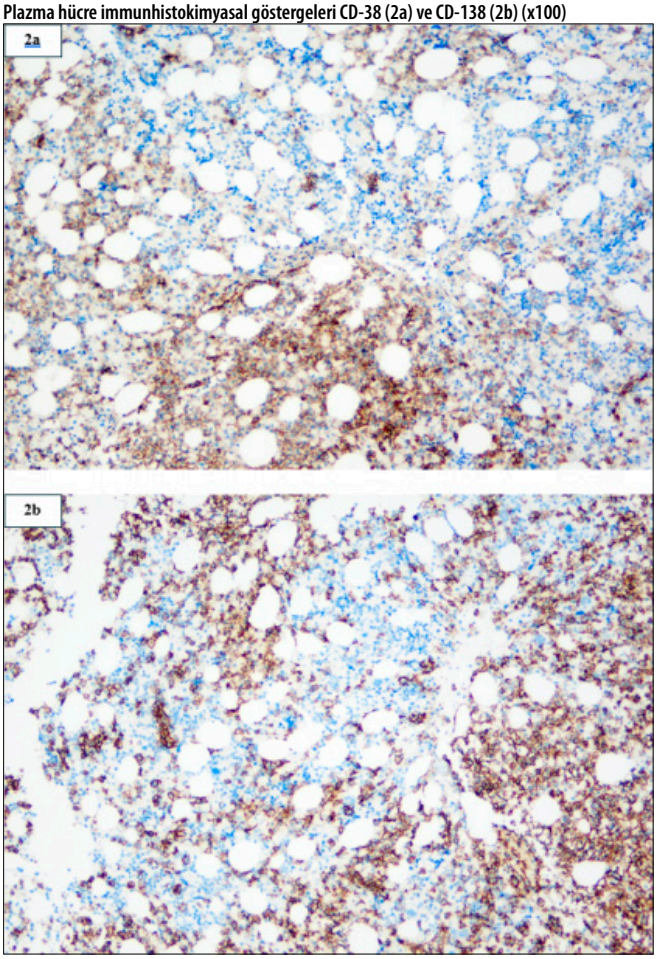
2: Hong Fang, April Chiu, Kaaren K Reichard, Crystal-Storing Histiocytosis in Bone Marrow: A Clinicopathologic Study of Eight Cases and Review of the Literature, American Journal of Clinical Pathology, Volume 149, Issue 2, February 2018, Pages 148–163, https://doi.org/10.1093/ajcp/aqx150

3: Reeders, Jocelyn et al. "Crystal-storing histiocytosis leading to the identification of IgG-kappa secreting lymphoplasmacytic lymphoma with crystalline nephropathy." Pathology vol. 52,2 (2020): 283-286. doi:10.1016/j.pathol.2019.11.004

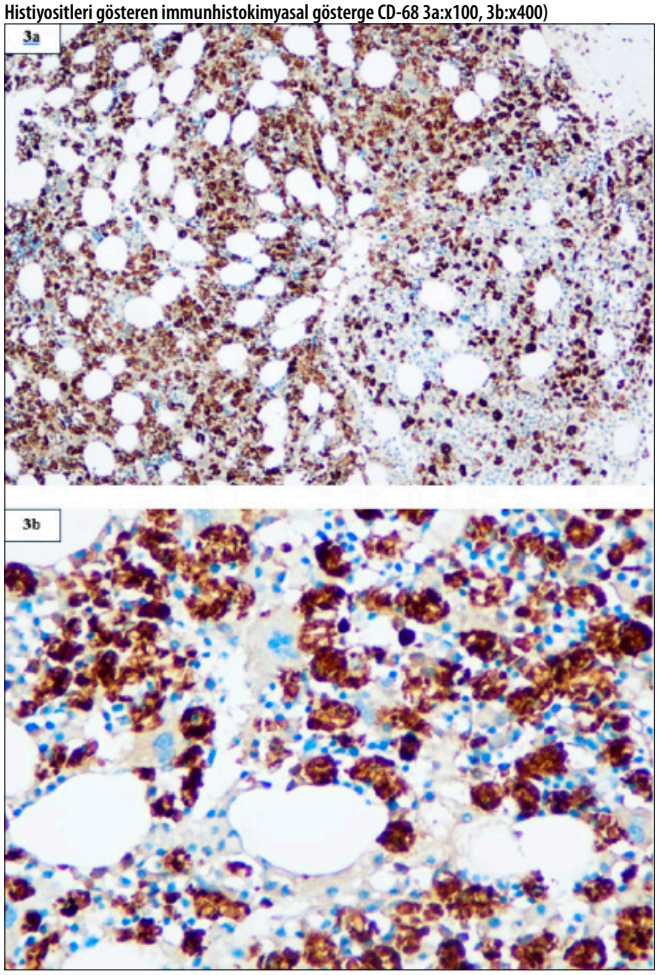
Plazma hücre infiltrasyonları ile karışık histiyositleri gösteren kemik iliği biyopsisi (h&e boyası, 1a×100, 1bx200)



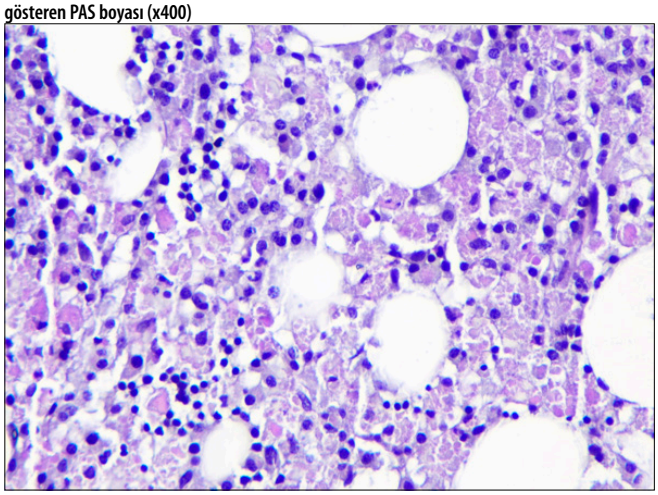
Plazma hücre immunhistokimyasal göstergeleri CD-38 (2a) ve CD-138 (2b) (x100)



Histiyositleri gösteren immunhistokimyasal gösterge CD-68 3a:x100, 3b:x400)



Plazma hücrelerini ve histiyositlerde depolanan hücre içi immünoglobulin birikimlerini gösteren PAS boyası (x400)



■ Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

P-148 Referans Numarası: 441

BEYİNDE ASPERGİLLUS APSESİ OLAN FEBRİL NÖTROPENİK HASTADA GRANÜLOSİT SÜSPANSİYONLARI İLE BAŞARILI HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ

Arzu Akyay[1], Yurday Öncül[1], Bengü Macit[1]

[1]İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Turgut Özal Tıp Merkezi

Giriş: Aplastik anemili ve hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) ihtiyacı olan hastalarda nötropeni ilişkili enfeksiyonlar önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Sağlıklı donörlerden granülosit koloni sitimüle edici faktör (G-CSF) kullanılarak elde edilen granülosit süspansiyonları bu hastalarda hayatı tehdit eden enfeksiyonlarda profilaktik ve terapötik olarak başarılı olarak kullanılmıştır. Febril nötropenik hastalarda ampirik geniş spektrumlu antibiyoterapiye en kısa sürede başlanması en temel yaklaşımdır (1,2). Beyin, akciğer gibi hayati organlarda fungal enfeksiyonlara sahip hastalarda HKHN oldukça risklidir. Bu hastalarda derin nötropenik dönemde nötrofil engrafmanı sağlanana kadar granülosit transfüzyonları yapılması mortalite riskini azaltıp nakil başarısını arttıracaktır. Burada talasemi majör (TM) nedeniyle HKHN olmuş ancak daha sonra rejeksiyon geliştirmiş ve otolog kemik iliği yeniden yapılanması gerçekleşmeyerek kemik iliği aplazide kalmış ve ikinci nakle kadar ki nötropenik dönemde beyinde mantar apsesi gelişen ve granülosit transfüzyonları yapılarak ikinci kök hücre nakli başarı ile gerçekleştirilen bir olgu sunulmuştur.

Olgu Sunumu: On altı yaşında kız hastaya TM tanısı ile 11 ay önce doku tipi tam uyumlu kardeşinden hazırlama rejimi olarak Pesaro Class III protokolü kullanılarak allojenik HKHN yapıldı. Nakilden 35 gün sonra %100 donör kimerizmi ile taburcu edilen hastanın takiplerinde HKHN'den 8 ay sonra kimerizm kaybı ve akabinde önce anemi, sonra 2 ay içinde pansitopeni gelişti. Kemik iliği biyopsisinde hücresellik %5 olarak tespit edildi. Pansitopeni etyolojisine yönelik yapılan tetkiklerde etyolojik bir neden saptanamadı. Takip eden dönemde hastanın kan değerlerinde düzelme olmadı. Hastada nakil sonrası bazı talasemik hastalarda görülebilen rejeksiyon sonrası otolog recovery gelişmeyip aplastik anemi gelişmişti. Daha sonra hastada derin nötropeni ve dirençli febril nötropeni gelişti. Geniş spektrumlu antibiyotikler ve sitomegalovirus PCR pozitifliği nedeniyle gansiklovir başlandı. Granülosit koloni stimüle edici faktör (GCSF) tedaviye eklendi. Ateşleri dirençli seyredince tedaviye antifungal olarak lipozomal amphoterisin B eklendi. Hasta GCSF ve kullanılan diğer ilaçlara yanıt vermedi akciğerde raller başladı. Mevcut tedaviye posaconazol eklendi. Posocanozolden 3 gün sonra ateşi düştü, ralleri azaldı. Ancak birkaç gün sonra hastada projektil kusmalar ve şiddetli başağrısı ile birlikte ateş tekrar başladı. Beyin magnetik rezonans incelemesinde (MRI) sağ lateral ventrikül atria komşuluğunda sağ oksipital lob yerleşimli etrafında vazojenik ödemin izlendiği 5,2x3,5 cm boyutunda cidar kontrastlanması gösteren ve santralinde difüzyon kısıtlanması izlenen apse ile uyumlu görünüm mevcuttu (Resim 1). Hastaya granülosit transfüzyonları başlatıldı ve beyindeki apse için beyin cerrahisi tarafından apse drenajı uygulandı. Apse materyalinde asperjillus hifleri tespit edildi. Bunun üzerine lipozomal amphoterisin B dozu 5 mg/kg'a çıkarıldı, posokanazole devam edildi. Takip eden günlerde ateşleri devam ettiği için vorikanazole geçildi. Vorikanazolden sonra ateşleri kırıldı ve apse boyutunda belirgin küçülme tespit edildi. Daha sonra hastaya aynı vericisinden azaltılmış yoğunluklu hazırlama rejimi kullanılarak ikinci HKHN gerçekleştirildi. HKHN sonrası derin nötropenik dönemde $2x10^{10}$ dozunda tekrar granülosit transfüzyonları yapıldı. Daha sonra araya başka komplikasyonlar girmeden trombosit ve nötrofil engrafmanları gerçekleşti. Varolan komorbid durumları nedeniyle HKHN esnasında kaybedilme riski yüksek olan hasta granülosit süspansiyonları desteği ve yakın takip ile +40. günde taburcu edildi. Nakil sonrası 8. ayında full kimerik, hemogram ve nörolojik bulguları normal olarak takip edilmektedir.

Tartışma: Fungal enfeksiyonu olan febril nötropenik hastalarda terapötik granülosit transfüzyonları seçili hastalarda etkili bir şeklide kullanılabilir. Doz olarak değişik çalışmalarda en az $1.0x10^{10}$ veya $>0.6x10^{9}$ dozunda önerilmiştir (3). Ayrıca granülosit süspansiyonları mantar veya ağır bakteriyel enfeksiyonu olan febril nötropenik HKHN alıcılarında nakil öncesi ve sonrası dönemde ölümcül olabilecek komplikasyonları önlemede etkili bulunmuştur (4,5). Hastamızda pansitopeni ve beyinde mantar apsesi mevcut olduğu için hem HKHN öncesi hem de HKHN aşamasında granülosit transfüzyonları $2x10^{10}$ dozunda ışınlanarak, filtrelenmeden premedikasyonla uygulandı. Granülosit transfüzyonlarının yan etkileri arasında alerjik reaksiyonlar, CMV reaktivasyonu, GVHD riskinde artış, engrafman yetersizliği ve rejeksiyon riskinde artış sayılabilir. Hastamızda bu yan etkilerden herhangi biri gözlenmedi.

Sonuç: HKHN'e girecek hastalarda nakil öncesi nötropenik sepsis veya eşlik eden mantar enfeksiyonları varsa hem altta yatan hastalığın tedavisinde hem de HKHN'ye köprü sağlama anlamında granülosit süspansiyonu kullanımı hayat kurtarıcı olabilir.

Anahtar kelimeler: Kök hücre nakli, beyin mantar apsesi, granülosit transfüzyonu

Kaynaklar

1. Keerthivasagam S, Srinivasan S, Navkudkar A, Chichra A, Moulik NR, Dhamne C, Narula G, Desai P, Chinnaswamy G, Banavali S. Does granulocyte transfusion help pediatric cancer patients with sepsis? Pediatr Blood Cancer. 2023;e30547.

2. Morton S, Fleming K, Stanworth SJ. How are granulocytes for transfusion best used? The past, the present and the future. Br J Haematol. 2023;200(4):420-428.

3. Sachs UJ, Reiter A, Walter T, Bein G, Woessmann W. Safety and efficacy of therapeutic early onset granulocyte transfusions in pediatric patients with neutropenia and severe infections. Transfusion. 2006;46(11):1909-14.

4. Patiroglu T, Unal E, Karakukcu M, Ozdemir MA, Tucer B, Yikilmaz A, Deniz K. Multiple fungal brain abscesses in a child with acute lymphoblastic leukemia. Mycopathologia. 2012 Dec;174(5-6):505-9.

5. Shigemura T, Nakazawa Y, Yoshikawa K, Hirabayashi K, Saito S, Kobayashi N. Successful cord blood transplantation after repeated transfusions of unmobilized neutrophils in addition to antifungal treatment in an infant with chronic granulomatous disease complicated by invasive pulmonary aspergillosis. Transfusion. 2014; 54: 516-521.

Resim 1. Hastaya ait beyin MRI incelemesi

Erişkin Akut Lösemiler

P-149 Referans Numarası: 442

AKUT MYELOİD LÖSEMİ HASTALARINDA POTANSİYEL BİR BELİRTEÇ: TROMBOSİT İYİLEŞME ZAMANININ MORFOLOJİK REMİSYON VE PROGNOZ ÜZERİNE ÖNGÖRÜCÜ ETKİSİ

Emine Merve Savaş[1], Ufuk Gördük[1], Selin Küçükyurt Kaya[1], Lale Aydın Kaynar[1], Ahmet Kürşad Güneş [1]

[1]*Etlik Şehir Hastanesi Erişkin Hematoloji Kliniği*

Giriş: Akut myeloid lösemi (AML) prognozunun öngörülmesi ve tedavi stratejilerinin belirlenmesi günümüzde hastalığa ait moleküler ve sitogenetik özeliikler kullanılarak yapılmaktadır. Bununla birlikte yüksek beyaz küre sayısı, ekstramedüller tutulum ve tanı yaşı gibi klinik özellikler hala önemli prognostik göstergeler olarak varlığını sürdürmektedir. Hematolojik iyileşme zamanı, remisyon indüksiyon tedavisi sonrası trombositopeni ve nötropeni durumundan çıkış süresi olarak tanımlanır. Hematolojik iyileşme süresinin bir prognostik belirteç olabileceği düşüncesiyle yapılan çalışmalar, erken veya geç gelişen hematolojik iyileşme sürelerinin sağkalım ve relapssız sağkalım üzerinde etkili olduğunu göstermiştir. Bununla birlikte tanı anı kemik iliği infiltrasyon oranı ile trombositopeni ve nötropeni derinliği arasında bir korelasyon bulunmadığı gösterilmiştir. AML'de trombositopeninin asıl sebebinin artmış blast MPL aktivitesine bağlı olarak serum trombopoetin (TPO) düzeyinin düşüklüğü olduğu gösterilmiştir. AML patogenezinde megakaryositer seri değişiklikleri halen net aydınlatılamamıştır. Bu bulgular ışığında çalışmamızın amacı remisyon indüksiyon sonrası trombositopeni iyileşme sürelerinin, remisyonu gösterecek bir biyobelirteç olup olmadığı ile AML prognozu arasında bir ilişki olup olmadığını araştırmaktır.

Yöntem: Etlik Şehir Hastanesi Erişkin Hematoloji Kliniğinde Ocak 2023-Temmuz 2024 tarihleri arasında AML (APL dışı) tanısı almış, indüksiyon fazında standart intensif tedavi (3+7-Idarubisin+Ara-C) verilmiş, yanıt değerlendirme sürecine kadar sağkalım sağlamış ve kür sonu hematolojik, akım sitometrik ve moleküler yanıt değerlendirmesi yapılan hastalara ait klinik, sitogenetik ve laboratuvar verileri geriye yönelik incelenerek çalışmaya dahil edildi.Hematolojik iyileşme tanımı ELN 2022 kılavuzu baz alınarak nötrofil sayısının 1,000/µL ve üzeri olması, trombosit sayısının 100000/ µL ve üzeri olması olarak tanımlandı.Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak, non parametrik sayısal değişkenler median (çeyrekler arası aralık) olarak verildi. Trombosit ve nötrofil iyileşme gününün morfolojik remisyon göstergesi açısından birer biyobelirteç olup olmadığı açısından ROC analizi yapılarak elde edilen kestirim noktaları Kaplan Meier log rank analiz ile relapssız sağkalım (RFS) açısından karşılaştırıldı.

Bulgular: Toplam 62 hasta çalışmaya dahil edildi. Median yaş 47 (39-57) olup hastaların 27'si (%43.5) kadın, 35'i (%56.5) erkekti. Tanı anında ELN 2022 sınıflamasına göre 29 hasta (%46.8) iyi risk grubunda, 16 hasta (%24.2) standart risk grubunda ve 17 hasta (%27.4) yüksek risk grubundaydı. Hastaların 33'ü (%53.2) 7+3 tedavisi öncesi sitoredüksiyon için preindüksiyon tedavisi almıştı. 3+7 remisyon indüksiyon tedavisine ek olarak 18 hasta (%29) FLT-3 inhibitörü aldı. 3+7 tedavisi sonunda nötrofil iyileşme günü median 29 gün (26-32) iken trombosit iyileşme günü median 26(24-30) olarak hesaplandı. Kemik iliği yanıt değerlendirme günü ise median 29. (27-32) gündü. 35 hastada (%56.4) MRD (-) morfolojik yanıt, 17(%27.5) hastada MRD (+) morfolojik yanıt sağlanırken, 10 (%16.1) hastada ise remisyon indüksiyon sonu morfolojik yanıt sağlanamadı. Tüm hastaların takip süresi median 239 gün (121-410) olarak hesaplandı. Trombosit iyileşme süresinin remisyon indüksiyon sonu morfolojik yanıt değerlendirmenin bir belirteci olabileceği düşünülerek yapılan ROC analizinde 27.gün trombosit sayısının ≥100000/ µL olması %90 duyarlılık ve %65 özgüllük ile morfolojik remisyonu göstermekteydi (AUC:0.933, $p<0.01$). Nötrofil sayısının 29.günde ≥ 1000 / µL olması olması %70 duyarlılık ve %56 özgüllük ile morfolojik remisyonu göstermekteydi (AUC:0.738, $p=0.018$) (Şekil1). Trombosit iyileşme süresinin ROC analizindeki kesim noktası baz alınarak hastalar iki gruba ayrıldığında trombosit iyileşme süresi ≤27 gün olan hastaların (n=35) trombosit iyileşme süresi > 27 gün olan hastalara göre (n=27) relapssız sağkalım (RFS) sürelerinin anlamlı olarak yüksek olduğu gözlendi ($p<0.01$) (Şekil 2).Nötrofil iyileşme süresi ≤29 gün olan hastaların (n=30) >29 gün olan hastalara göre(n=32) RFS süreleri daha uzun bulunmakla birlikte iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).

Sonuç: İntensif tedavi alan AML hastalarında remisyon indüksiyon tedavisi sonunda trombosit iyileşme günü hematolojik remisyonu gösteren bir belirteç, aynı zamanda relapssız sağkalımın bir göstergesidir.

Anahtar kelimeler: Akut lösemi, trombosit iyileşme günü, intensif tedavi, relapssız sağkalım

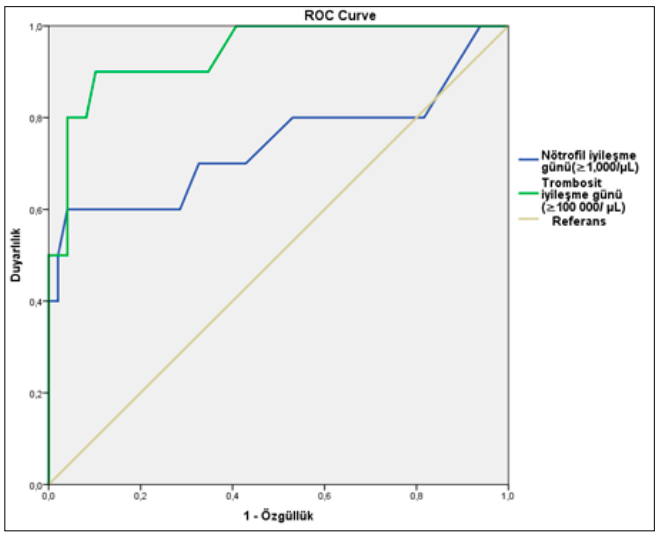
Kaynaklar

1. Murphy, Tracy, et al. "Delayed Hematologic Recovery in AML Patients after Induction Chemotherapy Is Associated with Inferior Relapse-Free Survival and Persistence of Preleukemic Mutations." (2018): 992-992.

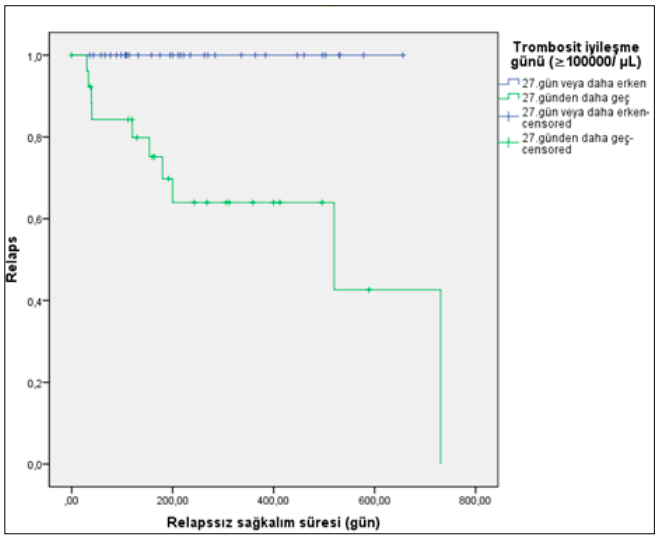
2. Rauch, Philipp J., et al. "MPL expression on AML blasts predicts peripheral blood neutropenia and thrombocytopenia." Blood, The Journal of the American Society of Hematology 128.18 (2016): 2253-2257.

3. Çiftçiler R, Haznedaroğlu İC, Sayınalp N, et al. The Impact of Early Versus Late Platelet and Neutrophil Recovery after Induction Chemotherapy on Survival Outcomes of Patients with Acute Myeloid Leukemia. Turk J Haematol. 2020;37(2):116-120. doi:10.4274/tjh.galenos.2019.2019.0154

4. Schnell BR, Seipel K, Bacher U, et al. Rebound Thrombocytosis after Induction Chemotherapy is a Strong Biomarker for Favorable Outcome in AML Patients. Hemasphere. 2019;3(2):e180. Published 2019 Mar 20.



Şekil 1. Trombosit ve nötrofil iyileşme günlerinin morfolojik remisyon ile ilişkisini değerlendirmek için elde edilen ROC eğrisi



Şekil 2. Trombosit iyileşme günü ≤ 27 gün olan hastalar ile >27 gün olan hastaların RFS açısından karşılaştırılması

Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-150 Referans Numarası: 445

PRİMER KUTANÖZ FOLİKÜLER MERKEZLİ LENFOMA OLGUSU; MULTİFOKAL TUTULUM, AGRESİF GÖRÜNÜM, İYİ PROGNOZ

Fatma Geçgel Arıkan[1], Meral Uluköylü Mengüç[1], Ahmet Mert Yanık[1], Derya Demirtaş[1], Özlem Candan[1], Asu Fergün Yılmaz[1], Ayşe Tülin Tuğlular[1], Işık Atagündüz[1], Tayfur Toptaş[1]

[1]*Marmara Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı*

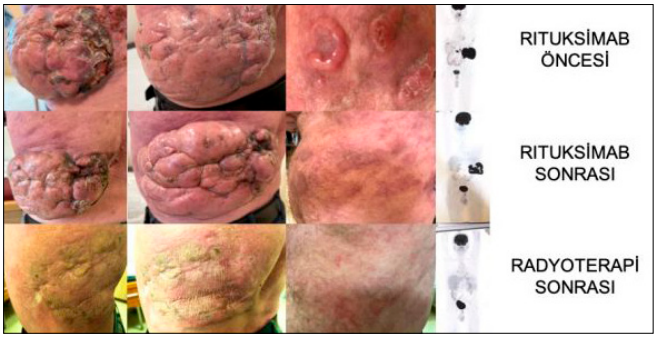
Giriş: B hücreli lenfomaların yaklaşık %25'ini kutanöz lenfomalar oluşturur. Primer kutanöz foliküler merkezli lenfomalar (P CFCL) ise, B hücreli kutanöz lenfomaların en yaygın görülen alt tipidir. İndolen ve yavaş büyüme eğilimde olan bu lenfomaların prognozu sıklıkla mükemmeldir. (5 yıllık OS %96). Bu olgu sunumunda agresif görünümde multifokal tutulumlu P CFCL vakasına yaklaşımdan bahsettik.

Olgu: 58 yaş erkek hasta, 4-5 ayda karın sol yarımında giderek büyüyen kitle ile başvurusunda karın ve sırt bölgesinde multipl plak tarzında ciltten kabarık lezyonlar ve sol lomber bölgede ülserevegatif görünümde ve >10 cm boyutlu kitle saptandı. Kitle biyopsisi sonucu CD10 ve CD20 (+), BCL-6 pozitif, BCL-2 negatif, ki-67 % 90; ''Primer Kutanöz Foliküler Merkez Hücreli Lenfoma" ile uyumlu değerlendirildi. PET-BT değerlendirmesinde bu kitlenin; en geniş yerinde 17x8 cm, vertikal uzunluğu 12 cm 'e ulaşan, komşu kas yapılarına invaze, ekspansif karakterde cilt dışına doğru uzanım gösteren lobüle konturlu SUVmax: 17.2 olduğu, toraks alt yarımında dorsal bölgeden başlayarak lomber bölgeye posterior ve bilateral uzanım gösteren diffüz trazda yer yer nodüler görünüm alan primer hastalığın tutulumu ile uyumlu cilt kalınlaşmalarının ise SUVmax değeri 14.7 olarak saptandı. Sadece cilde sınırlı yaygın hastalık, T3N0M0 olarak evrelenen hastaya 8 hafta Rituksimab 375 mg /m^2 / gün tedavisi başlandı. Tedavi sonu PET-BT değerlendirmesinde sol lomber bölgedeki kitlenin 16x6x12 cm (SUVmax:20.4) olarak sebat ettiği, karın ön duvarı ve torakal kesitlerde dorsal planlardaki lezyonların regrese olduğu izlendi. Hastaya sol lomber bölgedeki rezidü kitle için 21 gün süre ile, 3000 cGy Radyoterapi uygulandı. Radyoterapi tedavisi Eylül 2023 tarihinde sonlanan hastanın lezyonu tamamen regrese olup halen remisyonda takip edilmektedir.

Tartışma: P CFCL, histolojik olarak benzer sistemik lenfomalarla karşılaştırıldığında belirgin olarak daha iyi bir klinik gidişata sahiptir. Ayırıcı tanısında foliküler lenfoma, primer kutanöz DBBHL- bacak tipi, reaktif lenfoid hiperplazi ve primer kutanöz marjınal zon lenfoma (p CMZL) yer alır. Sıklıkla saçlı deri, alın ve yüz bölgesinde görülürken gövde ve ekstremiteleri daha sık olarak pCMZL tutar. Hastaların %60 'ında lokalize bir bölgede birden fazla lezyon bulunurken, %10-20'sinde multifokal lezyonlar mevcuttur. Bizim olgumuzda lezyonlar gövdede multifokal yayılım göstermektedir. Lokal radyoterapi, %99 oranında tam yanıt oranı ile, tek bir lezyon ya da sınırlı olarak tek bir radyoterapi alanı içinde kalan lezyonlar için önerilmektedir. Sadece RT ile tedavi edilen 34 PCBCL hastasının değerlendirildiği bir retrospektif çalışmada PCFCL için 5 yıllık nükssüz sağkalım (RFS) % 62-% 73 ; 5 yıllık genel sağkalım (OS) ise %100 saptanmıştır. Küçük lezyonlar için cerrahi eksizyon alternatif bir tedavi olup, nüks oranı radyoterapiye göre daha yüksektir. (%40 x %30) Radyoterapiye uygun olmayan çok sayıda ve çok kalın lezyonlar için, ilk basamak sistemik ajan olarak rituksimab önerilir. Bizim olgumuzda da cilde sınırlı yaygın hastalık mevcut olup; önce sistemik rituksimab tedavisi ile sınırlı alana indirgenip; bu alanda rezidü kalan kitle için RT tedavisi uygulanarak, tam yanıt elde edildi.

Prognozu mükemmel ve yavaş seyirli bir olan PCFCL için dikkat edilmesi gereken nokta ise, bacakta ortaya çıkan alt tipinin kötü prognostik belirteç olduğu ve daha agresif seyir gösterebileceğidir.

Anahtar kelimeler: B lenfoma, kutanöz lenfoma, radyoterapi



Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

P-151 Referans Numarası: 447

DİRENÇLİ BİR HEMORAJİK SİSTİK VAKASI

Tuğba Şen[1], Özlem Kılıç[1], Gülçin Miyase Sönmez[1], Güldane Cengiz Seval[1], Meltem Kurt Yüksel[1], Pervin Topçuoğlu[1], Selami Koçak Toprak[1]

[1]*Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı*

Giriş: Hemorajik sistit (HS) hematopoietik kök hücre transplantasyonlarının (HKHT) ciddi bir komplikasyonudur. Hematopoietik kök hücre alıcılarının %70 kadarında görülebilir. HS önemli bir morbidite nedenidir ve uzun süreli hastanede kalışla ilişkilidir. Biz burada hemorajik sistit nedeniyle takip ettiğimiz ve dirençli hematürileri nedeniyle oral, intravenöz, lokal, intravezikal tedaviler ve hiperbarik oksijen tedavisi uygulaması yaptığımız bir vakamızı bildireceğiz.

Vaka Sunumu: 22 yaşında evre 2E agresif periferik T hücreli lenfoma tanısı ile takip edilen erkek hasta 6 kür Bv-CHP (Brentuximab vedotin, siklofosfamid, doxorubisin, prednizolone) sonrası CyTBI (siklofosfamid ile total vücut ışınlaması) ile OPKHN (otolog periferik kök hücre nakli) olduktan sonra nüks nedeniyle 5 kür Brentuximab vedotin tedavisi aldı. Sonrasında

nüks olan hastaya fludarabin busulfan hazırlık rejimi ile 8.11.2022 de babasından haploidentik nakil yapıldı. 15.12.2022 tarihinde hematüri nedeniyle yapılan tetkik sonucunda BK virüs (BKV) PCR sonucu pozitif gelen hastaya siprofloksasin 2x400 mg başlandı. Hastanın BK virüs PCR sonuçları tablo 1 de gösterilmektedir. Hematürisinde artma izlenen hastaya 3 yollu sonda takılarak pasif yıkama ile mesane irrigasyonu yapıldı. 06.01.2023 te idrar BKV PCR negatif gelen hastanın kullanmakta olduğu siprofloksasini kesildi. 12.01.2023 te idrar BK PCR pozitifleşen, muayenede glob görülen hastaya üriner sonda uygulandı. Üriner usg'de mesane içerisinde hematom ile uyumlu bulgu olan hastaya aktif ve pasif mesane yıkaması yapıldı ve sidofovir 5mg/kg (375 mg) başlandı. Takiplerinde kreatinin yüksekliği gelişen hasta (kreatinin 1.99 mg/dl) nefroloji ve enfeksiyon hastalıkları bölümüne danışılarak kullanmakta olduğu sidofovir ve diğer ilaçların doz ayarı yapıldı. Tetkik sonuçlarına göre trombositopenisi olan hastaya aralıklı trombosit süspansiyonu replasmanı yapıldı. 22.02.2023 tarihinde hematürisinin devam etmesi üzerine sistoskopi yapılan hastanın mesane içerisinde hemorajik sistit odakları görüldü ve loop yardımı ile odaklar koagule edildi. Takiplerinde hematürisi olmayan hasta taburcu edildi. 06.03.2023 te hematürisi tekrar başlayan hastaya 6 hafta boyunca haftada 1 intravezikal hyalüronik asit uygulaması yapılmaya başlandı. BK PCR pozitif olan hastaya eş zamanlı haftalık olarak intravezikal sidofovir uygulaması yapılmaya başlandı. Toplamda 4 doz verildi. Mesane yıkamalarına da devam edilen hastanın takiplerine hematürisi olmaması üzerine hasta taburcu edildi. 08.05.2023 te tekrar hematürisi ortaya çıkan hastaya hiperbarik oksijen tedavisi başlandı. Toplamda 23 seans hiperbarik oksijen tedavisi uygulandı. 3 gün intravezikal hyalüronik asit uygulaması yapıldı. İdrar kültüründe enterobacter cloacea üremesi olan hastanın tedavisine antibiyotik duyarlılık testine göre kolistin eklendi. Takiplerinde idrar kültüründe üreme olmayan, hematürisi olmayan hasta taburcu edildi. Hasta temmuz 2023'ten beri hematürisi olmadan ayaktan takip edilmektedir.

Tartışma: Hemorajik sistit (HS) HKHT'nin %70 kadarında görülebilen, ciddi bir komplikasyondur (1). Özellikle BKV ilişkili HS, allojenik HKHN (AHKHN) sonrasında sık görülür. Destekleyici önlemler (mesane yıkaması, kan transfüzyonu) HS de standart tedaviyi oluşturur. Bununla birlikte sidofovir, gansiklovir, leflunomid, uzun süreli siprofloksasin, intravezikal sodyum hiyalüronatın uygulaması, hiperbarik oksijen tedavisi gibi yöntemler de HS tedavisinde kullanılır. Yapılan çalışmalarda AHKHN yapılanlarda intravenöz sidofovirin BKV-HS için etkili bir tedavi seçeneği olduğu gösterilmiştir (2). Bizim vakamızda da HS tedavisi için kan transfüzyonu (trombosit, eritrosit süspansiyonu), aktif-pasif mesane yıkaması gibi destek tedavilerin yanında siprofloksasin, intravenöz sidofovir, intravezikal sodyum hiyalüronat, intravezikal sidofovir uygulaması, intravezikal kanama odaklarının koagule edilmesi ve hiperbarik oksijen tedavisi gibi tedaviler uygulandı.

Anahtar kelimeler: hemorajik sistit, BK virüs, hematopoietik kök hücre transplantasyonu

Kaynaklar

1-Silva L.P ve ark. Hemorrhagic cystitis after allogeneic hematopoietic stem cell transplants is the complex result of BK virus infection, preparative regimen intensity and donor type,haematologica, vol. 95 No. 7 (2010): July, 2010 https://doi.org/10.3324/haematol.2009.016758

2- Philippe M. ve ark., Cidofovir in the Treatment of BK Virus–Associated Hemorrhagic Cystitis after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation, / Biol Blood Marrow Transplant 22 (2016) 723e730

3-Payne H. ve ark. Chemical- and radiation-induced haemorrhagic cystitis: current treatments and challenges BJU Int. 2013 Nov; 112(7): 885–897. Published online 2013 Oct 11. doi: 10.1111/bju.12291

Tablo 1.

TARİH	KANDA	İDRARDA
8.12.2022	<180	717891222 +
21.12.2022	<180	134738203 +
09.01.2023	252 +	
16.01.2023	2301 +	6066661530 +
25.01.2023	189 +	
02.02.2023	2847 +	
08.02.2023	5992 +	66081266 +
16.02.2023	2419 +	683376694 +
24.02.2023	8233 +	175828198 +
02.03.2023	514 +	1173631001 +
09.03.2023	7886 +	45454652 +
16.03.2024	4011 +	148376441 +
23.03.2023	17927 +	523776159 +
30.03.2023	10359 +	3457023541 +
04.04.2023	1683 +	9381540 +
13.04.2023	32904 +	489859744 +
20.04.2023	1500 +	393450125 +
27.04.2023	360 +	1238655877 +
04.05.2023	1754 +	163785765 +
16.05.2023	1092 +	9705512 +
23.05.2023	771 +	
06.06.2023	189 +	157653534 +
12.06.2023	435 +	
20.06.2023	164 +	139663817 +
04.07.2023	1100 +	341283896 +
10.07.2023	203 +	2035375228 +
17.07.2023	221 +	1089113206 +
20.07.2023	<180	1976133086 +
03.08.2023	438	
18.8.2023	<180	1310680777 +
04.09.2023	<180	
25.09.2023	negatif	

Erişkin Akut Lösemiler

P-152 Referans Numarası: 452

VULVA'DA GRANULOSİTİK SARKOM İLE PREZENTE OLAN RELAPS AKUT MİYELOİD LÖSEMİ: OLGU SUNUMU

Ebru Sinem Bilgin[1], Turhan Köksal[1], Özlen Balta[1], Nergiz Erkut[1], Mehmet Sönmez[1]

[1]*Karadeniz Teknik Üniversitesi Hematoloji Kliniği Trabzon*

Giriş: Akut miyeloid lösemi (AML) spontan apoptozisi azalmış hematopoetik hücrelerin kontrolsüz proliferasyonu sonucu ortaya çıkan klonal bir hastalıktır. AML tanılı hastalarda birçok organda granulositik sarkom olarak adlandırılan ekstramedüller tutulum izlenmekle birlikte vulva tutulumu oldukça nadirdir ve literatürde 50 civarında vaka tanımlanmıştır.

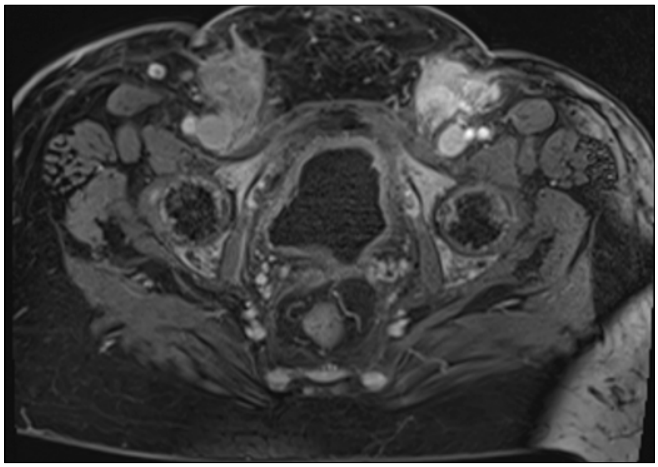
Olgu: 59 yaşında kadın hasta Temmuz 2023 yılında NPM1+ AML tanısı ile 3+7 remisyon indüksiyon ve 3 kür yüksek doz ara-c konsolidasyon tedavisi sonrası tam remisyonda takip ediliyor. Tedavi sonrası dördüncü ayda inguinal bölgede şişlik ve vajinal kanama şikayeti yapılan perianal pelvik MR'da mons pubisten vulvaya uzanan 55x35 mm boyutlarında kitle (granülositik sarkom?), sağ eksternal iliak ven ve femoral vende trombüs saptanıyor (Resim 1). Eş zamanlı olarak yapılan kan sayımında Hb:10,5 g/dl, WBC: 129 x10^3/ml, Plt:175x 10^3/ml ve periferik yaymada %87 blast izleniyor. Vulvadaki kitleden yapılan biyopsi patolojisi ki-67 indeksi %70-80 olan miyeloid sarkom olarak raporlanıyor. Kemik iliği aspirasyon biyopsisi relaps ile uyumlu olan hastaya Fludarabin- Sitarabin-İdarubisin-Granülosit Koloni Stimülan Faktör (FLAG-İDA) ile birlikte vena cava filtresi takılarak düşük molekül ağırlıklı heparin tedavisi başlandı. Tedavi sonrası lezyonları gerileyen ve yapılan kemik iliği değerlendirmesi remisyon ile uyumlu olan hastaya 2. kür FLAG-İDA tedavisi sonrası allojenik kök hücre nakli planlandı.

Sonuç: AML'nin ekstramedüller tutulumu olan granülositik sarkom tanı esnasında ve hastalık tekrarında izlenebilmekte ve kötü prognozla ilişkilendirilmektedir. Tüm organlarda izlenmekle birlikte vulva tutulumu oldukça nadir olarak izlenir ve genellikle fizik muayene ile fark edilemediğinden tanı ve tedavi gecikmektedir. Bu vakada bize yaş veya kemoterapi ilişkili menapozda olan hastalarda devam eden vajinal kanamalarda granülositik sarkom ayırıcı tanıda düşünülmeli ve ileri tetkik yapılması gerektiğini göstermekteydi.

Anahtar kelimeler: Granülositik sarkom, Akut miyeloid lösemi

Kaynaklar

1. Siegel RL,Miller KD,Jemal ACancer statistics,2020. CA Cancer J Clin. 2020;70(1):7
2. Harris DWS, Ostlere LS, Rustin MHA. Cutaneous granulocytic sarcoma (chloroma) presenting as first sign of relapse following autologous bone marrow transplantation for acute myeloid leukaemia. Br J Dermatol 1992;127:182-184.
3. Odom RB, James WD, Berger TG: Andrew's Diseases of the Skin. Clinical Dermatology. 9th edition. Philadelphia, W.B. Saunders Company, 2000;939
4. Neiman RS, Barcos M, Berrard C, et al. Granulocytic sarcoma: A clinical study of 61 biopsied cases. Cancer 198;48:1425-1437.
5. Yıldırım N, Turkmen K, Hatipoğlu E ve ark. Akut myeloid lösemi tanısından önce ortaya çıkan ve lenfoma ile karışabilen granülositik sarkom. İst Tıp Fak Derg. 2009;72:22-4
6. Garcia MG, Deavers MT, Knoblok R ve ark. Myeloid sarcoma involving the gynecologic tract. Am J Clin Pathol. 2006;125:783-90
7. Harris NL, Scully RE. Malignant lymphoma and granulocytic sarcoma of the uterus and vagina. A clinicopathologic analysis of 27 cases. Cancer. 1984;53:2530-45



Resim 1.

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-153 Referans Numarası: 453

YAYGIN TUTULUM İLE SEYREDEN DİFFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMA: OLGU SUNUMU

Ebru Sinem Bilgin[1], Turhan Köksal[1], Nergiz Erkut[1], Özlen Balta[1], Mehmet Sönmez[1]

[1]*Karadeniz Teknik Üniversitesi Hematoloji Kliniği Trabzon*

Giriş: Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma (DBBHL) Hodgkin dışı lenfomaların yaklaşık %30'unu oluşturmaktadır. Hastalar erken evrede genellikle büyümüş lenf noduna bağlı şikayetler ile başvurmakla birlikte, ileri evrelerde ateş, kilo kaybı, halsizlik gibi sistemik semptomlar gelişebilmektedir. Bu olgu sunumunda çoklu organ tutulumu ile prezente olan DBBHL tanılı hastanın tanı ve tedavi sürecinin sunulması amaçlandı.

Vaka: 52 yaşında erkek hasta halsizlik, gece terlemesi, kilo kaybı ve yaygın cilt yüzeyinde şişlikler (Resim 1-2) nedeniyle başvurduğu merkezde aksiller lenf nodundan yapılan tru-cut biyopsinin patolojik değerlendirilmesi sonucu CD20+, Bcl2+, Myc-, Bcl6-, ki 67 indeksi %60 saptanıyor ve tanı DBBHL olarak raporlanıyor. Takiben yapılan PET/BT değerlendirmede tüm vücutta bazıları ciltten egzofitik uzanımlı nodüler lezyonlar, servikal, aksiller, mediastinel, pelvik, paraözofageal, paraaortik, sağ parakaval ve bilateral inguinofemoral lenf nodlarında, tiroidde, kemiklerde, dalakta, kraniumda, sol klavikula proksimalinde, her iki skapulada, sağ humerusta, her iki dirsekte, kostalarda, T12 vertebra korpusunda, her iki sürrenal bezde büyüğü 83x57 mm, infrarenal en büyüğü 43x25mm, sol parafarengeal bölgeden başlayarak mandibula, bilateral submandibular en büyüğü 28x22 mm olan lezyonlarda patolojik F-18 FDG tutulumu izleniyor. Kemik iliği aspirasyon biyopsisinde tutulum saptanmayan hasta uluslararası prognostik indeks (IPI) skoru 3, Ann Arbor evre 4B olarak değerlendiriliyor. Hastanın yapılan biyokimyasal tetkiklerinde Hb:9,5 g/dl, WBC: 6,8x10^3/ml (nötrofil 900), Ürik asit:15,3, LDH: 961 U/L, Fosfor:3,81 mg/dl, Total Ca:13,1 mg/dl, Na:126 mmol/L, Crp:152 mg/dl, Fibrinojen:6,29 g/L,D-dimer: 6264 mkgr/L olarak saptanıyor, diğer laboratuar değerleri normal olarak değerlendiriliyor. 6 Kür Ritüximab-Siklofosfamid-Doksorubisin-Vincristin-Prednizon(R-CHOP) ve intratekal metotreksat takiben 23 seans radyoterapi sonrası hasta parsiyel yanıtlı olarak değerlendirilerek yüksek doz tedavi sonrası otolog kök hücre nakli planlanmak amaçlı kliniğimize yönlendiriliyor. Rituximab-Deksametazon-Ara-C,Sisplatin (R-DHAP) ve Rituximab-Etoposid-Karboplatin-İfosfamid (R-İCE) tedavisine yanıtsız olan hastaya hastalık ve tedavi ilişkili olarak performansı düşük olduğundan 2 kür Rituximab-Bendamustin tedavisi veriliyor. Tedavi yanıtsız ve tedavi altında progresyon izlenen hastanın yapılan abdomen bilgisayarlı tomografi (BT) değerlendirmede her iki sürrenal lojda, cilt altı yağ dokuda, T12 vertebrada litik sklerotik patolojik kırık oluşturan lenfoma tutulumları, Toraks BT'de anterior mediastende yeni ortaya çıkan litik metastatik lezyonlar, toraks duvarında subkutan dokuda çoğunluğu yeni ortaya çıkan çok sayıda kitle lezyonu, Boyun BT'de: ensede daha belirgin olmak üzere subkutan dokuda multiple sayıda büyüğü 30x17 mm boyutunda interval dönemde yeni ortaya çıkan kitle lezyonları izlendi. Standart kemoterapiler yanıtsız olan hasta bispesifik antikor klinik çalışmalarına katılımı için yönlendirildi.

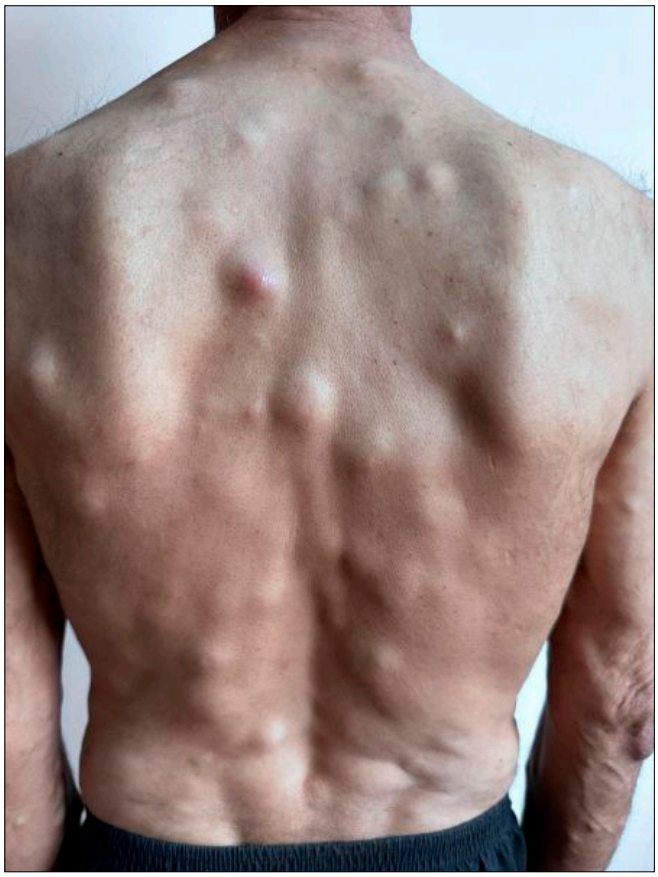
Heterojen bir hastalık olan DBBHL tedavisinde CD20 monoklonal antikor Rituximab'ın kullanıma girmesiyle tedaviye yanıt oranları hastalık evresine bağlı olarak %80'lere ulaşabilmektedir. İleri evrenin bir göstergesi olan genetik, epigenetik, adezyon molekülerlerinde değişime bağlı gelişen extranodal tutulum, yüksek Ki-67 indeksi varlığında hastalık agresif seyrederken aynı zamanda standart kemoterapiye yanıtları da oldukça kötü olmaktadır. Dolayısıyla bu vakada olduğu gibi ekstra nodal tutulum gösteren ve agressif seyreden kemoterapiye yanıtsız hastalarda erken dönemde bisipesifik monoklonal antikorlar, CAR-T cell gibi yenilikçi tedavilere ulaşılmasının sağlanması hastanın prognozu etkilemede önem arzetmektedir.

Anahtar kelimeler: DİFFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMA, MONOKLONAL ANTİKOR

Kaynaklar

1. Oki Y,Noorani M,Lin P,et al. Double hit lymphoma: the MD Anderson Cancer Center clinical experience. Br J Haematol 2014; 166:891-901
2. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF,et al. Recommendations for Initial Evaluation,Staging,and Response Assessment of Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma: The Lugano Classification. J Clin Oncol 2014; 32:3059-68
3. Oral presentations. Hematological oncology 2013; 31(Suppl 1):96-150
4. Ohmachi K, Niitsu N, Uchida T et al. Multicenter phase II study of bendamustine plus rituximab in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lenfoma. J Clin Oncol 2013;31:2103-9
5. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. N Engl J Med. 1993; 329(14): 987-94.
6. Ozbalak M, Ar MC, Tuzuner N, Salihoglu A, Eskazan AE, Aydin ŞO, Baslar Z, Soysal T, Aydin Y, Dolgun AB, Ergonul O, Ferhanoglu B. Detailed analysis of diffuse large B cell lymphoma patients: a single center, retrospective study. ISRN Hematology. 2013: article in press.
7. Armitage JO. My treatment approach to patients with diffuse large B-cell lymphoma. Mayo Clin Proc. 2012; 87(2): 161-71.
8. Bezwoda WR, Bezwoda MA, Seymour L, Dansey R, Ariad S. NOPE for relapsed aggressive diffuse non-Hodgkin's lymphoma. Leuk Lymphoma. 1993; 10(4-5): 329-33.
9. Aki H, Tuzuner N, Ongoren S, Baslar Z, Soysal T, Ferhanoglu B, Sahinler I, Aydin Y, Ulku B, Aktuglu G. T-cell-rich B-cell lymphoma: a clinicopathologic study of 21 cases and comparison with 43 cases of diffuse large B-cell lymphoma. Leuk Res. 2004; 28(3): 229-36.
10. Swerdlow SH. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues (4th ed). Lyon: Swerdlow and Campo, 2008;439.
11. Coiffier B. Diffuse large cell lymphoma. Current opinion in oncology. 2001;13(5):325-34.
12. Ataca P, Arslan Ö, 2015. Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy in Hematology. Turk J Hematol, 32: 285-294.
13. Jalkanen ST, Bargatze RF, Herron LR, Butcher EC. A lymphoid cell surface glycoprotein involved in endothelial cell recognition and lymphocyte homing in man. Eur J Immunol 1986;16(10):1195-202.
14. Lesley J, Hyman R, Kincade PW. CD44 and its interaction with extracellular matrix. Adv Immunol 1993;54:271-335.

Resim 1.



Resim 2

P-154 **Referans Numarası: 462**

MULTİPL MYELOM'DA ALKALEN FOSFATAZ YÜKSELİR Mİ ? BİR OLGU SUNUMU

İlker İhtiyaroğlu[1], Kaan Kökçü[2], Ali Tunç[3], Buğse Güleç Zengin[4], Tuba Özkan Tekin[4], Damla Ortaboz[4], Tuğrul Elverdi[4], Deniz Özmen İbiş[4], Ahmet Emre Eşkazan[4], Muhlis Cem Ar[4], Zafer Başlar[4], Ayşe Salihoğlu[4]

[1]İstanbul Üniversitesi-cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı
[2]İstanbul Üniversitesi-cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
[3]İstanbul Üniversitesi-cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji Ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı
[4]İstanbul Üniversitesi-cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı

Giriş: Multipl myelom (MM) plazma hücrelerinin klonal proliferasyonu sonucu kan ve idrarda monoklonal protein artışı ile nitelenen sık bir hematolojik malignitedir (1). MM'de kemikte litik lezyonlar, osteopeni, patolojik kırıklar gibi iskelet sorunları söz konusu olabilir. Kemik yıkımı artmış osteoklastik aktivite, normal veya azalmış kemik oluşumu ile gelişmektedir (2). MM'de alkalen fosfataz (ALP) seviyesinin solid tümörlerin osteoblastik kemik metastazlarının aksine osteolitik lezyonlar nedeniyle düşük ve/veya normal düzeyde olması beklenir (3).

Amaç: Biz burada MM tanılı bir olguda yüksek ALP düzeyinin ayırıcı tanısına yönelik farkındalık yaratmayı amaçladık.

Olgu: Öyküsünde koroner arter hastalığı ve kronik böbrek hastalığı olan 68 yaşındaki kadın hasta 6 aydır bel ağrısı olması ve vertebrada kompresyon fraktürü saptanması ile Nisan 2024'te kliniğimize yönlendirildi. Laboratuvar testleri Tablo'da özetlenmiştir. Serum protein elektroforezinde M piki görülmesi üzerine istenen serum ve idrar immünfiksasyonu monoklonal kappa hafif zincir varlığını doğruladı. Laboratuvar parametrelerinde ALP düzeyindeki belirgin yükseklik dikkat çekici idi. Ayrıca hipokalemi (2,36 mmol/l), hipofosfatemi (1,65 mg/dl), normal anyon açıklı metabolik asidoz (serum ph:7,32 bikarbonat 19,9 mmol/l; serum anyon açığı 10) saptandı. İdrar; pH'ı 6,5 bulundu ve spot idrarda protein (++) idi. Normoglisemik glikozüri ve hipoürisemi (1,3 mg/dl) tespit edildi. Parathormon 44,4 pg/ml (15-65), 25-hidroksi vitamin D düzeyi 57,4 µg/L bulundu. Pozitron emisyon tomografisinde kemik iliğinde yaygın hipermetabolik aktivasyon ve bu zeminde genellikle intrameduller yerleşimli bazıları litik bazıları sklerotik görünümlü artmış hipermetabolizma gösteren lezyonlar saptandı. ALP yüksekliği nedeni ile istenen kemik sintigrafisinde bilateral kostalarda psödofraktür görünümü ve kalvaryum, ekstremite kemikleri, periartiküler alanlarda aktivite artışları osteomalazi ile ilişkili olarak değerlendirildi (Resim). Kemik iliğinde kappa hafif zinciri için monotipik yüksek hacimli plazma hücre artışı görüldü. Lomber vertebra kemik biyopsisinde kappa pozitif plazma hücrelerinden zengin infiltrasyon saptandı. Bu özellikler ile kappa hafif zincir MM ve proksimal tübülopatiye bağlı Fanconi sendromu olarak değerlendirilen hasta bortezomib, lenalidomid ve deksametazon kombinasyonu ile tedavi edildi. İki kurs sonrası elde edilen çok iyi kısmi yanıta rağmen ALP yüksekliği ve ağrıları devam eden hastaya oral fosfat ve kalsitriol tedavileri eklendi.

Tartışma: ALP karaciğer, böbrekler, plasenta ve kemikte yoğun olarak bulunan bir enzimdir. Kemik dokusunun mineralizasyon sürecinde yer almaktadır (3). MM'deki kemik tutulumu artmış osteoklast aktivitesinden kaynaklanır ve litik lezyonların gelişimine yol açar (4). O. Annibali ve ark.'nın yapmış olduğu bir çalışmada MM hastalarında ALP düzeyi normal olup solid tümörlerde gözlenenden daha düşük bulunmuştur (3). ALP yüksekliği MM hastalarında beklenen bir bulgu değildir. Kemik metastazları, Paget hastalığı, osteojenik sarkoma, iyileşmekte olan kırıklar, hiperparatiroidizm, hipertiroidi ve osteomalazi sık ALP yüksekliği nedenleri arasında bulunmaktadırlar. MM'li bir hastada ALP yüksek bulunduğunda MM ile ilişkili Fanconi sendromu zemininde ortaya çıkan hipofosfatemiye bağlı osteomalazi gelişmiş olabileceği akla getirilmelidir.

Anahtar kelimeler: multipl myelom, alkalen fosfataz, fanconi sendromu, osteomalazi, hipofosfatemi, proksimal tübülopati

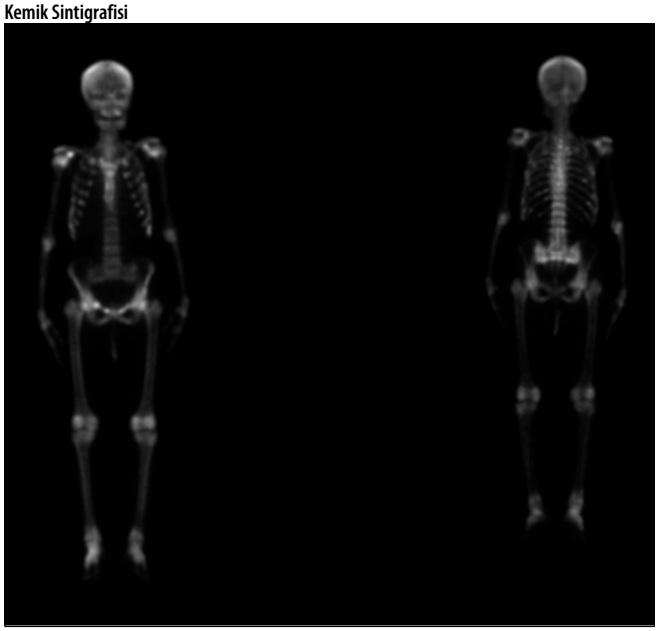
Kaynaklar

1. Palumbo A, Anderson K. Multiple myeloma. N Engl J Med. 2011 Mar 17;364(11):1046-60. doi: 10.1056/NEJMra1011442. PMID: 21410373.
2. Bataille R, Manolagas SC, Berenson JR. Pathogenesis and management of bone lesions in multiple myeloma. Hematol Oncol Clin North Am. 1997 Apr;11(2):349-61. doi: 10.1016/s0889-8588(05)70435-4. PMID: 9137974.

3. Annibali O, Petrucci MT, Santini D, Bongarzoni V, Russano M, Pisani F, Venditti O, Pantano F, Rago A, Siniscalchi A, Cerchiara E, Franceschini L, De Rosa L, Mariani M, Andriani S, Cudillo L, Garcia M, Cantonetti M, Mohamed S, Anaclerico B, Caravita T, Stocchi F, Cimino G, Gumenyuk S, Vozella F, Avvisati G. Alkaline phosphatase (alp) levels in multiple myeloma and solid cancers with bone lesions: Is there any difference? J Bone Oncol. 2020 Nov 18;26:100338. doi: 10.1016/j.jbo.2020.100338. PMID: 33304804; PMCID: PMC7708946.

4. Taube T, Beneton MN, McCloskey EV, Rogers S, Greaves M, Kanis JA. Abnormal bone remodelling in patients with myelomatosis and normal biochemical indices of bone resorption. Eur J Haematol. 1992 Oct;49(4):192-8. doi: 10.1111/j.1600-0609.1992.tb00046.x. PMID: 1464362.

Kemik Sintigrafisi



Tablo 1. Hastanın Laboratuvar Testleri

Test Adı-Birim	*Normal Değerler*	*Sonuç*
Wbc (µl)	(4300-10300)	6100
Plt (µl)	(156000-373000)	374000
Hgb (g/dl)	(12-16)	12,6
Üre (mg/dL) / Kreatinin (mg/dL)	(17-49) / (0,5-0,9)	18 / 1,54
Glukoz (mg/dL)	(74-109)	85
Ast (IU/L) / Alt (IU/L)	(<32) / (<33)	18 / 15
Alp (IU/L) / Ggt (IU/L)	(35-105) / (<40)	1017 / 13
Ldh (U/L)	(<250)	146
Sodyum / Potasyum (mEq/L)	(136-145) / (3,5-5,1)	141 /2,36
Kalsiyum (mEq/L) / Fosfor (mEq/L)	(8,4-10,2) / (2,5-4,5)	8,68 / 1,65
Ürik asit (mg/dL)	(2,4-5,7)	1,3
Kappa hafif zincir, serbest (Serum) (mg/L)	(6,7-22,4)	16800
Lambda hafif zincir, serbest (Serum)(mg/L)	(8,3-27)	14,1
Serbest Kappa / Serbest Lambda	(0,26-1,65)	1191,49
Kappa Hafif Zincir (İdrar) (mg/L)	(<25,8)	24700
Lambda Hafif Zincir (İdrar) (mg/L)	(<11,3)	28,4
İmmünfiksasyon elektroforezi (idrar)		Biklonal Kappa
Serum İmmünelektroforez		Kappa
IgG (mg/dL)	(700-1600)	478
IgA (mg/dL)	(70-400)	24,3
IgM (mg/dL)	(40-230)	9,6

P-155 Referans Numarası: 475

ÇOCUKLUK ÇAĞINDA OTOLOG KÖK HÜCRE NAKLİ: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Begüm Şirin Koç[1], Gizem Zengin Ersoy[1], Suar Çakı Kılıç[1]

[1]Ümraniye Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Çocuk Hematoloji Onkoloji Ve Kök Hücre Nakli Kliniği

Giriş: Çocukluk çağında otolog hematopoetik kök hücre nakli (HKHN), solid tümör ve lenfoma olgularında, tedaviye direnç veya tekrarlayan hastalık varlığında yüksek doz kemoterapi vermek amacıyla uygulanmaktadır. Otolog kök hücre naklinin uygulandığı malign hastalıklar arasında Hodgkin lenfoma, non-Hodgkin lenfoma, nöroblastom, Ewing sarkomu, germ hücreli tümörler ve medulloblastom yer almaktadır. Özellikle lenfomada otolog HKHN ile uzun süreli hastalıksız sağkalım mümkündür. Bu çalışmada hastanemizde çocuk kemik iliği nakil ünitesinde yapılan otolog HKHN vakalarının genel özellikleri ve prognozlarını etkileyen faktörlerin neler olduğu araştırılmıştır.

Materyal ve metot: 2019-2024 tarihleri arasında yapılan 125 HKHN olgusunda otolog nakil yapılan 15 hasta çalışmaya alındı. Hastaların genel özellikleri, nakil hazırlık rejimleri, prognozları değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya alınan 15 hastaya otolog kök hücre nakli yapıldı, bir hastaya tandem nakil (iki kez) yapıldı. Hastaların 11'i erkek, 4'ü kızdı ve yaş aralığı 20-204 ay arasında olup ortanca yaş 89 aydı. Hastaların tanıları sırasıyla yüksek risk grubu nöroblastom (n:6), relaps Hodgkin lenfoma (n:5), Ewing sarkom (n:2), medulloblastom (n:2) idi. Diğer özellikler tabloda belirtilmiştir. Nakil sonrası erken dönemde kaybedilen hasta olmadı. Yüksek risk grubu veya relaps hastalık nedeniyle otolog kök hücre yapılan toplam beş hasta yine relaps dolayısıyla dirençli hastalık nedeniyle kaybedilmiştir. Çalışmamızda nüks Hodgkin hastalığında otolog kök hücre nakli ile hayatta kalma oranı %100 iken, diğer solid tümörlerde hayatta kalma oranı %50 bulunmuştur.

Sonuç: Otolog kök hücre nakli yapılan hastalarımızda literatürle de uyumlu olarak Hodgkin lenfoma hastalarında prognozun daha iyi olduğu gözlenmiştir. Nöroblastom hastalarında otolog kök hücre naklinin yaşam süresine katkısı tartışmalıdır.

Anahtar kelimeler: Otolog kök hücre nakli, solid tumor, hogdkin lenfoma, nöroblastom

Tablo 1.Otolog nakil yapılan hastaların özellikleri

Hasta no	*Tanı*	*Cinsiyet*	*Yaş (ay)*	*CD34/MNC*	*Prognoz*	*Takip süresi (ay)*
1	HL (relaps)	E	188	3,67/5,2	Yaşıyor	24
2	HL (relaps)	E	169	4,9/NA	Yaşıyor	18
3	HL (relaps)	E	204	7,2/1,9	Yaşıyor	36
4	HL (relaps)	E	89	9,4/NA	Yaşıyor	8
5	HL (relaps)	E	108	28/2,4	Yaşıyor	36
6	Nöroblastom	K	168	5,5/3,8	Eksitus	
7	Nöroblastom	K	41	11/1,4	Yaşıyor	14
8	Nöroblastom	E	33	4,18/3,1	Yaşıyor	18
9	Nöroblastom	E	32	4/7,8	Yaşıyor	12
10	Nöroblastom	E	20	9,5/NA	Eksitus	
11	Nöroblastom	K	104	6,2/8,4	Eksitus	
12	Ewing Sarkom	E	135	9/3,4	Eksitus	
13	Ewing Sarkom	K	80	23,9/4,6	Yaşıyor	120
14	Medulloblastom	E	43	6,5/6	Yaşıyor	7
15	Medulloblastom	E	96	4,4/3	Eksitus	

■ İnfeksiyon ve Destek Tedaviler

P-156 Referans Numarası: 480

OTOLOG KÖK HÜCRE NAKLİ SONRASI NADİR BİR ATEŞ VE ENSEFALİT TABLOSU: BATI NİL VİRÜSÜ

Eda Nuhoğlu Kantarcı[1], Elif Beyza Aktaş[2], Ömer Faruk Çelik[3], Deniz Özmen İbiş[1], Umut Yılmaz[4], Ayşe Salihoğlu[1], Ahmet Emre Eşkazan[1], Mert Kuşkucu[5], Rıdvan Karaali[3], Muhlis Cem Ar[1], Tuğrul Elverdi[1]

[1]İstanbul Üniversitesi-cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı
[2]İstanbul Üniversitesi-cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı
[3]İstanbul Üniversitesi-cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları Ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
[4]Bağcılar Eğitim Ve Araştırma Hastanesi
[5]Koç Üniversitesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Giriş: Batı Nil virüsü (BNV) Flaviviridea ailesine ait zarflı ve tek iplikli RNA virüsüdür. Bulaş en sık enfekte *Culex* cinsi sivrisinek sokmaları ile kan transfüzyonları, solid organ transplantasyonları ve transplasental yol ile olmaktadır. %25'i Batı Nil Ateşi geliştirir. Ateş sıklıkla kendini sınırlar, 5-10 gün sürer. En sık semptomlar halsizlik, başağrısı, miyalji, döküntü, bulantı, kusma, karın ağrısı ve ishaldir. %10'unda nöroinvazif hastalık (BNNI) görülmektedir. %65'i ensefalit olup, menenjit, akut flask paralizi (AFP) veya mikst olabilmektedir. Tremor %12-80 vakada izlenir, rijidite, bradikinezi, postüral instabilite ve myoklonus eşlik edebilir. Rabdomiyoliz ve kreatinin kinaz yüksekliği belirtilmiştir. AFP bir poliomiyelit tablosudur.

Olgu: Mantle hücreli lenfoma tanısı ile R-CHOP + R-DHAP sonrası remisyonda 58 yaşında erkek hasta, konsolidatif otolog kök hücre nakli için yatırıldı. Bir aydır Marmara Ereğlisi, Tekirdağ'da yaşamakta olan hasta, 1 haftadır devam eden, günde 2-3 kez olan sulu dışkılama tariflerken, 1 hafta öncesindeki sivrisinek ısırığından bahsetti. Ateş, başağrısı, güçsüzlük yoktu. Yatışında biyokimyasal değerleri normaldi, hemoglobin: 13,5 g/dL, lökosit: 1,97 10^3/µL, nötrofil: 0.99 10^3/µL, lenfosit: 0.7 10^3/µL, trombosit (PLT): 115 10^3/µL idi. Çevresel kan yayması normaldi, gaita incelemelerinde özellik yoktu, adenovirüs ve rotavirüs negatifti. Karmustin, etoposid, sitarabin ve melfalan (BEAM) geri sayımı sırasında -5. Ve -3. günlerde ateşi oldu, enfeksiyon odağı yoktu, akut faz artışı izlenmedi ve kültürlerde üreme saptanmadı. Sitarabine bağlandı, ancak D-2'de de devam etmesi üzerine piperasilin/tazobaktam ve metranidazol başlandı, D-1 ve D0'da ateş yanıtı alınamaması üzerine meropenem ve vankomisine değiştirildi. İshal devam ediyordu, tekrarlanan kültürlerde (kateter, perifer, idrar, gaita) üreme olmadı. D+2'de dirençli ateşe yüklenme bulguları eklendi, transfüzyon ihtiyacı arttı, amikasin eklendi, diüretik başlandı. D+4'Te evre 3 oral mukozit gelişti. Vankomisin ve amikasin, mikafungin ve tigesikline geçildi. Ateş yanıtsızlığı, kültürlerde üreme olmaması, diüretik altında yüklenme bulguları ve 8 kilograma ulaşan artış nedeniyle engraftman sendromu düşünülerek deksametazon başlandı. Steroide kısmen yanıt alındı, D+10'da titreme, hipofoni ve somnolans gelişti. Kreatinin kinaz 997 IU/ml idi. Nörolojik muayenesinde ve kranyal görüntülemelerde patoloji izlenmedi. Amonyak düzeyi normaldi. EEG'de frontal bölgede orta dereceli biyoelektrik yavaşlama zemininde delta paroksizmleri vardı. Replasman dirençli trombositopenisi, ateşi devam ettti, LDH 1175 IU/mL 'e yükseldi ve kreatinin arttı. Haptoglobin düşmedi, retikülositoz yoktu, hafif direkt hiperbilirübinemi mevcuttu, koagülasyon testleri normaldi. CRP normal olduğu için tüm antibiyotikler kesildi. Şuuru dalgalı seyretmesi, yaymada yaygın şistositlerin görülmesi üzerine TTP şüphesi ile plazmafereze başlandı. İki seans plazmaferezle titreme atakları, bilinci, LDH-CK düzeyleri kısmen düzeldi. ADAMTS-13 aktivitesinin yüksek saptanması üzerine plazmafereze son verildi. D+13'te gastrointestinal kanama gelişti, koagülasyon paremetreleri normaldi. Batın BT'de bağırsak anslarında kalınlık artışı dışında patoloji saptanmadı. İnfektif endokardit açısından yapılan ekokardiyografide vejetasyon ve trombüs izlenmedi. Karaciğer enzimlerinde 3-4 kat artış oldu. 168 mEq/L'e varan ve hipotonik mayilere dirençli hipernatremi gelişti, poliüri yoktu. Hipernatreminin düzelmesini takiben şuurda kısmen düzelme olurken, sonrasında şuur tekrar bozuldu. Beyin omurilik sıvısı (BOS)'nda protein yüksekti. Sitomegalovirüs hem kanda hem BOS'ta negatifti, akış sitometride CD19 negatifti, belirgin CD4:8 tersleşmesi mevcuttu. Viral ensefalit/menenjit panelinde Görsel-1'de verilen etkenler negatifti. Covid-19 PCR pozitifliği saptandı. Denque ateşi, KKKA, Hanta ve Batı Nil virüsü için Hıfzısıhha'ya örnekler gönderildi. Alt ekstremitede flask paralizi başladı ve kısa süre bir sonrasında yutma fonksiyonları kayboldu. Birkaç saat içerisinde şuuru kapandı. D+19'da kaybedildi. Ölümünden iki gün sonra kan, bos, idrar örneklerinin tamamında Batı Nil virüs PCR pozitif saptandı (Görsel-2). İl sağlık ve kan merkezi müdürlüğü haberdar edildi.

Sonuç: Özellikle epidemi zamanlarında açıklamayan ensefalopati vakalarında, transfüzyon hikayesi de eşlik ediyorsa nadir arbovirüslerle gelişen ensefalitler akla gelmelidir. Kan bağışçılarının geriye dönük taranması hemovijilans açısından önemli olup donör tarama programı gündeme gelmelidir. Mortalite sağlıklı, genç ve nöroinvazif olmayan hastalıkta %1'in altındayken, 70 yaş üstü, immünbaskılı ve ağır nöroinvazif-myelitle giden vakalarda %60-70'e ulaşabilmektedir. Destek tedavisi dışında bilinen bir tedavi yöntemi yoktur.

Anahtar kelimeler: otolog kök hücre nakli, batı nil virüsü, nöroinvazif hastalık

Kaynaklar

1. Gaensbauer JT, Lindsey NP, Messacar K, et al. Neuroinvasive arboviral disease in the United States: 2003 to 2012. Pediatrics 2014; 134:e642.
2. Popescu CP, Florescu SA, Hasbun R, et al. Prediction of unfavorable outcomes in West Nile virus neuroinvasive infection - Result of a multinational ID-IRI study. J Clin Virol 2020; 122:104213.
3. Sejvar JJ. Clinical manifestations and outcomes of West Nile virus infection. Viruses 2014; 6:606.
4. Sejvar JJ, Haddad MB, Tierney BC, et al. Neurologic manifestations and outcome of West Nile virus infection. JAMA 2003; 290:511.
5. Kramer LD, Li J, Shi PY. West Nile virus. Lancet Neurol 2007; 6:171.
6. Sejvar JJ, Bode AV, Marfin AA, et al. West Nile virus-associated flaccid paralysis. Emerg Infect Dis 2005; 11:1021.
7. Al-Shekhlee A, Katirji B. Electrodiagnostic features of acute paralytic poliomyelitis associated with West Nile virus infection. Muscle Nerve 2004; 29:376.

BOS'ta dışlanan etkenler

Menenjit Tanı Paneli	
Escherichia coli K1	NEGATİF
Haemophilus influenzae	NEGATİF
Listeria monocytogenes	NEGATİF
Neisseria meningitidis	NEGATİF
Streptococcus agalactiae	NEGATİF
Streptococcus pneumoniae	NEGATİF
Enterovirus	NEGATİF
Herpes simplex virus 1 (HSV-1)	NEGATİF
Herpes simplex virus 2 (HSV-2)	NEGATİF
Human herpes virus 6 (HHV-6)	NEGATİF
Human herpes virus 7 (HHV-7)	NEGATİF
Human herpes virus 8 (HHV-8)	NEGATİF
Human parechovirus	NEGATİF
Varicella zoster virus (VZV)	NEGATİF
Cryptococcus neoformans/gattii	NEGATİF
Cytomegalovirus...	NEGATİF

BOS, idrar ve kan örneklerinde Batı Nil virüsü PCR sonuçları

West Nile Virus (Batı Nil Ateşi virüsü) PCR	POZİTİF	BOS
West Nile Virus (Batı Nil Ateşi virüsü) PCR	POZİTİF	EDTA'lı tüpte tam kan
West Nile Virus (Batı Nil Ateşi virüsü) PCR	POZİTİF	İdrar

■ Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

P-157 Referans Numarası: 481

POLİDİPSİ VE POLİÜRİ ŞİKAYETİ İLE PREZENTE OLAN KRONİK EOZİNOFİLİK LÖSEMİ: OLGU SUNUMU

Turhan Köksal[1], Ebru Sinem Bilgin[1], Nergiz Erkut[1], Özlen Balta[1], Mehmet Sönmez[1]

[1]Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı, Trabzon

Giriş: Kronik Eozinofilik Lösemi (KEL) nadir görülen bir miyeloproliferatif neoplazmdır (MPN). Eozinofil prekürsörlerin klonal proliferasyonu ve bunun sonucunda lösemik infiltrasyon ya da salgılanan sitokin, enzim, protein aracılı gelişen organ hasarı ile karakterizedir. KEL tanısı 6 aydan uzun süre devam eden 1.5x10^3/µL üzerinde mutlak eozinofili sayısı ve kromozom 4q12'deki delesyonun sonucu gelişen ve en sık saptanan FIP1L1 -*PDGFRA* füzyon geni varlığında konulmaktadır. Hastalarda sıklıkla eozinofili bağlı olarak kilo kaybı, ateş, halsizlik, öksürük, cilt ve mukoza lezyonları, ishal ve periferik nöropati izlenmektedir. Bu vaka takdiminde nadiren görülen bir semptom olan polidipsi ve poliüri şikayeti ile KEL tanısı konulan olgu sunuldu.

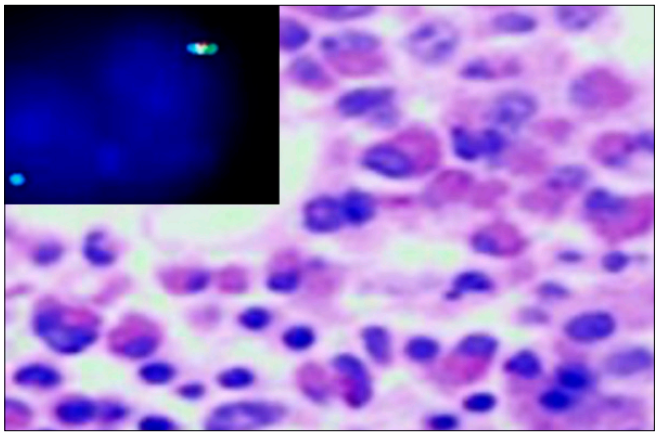
Vaka: 26 yaş erkek hasta, poliüri ve polidipsi şikayeti ile başvurduğu dış merkezde lökositoz saptanması üzerine kliniğimize başvurdu. Fizik muayenede dalak kot altı 2 cm palpable idi. Laboratuar değerlerinde Wbc:37.18x10^3/µL, Hb:12.9 gr/dl, Eozinofil: 2.49x10^3/µL, Trombosit:124x10^3/µL olup, diğer bulguları normaldi (Tablo-1). Periferik yaymada %19 oranında eozinofili saptanan hastaya kemik iliği aspirasyon ve biyopsisi (Resim-1) yapıldı. Kemik iliğinde eozinofilinin eşlik ettiği myeloid seri artışı izlenen ve FIP1L1 *-PDGFRA,* PDGFRB breakapart saptanan (Tablo-2) hastaya endikasyon dışı onam ile İmatinib tedavisi başlandı. Tedavinin birinci ayında hastanın şikayetlerinin tamamen düzeldiği, laboratuar bulgularının normal olduğu izlendi (Tablo-1).

Tartışma ve Sonuç: Her yaşta ve daha sıklıkla erkeklerde görülen KEL tedavi edilmediğinde dolaşımda artan eozinofillerin organlarda birikimi ve sitokin salımına bağlı çoklu organ yetmezliğine yol açarak mortal seyretmektedir. Ancak nadiren akut miyeloid lösemiye dönüşüm izlenmektedir. Dolayısıyla organ hasarını engellemek için etkin tedavinin erken başlaması önemli olup sağkalımı etkilemektedir. Özellikle bizim vakamızda olduğu gibi PDGFRA mutasyonuyla ilişkili KCEL, imatinib ile tedavi edilebilir ve oldukça iyi bir prognoza sahiptir. Ancak FGFR1 mutasyonu varlığında imatinib yanıtı yetersiz olduğundan prognoz oldukça kötüdür.

Anahtar kelimeler: Kronik eozinofilik lösemi, İmatinib.

Kaynaklar

1. World Health Organization-defined eosinophilic disorders: 2022 update on diagnosis, risk stratification, and management Shomali W, Gotlib J.Am J Hematol. 2022 Jan 1;97(1):129-148. doi: 10.1002/ajh.26352. Epub 2021 Oct 8.PMID: 34533850
2. Cools J., DeAngelo D. J., Gotlib J., et al. A tyrosine kinase created by fusion of the PDGFRA and FIP1L1 genes as a therapeutic target of imatinib in idiopathic hypereosinophilic syndrome. New England Journal of Medicine. 2003;348(13):1201–1214
3. A Case of Chronic Eosinophilic Leukemia with CSF3R-Mutant Clone and Transformed to Secondary Acute Myeloid Leukemia Wu Y, et al. Clin Lab. 2024. PMID: 38623671
4. A case of chronic eosinophilic leukemia with secondary transformation to acute myeloid leukemia Hofmans M, et al. Leuk Res Rep. 2018. PMID: 29892549
5. FIP1L1-PDGFRA-Positive Chronic Eosinophilic Leukemia: A Low-Burden Disease with Dramatic Response to Imatinib - A Report of 5 Cases from South India Turk J Hematol. 2014; 31(1): 56-60



Resim 1. Kemik iliği biyopsisi ve tanıdaki FISH sinyal paterni

Tablo 1.

	Tanı	*İmatinib 1. ay*	*İmatinib 3. ay*	*İmatinib 6. ay*
Hemoglobin (g/dL)	12.9	11.3	12.2	11.5
WBC sayısı (x 103/µL)	37.18	4.42	5.57	5.15
Eozinofil sayısı (x 103/µL)	2.49	0.19	0.15	0.08
Nötrofil sayısı (x 103/µL)	28.34	2	2.87	3.06
Lenfosit sayısı (x 103/µL)	4.43	1.94	2.24	1.78
Bazofil sayısı (x 103/µL)	0.07	0.01	0	0.2
Monosit sayısı (x 103/µL)	1.85	0.28	0.31	0.22
Trombosit sayısı (x 103/µL)	124000	142000	182000	166000
MCV	92.1	91.4	89	84.8

Tablo 2.

FIP1L1/CHICH2/PDGFR Del/Füzyon	%10 (+)
PDGFRB Breakapart	%90 (+)
t (9;22)	Negatif
JAK2 V617F Mutasyonu	Negatif
BCR/ABL (P210) Major	Negatif

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-160 Referans Numarası: 193

SEVEN-YEAR OVERALL SURVİVAL ANALYSİS FROM ECHELON-1 STUDY OF A+AVD VERSUS ABVD İN PATİENTS WİTH PREVİOUSLY UNTREATED STAGE III/IV CLASSİCAL HODGKİN LYMPHOMA

Andrea Gallamini[1], Stephen M. Ansell[2], David J. Straus[3], Joseph M. Connors[4], Wojciech Jurczak[5], Won Seog Kim[6], Radhakrishnan Ramchandren[7], Jonathan W. Friedberg[8], Ranjana Advani[9], Martin Hutchings[10], Andrew M. Evens[11], Kerry J. Savage[3], Hyeon Seok Eom[12], Tatyana Feldman[13], Jeremy S. Abramson[14], Cassie Dong[15], Bipin Savani[15], Athanasios Zomas[16], Keenan Fenton[17], John Radford[18]

[1]Research And Innovation Department, Antoine-lacassagne Cancer Center, Nice, France
[2]Division Of Hematology, Mayo Clinic, Rochester, Mn, Usa
[3]Department Of Medicine, Lymphoma Service, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, Ny, Usa
[4]Department Of Medical Oncology, Bc Cancer, Centre For Lymphoid Cancer, Vancouver, Canada
[5]Maria Sklodowska-curie National Research Institute Of Oncology, Krakow, Poland
[6]Division Of Hematology–oncology, Department Of Internal Medicine, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School Of Medicine, Seoul, Republic Of Korea
[7]Department Of Medicine, University Of Tennessee Graduate School Of Medicine, Knoxville, Tn, Usa
[8]Wilmot Cancer Institute, University Of Rochester, Rochester, Ny, Usa
[9]Department Of Medicine, Division Of Oncology, Stanford University, Stanford, Ca, Usa
[10]Department Of Hematology, Rigshospitalet, Copenhagen University Hospital, Copenhagen, Denmark
[11]Division Of Blood Disorders, Rutgers Cancer Institute Of New Jersey, New Brunswick, Nj, Usa
[12]Department Of Hematology–oncology, Center For Hematologic Malignancy, National Cancer Center, Goyang, Republic Of Korea
[13]John Theurer Cancer Center, Hackensack Meridian Health, Hackensack, Nj, Usa
[14]Massachusetts General Hospital, Boston, Ma, Usa
[15]Takeda Development Center Americas, Inc. (tdca), Lexington, Ma, Usa
[16]Takeda Pharmaceuticals International Ag, Zurich, Switzerland
[17]Pfizer Inc., Bothell, Wa, Usa
[18]Department Of Medical Oncology, University Of Manchester And The Christie Nhs Foundation Trust, Manchester Academic Health Science Centre, Manchester, Uk

Background: In ECHELON-1 (NCT01712490), 6-year follow-up analyses demonstrated significant improvements in overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) with A+AVD (brentuximab vedotin plus doxorubicin, vinblastine, and dacarbazine) versus ABVD (doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine) in patients with Stage III/IV classical Hodgkin lymphoma, with a comparable safety profile (Ansell *N Engl J Med* 2022). Here, we report data at a 7-year median follow-up.

Methods: Analyses of OS and PFS per investigator assessment were conducted in the intent-to-treat (ITT) population (data cut-off March 11, 2023). Patients were randomized 1:1 to receive ≤6 cycles of A+AVD (n=664) or ABVD (n=670) on days 1 and 15, every 28 days. Positron emission tomography scan after cycle 2 (PET2) evaluation was mandatory. Long-term safety outcomes in the safety population included resolution or improvement of peripheral neuropathy (PN), second malignancies, and pregnancies.

Results: At a median follow-up of 89.3 months (95% confidence interval [CI] 87.0–90.2), 7-year OS rates were 93.5% (95% CI 91.1–95.2) with A+AVD and 88.8% (95% CI 85.8–91.1) with ABVD; OS favored A+AVD over ABVD (hazard ratio [HR] 0.62; 95% CI 0.42–0.90; *P*=0.011). Subgroup analyses showed consistent OS benefit for A+AVD, including in patients aged <40 years and in those with Stage IV disease subgroups (Table). Seven-year PFS rates with A+AVD versus ABVD were 82.3% (95% CI 79.1–85.0) vs 74.5% (95% CI 70.8–77.7), respectively (HR 0.68; 95% CI 0.53–0.86; *P*=0.001). PN improved or resolved in most patients at last follow-up (A+AVD: 86%; ABVD: 87%). Median (range) time to complete resolution of PN (A+AVD versus ABVD) was 16 (0–373) vs 10 (0–343) weeks; median (range) time to improvement was 42 (2–182) vs 19 (15–142) weeks. PN was ongoing in 28% (4% grade ≥3) of A+AVD and 20% (1% grade ≥3) of

ABVD patients. Second malignancies were reported in 5% of A+AVD and 6% of ABVD-treated patients. Patients and their partners reported 84/92 livebirths/pregnancies with A+AVD and 59/73 with ABVD; no stillbirths were recorded.

Conclusions: At 7-year median follow-up, patients with Stage III/IV classical Hodgkin lymphoma who received A+AVD showed a sustained PFS and OS benefit compared to patients treated with ABVD, with PFS rates indicating potential curability in most patients. The safety profile in patients treated with A+AVD demonstrated no new safety signals at 7 years.

© 2024 American Society of Clinical Oncology, Inc. Reused with permission. This abstract was accepted and previously presented at the 2024 ASCO Annual Meeting. All rights reserved.

Anahtar kelimeler: Hodgkin lymphoma, brentuximab vedotin, ECHELON-1, 7-year follow-up, overall survival, progression-free survival, safety

Table 7. Year overall survival rates by subgroup (ITT)

Group, % (95% CI)	*A+AVD OS rate, % (95% CI) n=664*	*ABVD OS rate, % (95% CI) n=670*	*HR (95% CI), p-value*
All patients	93.5 (91.1–95.2) n=664	88.8 (85.8–91.1) n=670	0.62 (0.42–0.90), 0.011
PET2 negative	95.0 (92.8–96.6) n=588	90.2 (87.2–92.5) n=577	0.57 (0.37–0.87), 0.009
PET2 positive	90.7 (72.3–97.1) n=47	74.0 (59.9–83.8) n=58	0.34 (0.11–1.03), 0.05
Aged <40 years	98.2 (96.2–99.1) n=396	95.0 (91.9–96.9) n=375	0.39 (0.16–0.95), 0.032
Aged <60 years	96.4 (94.4–97.7) n=580	92.9 (90.3–94.9) n=568	0.49 (0.29–0.83), 0.007
Aged ≥60 years	72.6 (60.6–81.5) n=84	66.7 (55.9–75.5) n=102	1.01 (0.59–1.71), 0.98
Stage III	92.1 (87.6–95.1) n=237	90.3 (85.3–93.7) n=246	1.01 (0.54–1.87), 0.98
Stage IV	94.2 (91.3–96.2) n=425	88.1 (84.3–91.0) n=421	0.49 (0.30–0.79), 0.003

A

Abbara, Adeeb 125
Abbasov, Meded 182
Abdullayeva, Nigar 218, 305
Abramson, Jeremy S. 315
Acar, Emel 231
Acar, Nuray Gül 203
Acıpayam, Can 103
Açıkel, Şenay 264, 295, 296
Aday, Aynur 228
Advani, Ranjana 315
Ağırbaşlı, Mehmet Ali 199
Ağyol, Tuğba 125
Ahadzade, Ali 239
Akalın, Emin Halis 201
Akan, Tuba 174
Akar, Emre 194
Akarsu, Murat 303
Akat, Gülten Korkmaz 115
Akay, Aynur Pekcanlar 204
Akayoğlu, Deren Akdar 235
Akay, Olga Meltem 107, 109, 156, 174, 188, 197
Akbeyaz, Berkin Berk 295
Akboğa, Fatih 163, 173
Akçabelen, Yunus Murat 149
Akgün, Züleyha 251
Akı, Hilal 251
Akıncı, Sema 216, 217, 243, 247, 250, 289
Akın, Dilara 260
Akı, Şahika Zeynep 130
Akı, Zeynep Şahika 261
Ak, Muzeyyen Aslaner 115
Ak, Müzeyyen Aslaner 286
Akpınar, Mehmet Akif 212
Akpınar, Seval 118, 194
Aksoy, Elif 163, 271, 272, 277, 278
Aksu, Tekin 151
Akşit, Zehra 139
Aktaş, Elif Beyza 314
Aktekin, Büşra Saraç 163
Aktekin, Muhammed Yusuf 163, 246
Akyay, Arzu 274, 307
Akyol, Gülşah 118, 187, 203, 233
Akyürek, Vahityafes 154
Akyüz, Lalenur 201
Akyüz, Ulaş 201
Alacacıoğlu, İnci 112, 118, 123, 166, 168, 201, 237
Alanoğlu, Güchan 118
Alanoğlu, Güçhan 225
Albayrak, Canan 103, 104, 147, 250
Albayrak, Davut 104, 147, 250
Albayrak, Murat 130, 177, 261
Alhan, Nurcan Fadime 226
Alkış, Nihan 100
Allahverdizade, Yagut 253
Alp, Burak 125
Altay, Ali Yılmaz 302
Altındağ, Doğa Tezal 143
Altındal, Şermin 115
Altınkaynak, Beytullah 258
Altunsoy, Emel 150, 243
Altuntaş, Yüksel 125
Andıç, Neslihan 175, 176, 238
Ansell, Stephen M. 315
Antmen, Bülent 103
Anutgan, Bilge Kaan 145
Apak, Burcu Belen 32
Apak, Hilmi 251
Araslı, Mehmet 286
Aras, Merih Reis 177, 257
Arat, Mutlu 118, 194
Argon, Aziz Murat 275, 305
Arıkan, Fatma 100, 115, 126, 181, 213, 280, 289
Arıkan, Fatma Geçgel 309
Ar, Muhlis Cem 101, 107, 114, 116, 121, 122, 146, 147, 160, 169, 171, 182, 198, 239, 304, 312, 314
Arslan, Berrak Çağla 220
Arslan, Berrak Çağla Şenol 242, 252, 256
Arslandere, Burcu 278
Arslan, Mısra 270
Arslan, Onur Ozan 271
Arslan, Önder 111, 113, 119, 120, 133, 136, 152, 170, 195, 209, 221
Arslan, Öykü 299
Arslan, Serdar 251
Arslan, Süleyman 118, 276
Artan, Esat 268
Aru, Başak 199
Asa, Sertaç 114
Aslanger, Ayça Dilruba 284
Atagündüz, Işık 140, 181, 187, 213, 249, 280, 309
Atagündüz, Işık Kaygusuz 203, 289
Atalay, Figen 223, 244, 255, 258, 263, 264, 278, 295, 296
Ataş, Ünal 101, 107, 137, 231, 232, 233, 267
Atay, Abdullah Avni 220
Ateşoğlu, Elif Birtaş 100, 108, 223, 244, 255, 258, 263, 264, 278, 295, 296
Ateş, Ümitcan 218
Atilla, Fatma Nur Bodur 257
Avcı, Burcu Altındağ 115, 205
Avcı, Çığır Biray 139
Avcı, Duygu Nurdan 187, 190
Avcı, Hazal 112, 164
Avcı, Suna 125
Avşar, Ali İhsan 262, 265
Ayağ, Hatice 286
Aydın, Adem 193
Aydın, Mehmet 235
Aydın, Mürüvet Seda 107
Aydınok, Yeşim 103, 145
Aydın, Öznur 118
Aydın, Sultan 103, 150
Aydın, Tahacan 114
Aydoğan, Merve 118, 119, 126, 184, 203
Aydoğdu, İsmet 109, 285
Aydoğdu, Selime 280
Ayer, Mesut 107, 118, 203, 270, 281, 282, 283, 299
Aygüneş, Utku 103
Aygün, Kemal 101
Aykaş, Fatma 101, 132, 146, 270
Aylı, Meltem 115, 118, 192, 221, 223, 234, 249, 268
Aytaç, Selin 130
Aytekin, Hamit 184
Ayyıldız, Orhan 248, 291
Ay, Yılmaz 295
Azık, Fatih 103
Azizoğlu, Mehmet 280

B

Bahadır, Ayşenur 104
Bakanay, Şule Mine 289
Bakırtaş, Mehmet 50
Bakışlı, Abdullah 140
Balcı, Yasemin Işık 89
Bal, İrem Aşık 180
Balkan, Can 13
Balta, Özlen 310, 311, 314
Barışta, İbrahim 162
Başar, Aleyna 243
Başarlar, Zafer 198
Başcı, Semih 242
Başçı, Semih 220
Başlar, Zafer 116, 121, 147, 160, 169, 171, 182, 312
Baştürk, Abdulkadir 294
Batgi, Hikmetullah 220, 242
Bauer, Peter 243
Bayar, Arda 181, 187, 203, 280, 289
Baydar, Dilek Ertoy 301
Baykal, Ahmet Tarık 184
Bayram, Nihan 220
Bayramoğlu, Zuhal 166
Baysal, Mehmet 101, 118, 146, 178
Bekmez, Bengi 144
Beköz, Hüseyin Saffet 247
Beksac, Meral 100, 157
Beksaç, Meral 156, 184
Bektaş, Melis 120, 195, 209
Berber, İlhami 118, 276
Berber, Melis Ayça Burniku 244, 255, 258, 263, 264, 295, 296
Berthou, Christelle 100
Beskisiz, Songül 248
Beşışık, Sevgi 114
Beşışık, Sevgi Kalayoğlu 107, 156, 185, 228, 284
Beşişık, Sevgi Kalayoğlu 302
Beydilli, Satı Betül 235
Beyler, Özlem 108
Bıçakçı, Zafer 238
Bilgin, Can 223
Bilgin, Ebru Sinem 310, 311, 314
Bilir, Özlem Arman 143
Boğa, Can 153
Bolaman, Ali Zahit 180, 240, 241, 260, 266, 287, 288, 293
Bostan, Buğra 271
Bostan, Emel 118
Boyraz, Özge 217
Bozan, Müjde Altınay 211
Bozdağ, Sinem Civriz 138, 174, 188, 295, 301
Bozer, Denis 305
Bozer, Denis Sabriye 115, 288
Bozgül, Şükriye Miray 218
Bozgül, Şükriye Miray Kılınçer 136
Bozkaya, İkbal Ok 143
Bozkına, Zehra Akşit 273, 275, 305
Bozkurt, Ceyhun 172
Bozkurt, Devrim 136, 218
Bozkurt, Hale Hilal 131
Bozlu, Gülçin 154
Brégeault, Marie-France 100
Budak, Yıunus 150
Bulduk, Tuba 115
Burniku, Melis Ayça 278
Bülbül, Hale 100, 132
Bülbül, Mustafa Cem 197
Büyükaşık, Yahya 101, 162
Büyükkurt, Nurhilal 71
Büyüktaş, Deram 107

C

Canatan, Duran 23, 150, 200, 243
Candan, Özlem 140, 181, 280, 289, 293, 295, 309
Caner, Vildan 194
Can, Ferda 115, 132, 216, 217, 243, 247, 250, 289
Cangül, Şule Ünal 151
Can, Murat 257
Cavo, Michele 100, 157
Cemaloğlu, Mustafa 149
Cengiz, Güldane Seval 186
Ceran, Alparslan Ahmet 205
Ceran, Funda 287
Ceylan, Ahmet 287
CEYLAN, Ahmet Cevdet 2
Ceylan, Arda 105
Ceylaner, Serdar 200
Ceylan, Hatice Zeynep 244, 255, 258, 263, 278
Ceylan, Zeynep 295, 296
Cırık, Salih 294
Connors, Joseph M. 315
Coşar, İsmail 200
Coşkun, Çağrı 130
Coşkun, Esen 234, 268, 292
Cömert, Melda 146, 178, 192, 221, 249
Çonay, Erhan 160

Ç

Çağlar, Lidya Aden 244, 255, 258, 264, 278, 295, 296
Çağlıyan, Gülsüm 118
Çağlıyan, Gülsüm Akgün 101
Çakar, Merih Kızıl 257, 261
Çakır, Özgür 112, 164
Çakmak, Alparslan 294

Çakmaklı, Hasan Fatih 103
Çakmak, Şüheda 194
Çalışkan, Neslihan 65, 295
Çalış, Uğur 126
Çatma, Yunus 118, 228, 284, 302
Çavlı, Hanne Beyza 207
Çavuş, Bilger 185
Çavuşoğlu, Melike 114
Çelebi, Gülçin 136, 304
Çelen, Suna 134
Çelik, Ertuğrul 223
Çelik, Meryem Merve Ören 185
Çelik, Ömer Faruk 314
Çelik, Serhat 101, 107, 132, 178
Çerme, Melis Dila Özer 121, 122, 147, 171
Çetin, Denis 236, 305
Çetin, Güven 235
Çetinkaya, Fatma Duygu Uçkan 151
Çetin, Samet 204
Çınar, Ayça 281
Çınar, Salih Levent 211
Çınar, Yasemin 255, 258, 264, 278, 295, 296
Çiçek, Nurten Sütçü 174
Çiftçi, Aslı 120, 195, 209
Çiftçiler, Rafiye 101, 103, 107, 118, 132, 146, 178, 259, 269
Çiftlik, Hüseyin 258
Çilek, Neslihan 197
Çubukçu, Sinem 197, 230

D

Dağcı, Gizem 185
Dağdaş, Simten 100, 287
Dağdeviren, Hüsniye 222
Dal, Mehmet Sinan 115
Dalva, Klara 111, 126, 184
Darıcı, Burcu Aslandere 244, 255, 258, 263, 264, 295, 296
Davulcu, Eren Arslan 27, 109, 118, 178, 186, 272
Delibaş, Serpil 150
Deligöz, Handan 212
Delimpasi, Sosana 157
Demir, Abdullah 222, 223
Demir, Ahmet Muzaffer 101, 115, 118, 141, 146, 299
Demir, Burçak 223
Demircan, Vehbi 248, 291
Demir, Cengiz 108
Demir, Cengiz Kaan 136, 262
Demircioğlu, Sinan 107, 215
Demirci, Ufuk 101, 146
Demir, Derya 164, 271, 273, 288, 297, 300
Demirel, Boratay Erin 277
Demirel, Gülderen Yanıkkaya 199, 222, 223
Demir, Elif 290
Demirer, Taner 111, 113, 119, 120, 136, 152, 195, 209
Demiriz, Itır Şirinoğlu 105
Demirkan, Fatih 112, 168, 201, 237
Demirkesen, Cüyan 16
Demirkutlu, Kadir 212
Demirsoy, Esra Terzi 29, 100, 103, 112, 156, 164, 179, 298
Demirtaş, Derya 126, 280, 289, 309
Deniz, Dilek 302
Deniz, Günnur 163, 173
Deveci, Burak 109, 115
Dilek, Fazıl Burak 171
Dilek, İmdat 216, 217, 243, 247, 250, 289
Dimopoulos, Meletios A 100
Dimopoulos, Meletios Athanasios 157
Doğan, Ahmet 219
Doğan, Ali 4, 118
Doğan, Anıl Ş 144
Doğan, Ekrem Eren 262
Doğruel, Ayşe Tan 267
Doğruel, Hakan 232
Doğusan, Zeynep 220
Dong, Cassie 315
Döğer, Füruzan Kaçar 260
Dönen, Songül Beskisiz 291
Dönmez, Ayhan 305
Dönmez, Zehra Yaren 174
Duludağ, Burak 268
Duman, Murat 148
Dumludağ, Burak 146, 221, 234, 249
Durak, Beyzanur 244, 255, 258, 264, 278, 295, 296
Durak, Beyza Nur 263
Durak, Emine 101
Durak, Zeynep Aslı 125
Duran, Mustafa 101
Durmuş, Hüseyin Toygun 233
Durmuş, Merve 233
Düşgün, Alpay 281, 282
Düz, Begüm 111

E

Ece, Dilek 220
Edwars, Sarah Elif 174
Eker, İbrahim 44
Ekizoğlu, Selin İldemir 267
Elçi, Mualla Pınar 192
Elgün, Ezel 197, 230
Elibol, Tayfun 107, 108, 178
Ellidokuz, Hülya 112
Ellidokuz, Zeynep 242
Elverdi, Tuğrul 107, 114, 116, 121, 122, 147, 160, 169, 171, 182, 198, 239, 304, 312, 314
Eom, Hyeon Seok 315
Er, Anıl 148
Erbaş, Gülcan 144, 166
Erbilgin, Yücel 172, 173
Ercan, Tarık 125
Erdem, Haktan Bağış 130, 261
Erdem, Simge 114, 185, 228, 294, 302
Erdoğdu, Batuhan 223, 292
Erdoğdu, İbrahim Halil 260
Erduran, Erol 104
Eriş, Gözdenur 148
Erkal, Ayşe 257
Erkasar, Funda 228
Erkurt, Mehmet Ali 276
Erkut, Nergiz 115, 118, 310, 311, 314
Eroğlu, Nilgün 67
Erol, Haşim Atakan 112, 164, 203
Ersal, Tuba 197, 226, 230, 267
Ersan, Fatma Gül 130
Ersoy, Gizem Zengin 191, 313
Ertan, Yeşim 275
Ertop, Şehmus 286
Ertuna, Elif 218
Ertürk, İrem 249
Eryiğit, Anıl 215
Esatoğlu, Sinem Nihal 304
Esen, Ramazan 203
Eser, Öznur 148
Eskazan, Ahmet Emre 118
Eskin, Firdevs Pelin 270, 291
Eşkazan, Ahmet Emre 115, 116, 121, 122, 147, 160, 169, 171, 178, 182, 198, 239, 253, 312, 314
Evens, Andrew M. 315
Evim, Melike Sezgin 104
Eyüboğlu, Şevkiye Selin Aytaç 151
Ezel, Ceren 285

F

Facon, Thierry 100
Fatsa, Tuğba 192
Feldman, Tatyana 315
Fenton, Keenan 315
Ferhanoğlu, Burhan 156
Fettah, Ali 104
Fettahoğlu, Farabi 255, 258
Fettahoğlu, Farabi Cengizhan 244, 264, 278, 295, 296
Fışgın, Tunç 251
Fidan, Kemal 161
Filiz, Murat 283
Friedberg, Jonathan W. 315
Fulci, Giulia 157

G

Gadashova, Ayşe 104, 300
Galata, Züleyha 218
Gallamini, Andrea 315
Gedik, Arzu Algün 303
Gedikbaşı, Asuman 144
Gediz, Füsun 101
Gedük, Ayfer 100, 112, 118, 164, 179, 298
Gelmez, Metin Yusuf 163, 173
Gezer, Zeynep İpek 296
Giden, Aslı Odabaşı 229
Goldschmidt, Hartmut 100
Gökçay, Gülden F 144
Gökçe, Elife 257
Gökkaya, Elif Gözde 150
Gökmen, Ayla 133, 170
Göksoy, Hasan Sami 275, 297
Göksu, Sema Sezgin 267
Göncü, Ebru 141
Gönç, Elmas Nazlı 130
Gönderen, Aysun 108
Gördük, Ufuk 130, 177, 308
Gören, Deniz 100, 107, 108, 156, 161, 194
Gözen, Emine Deniz 251
Guluyev, Elmir 182
Güçlü, Kenan 200
Gül, Duygu 221, 234, 249, 268
Güleç, Buse 108, 186
Güler, Elif 104
Güler, Fadimana Acar 168
Güler, Nil 115, 203
Güllü, Vehbi Kaan 300
Gültürk, Emine 163, 173, 271, 272
Gümrük, Fatma 151
Gümüşburun, Reyhan 218
Günay, Ulgar Boran 182
Gündoğdu, Abidin 249
Gündüz, Eren 175, 176, 238
Güner, Veysel Berk 183
Güneş, Adalet Meral 104
Güneş, Ahmet Kürşad 115, 130, 177, 231, 257, 261, 308
Güneş, Ahmet Kürşat 109
Güneş, Ajda 136, 164, 203, 236, 271, 273, 277, 288, 297, 300, 304, 305
Güney, Tekin 101, 146, 216, 217, 243, 247, 250, 289
Günhan, Hatice Gizem 181, 280, 289
Gürbüz, Muhammet Ali 140
Gürcan, Seda Aras 241
Gürel, İpek 126
Gürer, Turgut 182
Gürkan, Emel 109, 115, 118
Gürkan, Hakan 141
Gürkan, Umut 150
Gürocak, Özlem Tüfekçi 104, 148, 193, 204
Gürsoy, Gamze 143
Gürsoy, Vildan 83, 118, 178
Güvenç, Birol 203
Güven, Serkan 118, 146, 178, 186
Güven, Zeynep 178
Güven, Zeynep Tuğba 109, 146
Güven, Zeynep Tuğba Karabulut 132
Güzel, Adnan Nuri 121
Güzelküçük, Zeliha 149

H

Hacıhanefioğlu, Abdullah 112, 164
Hacıhanifioğlu, Abdullah 298
Hajek, Roman 100
Halıcı, Mehmet 251
Hanedar, Esra 246
Harman, Mustafa 271
Hasanova, Parvana 295

Hasanzade, Ulviyya 185, 302
Hatipoğlu, Tevfik 105
Hazar, Volkan 134
Hazırolan, Tuncay 151
Haznedaroğlu, İbrahim 118
Hekimgil, Mine 164, 240, 275, 283, 304, 305
Hindilerden, Fehmi 118, 156, 163, 173, 271, 272, 277, 278
Hindilerden, İpek Yönal 163, 173, 185, 228, 302
Hunutlu, Fazıl Çağrı 197, 201, 230, 267
Huq, Gülben Erdem 223
Huseyinzada, Narmin 169
Huseynov, Sakhavat 297
Hutchings, Martin 315
Hu, Xiaozhou 105

I

Ildır, Selin 134
Iltar, Utku 203, 226, 267
Ismayilov, Rashad 162
Işık, Esra 103
Işık, Ömer 213

İ

İbiş, Deniz Özmen 108, 116, 121, 122, 147, 171, 198, 239, 312, 314
İbiş, Mehmet 198
İçin, Esra 177
İhtiyaroğlu, İlker 312
İlhan, Çiğdem 188
İlhan, Gül 37
İlhan, Osman 139, 203
İmrek, Nazan Emşuri 174
İnan, Defne Ay 103
İnce, Osman Tolga 193
İnner, Burak 112, 164
İpek, Şenay 126
İpek, Yıldız 118, 146, 178
İskefiyeli, Bekir Burak 271

J

Jones, Amy Phillips 157
Jurczak, Wojciech 315

K

Kaçar, Dilek 143
Kadehçi, Züleyha 251
Kakcı, Merve 166, 203, 220, 242, 252, 256
Kakçı, Merve 105, 112, 168, 201, 237
Kalayoğlu, Sevgi Beşışık 294
Kanat, Nesibe Taşer 118, 132
Kanbur, Şerife Mehtap 143
Kantarcı, Eda Nuhoğlu 116, 121, 122, 314
Kantarcı, Fatma Eda Nuhoğlu 171
Kantar, Özge 145
Karaali, Rıdvan 304, 314
Karaayaz, Ekrem Bilal 294
Karabıyık, Talha 200
Karabilgin, Özlem Sürel 145
Karabulut, Zeynep Tuğba 118
Karaca, Emin 236, 273, 283, 297, 300
Karaca, Meryem 144
Karadağ, Fatma Keklik 100, 108, 132, 139, 203
Karadas, Nihal 300
Karadaş, Nihal 103, 104
Karaduman, Melike Karagöz 271
Karaduru, Ayşe 186
Karahan, Feryal 103, 154
Karahan, Şeyda 238
Karakaş, Zeynep 103, 144, 166
Karakaya, Ahsen 262
Karakaya, Bülent 292
Karakaya, Nur Rana 302
Karakaya, Seren 285
Karakuş, Abdullah 248, 291
Karakuş, Birgül Ay 261
Karakuş, Fatma Esen 273
Karakuş, Volkan 101, 132, 137, 146, 156, 186, 270
Karaman, Merve 229
Karaman, Serap 144, 166
Karaoğlan, Doğuş Vurallı 130
Karapınar, Deniz Yılmaz 104, 300
Kararkoyun, Hilal Keskin 194
Karasu, Bengisu Ulu 290
Karasu, Gülsün 134, 153
Karataş, Aylin Fatma 237
Kardaş, Tansu 282
Karışmaz, Abdülkadir 118, 223
Kar, Yeter Düzenl 104
Kasar, Mutlu 115
Katayıfçı, Gaye Kalacı 247
Kavaklı, Kaan 47
Kavruk, Tuğba 145
Kaya, Ahmet 276
Kaya, Ayşe 118
Kaya, Emel İşleyen 100
Kaya, Emin 276
Kaya, Mustafa Zahid 259
Kaya, Selin Küçükyurt 130, 261, 308
Kaya, Süreyya Yiğit 186, 187, 247
Kaya, Tuğba 153
Kaya, Zühre 97, 104, 148
Kaygusuz, Işık 126
Kaygusuz, Nurcan Özbakış 283
Kayhan, Gülsüm 148
Kayhan, Kıvanç Bektaş 284
Kaymak, Ayşegül Öztürk 174
Kaynar, Lale Aydın 130, 261, 308
Kaynar, Leylagül 101, 187, 211, 247
Kazandere, Raziye 215
Kebudi, Rejin 172
Keklik, Muzaffer 60, 107, 186, 211, 212, 233
Kemer, Nevin Işıl 131
Kendir, İsmail Can 203
Kerimov, Azer 182
Keskin, Dilek 108, 298, 301, 303
Khodzhaev, Khusan 172
Kılıç, Ayşegül Ulu 212
Kılıç, Berkay 182
Kılıç, Gülnaz Çığ 198
Kılıç, Özlem 309
Kılıç, Suar Çakı 191, 313
Kılınç, Burcu 103
Kılınç, Fahriye 126
Kınaş, Burçin Erdem 200
Kırcalı, Ekin 100, 107, 133, 170, 221
Kırdök, Kutay 218
Kırkızlar, Hakkı Onur 40, 141, 299
Kırkızlar, Onur 115, 118
Kırkızlar, Tuğcan Alp 134, 141, 177, 299
Kırkız, Serap 104
Kır, Selin 283, 305
Kıykım, Ayça 304
Kimiae, Ali 125
Kim, Won Seog 315
Kiriktir, Esra 118, 234
Koca, Didem 277
Koca, Tuba Güllü 118, 197, 230
Koçak, Cemal 205
Koç, Ali 104
Koç, Begüm Şirin 191, 313
Koçer, İlker 262, 265
Koni, Ekin 174
Koöak, Ülker 104
Korkmaz, Gülten 156, 203
Korkut, Edanur 140
Koruk, Kıvanç 185, 294
Koyun, Derya 138
Kozan, Esin Oğuz 109
Kozanoğlu, İlknur 153
Kökcü, Gülcan 113
Kökçü, Gülcan 156
Kökçü, Kaan 312
Kök, Münevver İrem 215
Köksal, Turhan 203, 310, 311, 314
Köksal, Yasin 143
Köse, Ataman 154
Kösemehmetoğlu, Özge 289
Kösemehmetoğlu, Özge Soyer 101, 216, 217, 243, 247, 250
Köse, Volkan 104, 149
Kremer, Brandon E. 157
Kuku, İrfan 276
Kukul, Musa Gürel 151
Kula, Barış 140
Kurtipek, Burçin 104
Kurtoğlu, Erdal 109, 118, 137, 186, 270, 291
Kuşkonmaz, Barış 130
Kuşkonmaz, Bülent Barış 151
Kuşkucu, Mert 314
Kutlay, Nüket Yürür 128
Kuyaş, Melis İrem 163, 173
Kuzucu, Doğuş Berk 218
Kuzu, Işınsu 107, 138, 170
Küçük, Can 105
Küçükdiler, A. Hilal Eroğlu 100
Küçükdiler, Ayşe Hilal Eroğlu 101, 132, 180, 260, 266, 287, 288, 293
Küçükkarapınar, Merve 238
Küçükkayıkcı, Çağrı 128
Küpesiz, Alphan 7, 104
Küpesiz, Funda Tayfun 104
Kürekçi, Derya Deniz 115
Kürkçü, Nurcan Özçelik 118

L

Leleu, Xavier P 100
Limoncu, Özlem 164
Liu, Zhuogang 100

M

Macé, Sandrine 100
Macit, Bengü 274, 307
Mahmudov, Tural 236
Malbora, Barış 103, 220
Malkan, Ümit Yavuz 107
Manier, Salomon 100
Manteca, María Victoria Mateos 157
Maral, Senem 186, 187, 247
Martin, Thomas G 100
Mastanzade, Metban 185
Mastanzade, Metban Güzel 228
Mehtap, Özgür 100, 107, 108, 109, 112, 164, 179, 203, 298
Mengüç, Meral 126, 213, 280
Mengüç, Meral Uluköylü 100, 181, 289, 309
Mercancı, Zeynep 249
Merdin, Alparslan 213
Mermer, Tuğba 218
Mersin, Sinan 118, 178, 305
Mert, Elif 211
Merter, Mustafa 215
Milas, Ceyda 194
Minarik, Jiri 100
Miskioğlu, Mine 285
Moralı, Ece Yapar 190
Moreau, Philippe 100
Morris, Kristin 157
Musayeva, Günel 171
Mutlu, Cansu Atmaca 101
Mutlu, Hasan 301
Mutlu, Yaşa Gül 186, 187

N

Naghızada, Narmın 293
Nalbantgil, Sanem 271
Nalçacı, Meliha 118, 173, 228, 302
Namdaroğlu, Sinem 220, 242
Neijmann, Şebnem Tekin 144
Nevruz, Oral 184

O

Ocak, Süheyla 103, 251
Oğuzdoğan, Gülşen Yücel 199
Oğuz, Esin 203

Okan, Vahap 203, 214, 219
Okay, Müfide 109
Okçu, Mevlüde Kurdal 170
Oktay, Burcu Kılınç 251
Okul, Nihal 126
Okur, Fatma Visal 151
Olcar, Sercan 147
Olgun, Aybüke 123
Opalinska, Joanna 157
Orhan, M. Fatih 53
Orlowski, Robert Z 100
Ortaboz, Damla 121, 122, 171, 312
Osmanbaşoğlu, Emre 174, 188
Osmanov, Cemile Selimoğlu 243, 250
Oymak, Yeşim 103
Ozan, Ülkü 170
Özmen, Deniz 160

Ö

Öcal, Ramazan 184
Önal, İbrahim 227
Öncül, Yurday 274, 307
Önder, Cihan 300
Ören, Hale 103, 104, 148, 193, 204
Ören, Sema 192
Özalp, Yunus Can 247
Özatlı, Düzgün 115
Özbalak, Murat 228
Özbalak, Mustafa Murat 185, 302
Özbalcı, Demircan 19, 115
Özbaş, Hasan Mücahit 290
Özbek, Namık Yaşar 104, 143, 149
Özcan, Mehmet Ali 109, 168, 201, 203, 220, 237, 252, 256
Özcan, Muhit 100, 107, 108, 111, 113, 119, 120, 133, 136, 138, 152, 163, 170, 195, 209, 221, 246
Özçelik, Merve 112, 164
Özdemir, Esen Gül 103
Özdemir, Zehra Narlı 118, 123, 139, 178, 203
Özdemir, Zeynep Canan 91
Özdoğu, Hakan 153
Özen, İlknur Nizam 270
Özen, Kübra 223
Özer, Tuğba Belgemen 103
Özet, Gülsüm 100, 203, 287
Özgen, Ünsal 104
Özgeyik, Müfide Okay 63
Özgören, İzel 293
Özgüner, Meltem 143
Özgürlük, İzzet 177
Özgür, Yasemin 270, 281, 282, 283
Özhan, Gül 144
Özhan, Güner Hayri 168
Özkalemkaş, Fahir 115, 118, 156, 197, 201, 230, 267
Özkan, Cansel Köse 192
Özkan, Hasan Atilla 125, 222
Özkan, Sıdıka Gülkan 125, 222
Özkaya, Dilek 225
Özkaya, Etem 248
Özkocaman, Vildan 86, 107, 109, 115, 118, 134, 197, 201, 230, 267
Özkurt, Zübeyde Nur 95, 107, 131, 188, 215
Özlü, Can 107
Özmen, Deniz 101, 115, 118, 132, 146, 169, 178, 182, 253
Özön, Zeynep Alev 130
Özsan, Güner Hayri 105, 123, 156, 166, 201, 237
Özsan, Hayri Güner 112, 245
Özsan, İlay 111
Özsan, Nazan 164, 166, 236, 273, 275, 300
Özsoy, Özge 214, 219
Öztürk, Erman 108
Öztürk, Fazilet 122
Öztürk, Hacer Berna Afacan 107, 130, 177, 257, 261
Öztürk, Hüseyin 290
Öztürkmen, Aslı Yüksel 118
Öztürkmen, Yüksel Aslı 125, 271, 272, 277, 278
Öztürk, Osman Can 105, 115, 123, 166, 168, 201, 220, 237, 242, 252
Öztürk, Şule Mine Bakanay 101, 216, 217, 243, 247, 250
Özünal, Işıl Erdoğan 107, 108
Özyurt, Beyhan 285

P

Pamukçuoğlu, Merve 56, 287
Patır, Damla Çağla 164, 218, 305
Patır, Püsem 118, 291
Pavlopoulou, Athanasia 105
Payzın, Kadriye Bahriye 105
Pektaş, Gökhan 34
Pepeler, Mehmet Sezgin 115
Pınar, İbrahim Ethem 107, 118, 146, 178, 186
Pirinççi, Esra 248
Polat, Esra 254
Pour, Ludek 100, 157

Q

Quach, Hang 157

R

Radford, John 315
Ramadan, Ennur 235
Ramchandren, Radhakrishnan 315
Robak, Pawel 157
Romejko-jarosinska, Joanna 100
Rumeli, Şebnem 154
Rustamlı, Nıgar 198
Rustamlı, Nigar 275
Rustemov, Elvin 236

S

Sadri, Sevil 77, 132, 146
Safaei, Seyedehtina 125
Sağlam, Kerem 114
Sakcı, Elif 107, 284
Sakci, Elif 302
Sakçı, Elif 185
Salihoğlu, Ayşe 116, 121, 122, 147, 156, 160, 169, 171, 182, 186, 198, 239, 312, 314
Salim, Ozan 108, 203, 226, 267
Salim, Seçil 118, 126, 181, 280, 289
Salman, Serpil 166
Sanay, Duygu 215
Sancı, Tuba Özdemir 143
Sarbay, Hakan 220
Sarıfakıoğulları, Aliye Serpil 216, 217, 243, 247, 250, 289
Sarıtaş, Merve 172
Sarper, Meral 192
Savage, Kerry J. 315
Savani, Bipin 315
Savaş, Emine Merve 130, 131, 188, 215, 308
Saydam, Güray 107, 108, 109, 115, 118, 139, 164, 203, 236, 271, 273, 277, 283, 288, 297, 300, 304, 305
Sayılır, Hasan Özdek 245
Sayınalp, Nilgün 109
Sayın, Selim 192, 221, 223, 234, 268
Sayitoğlu, Müge 172, 173
Selim, Cem 100, 107, 161, 178, 259, 269
Serin, İstemi 101, 186, 187, 270, 281, 282, 283
Serin, Sinem 125
Seval, Güldane Cengiz 111, 113, 119, 120, 136, 152, 156, 184, 195, 209, 309
Sevgili, Bahar 297, 305
Sevindik, Ömür Gökmen 156, 186, 187, 247
Sezer, Sevilay 289
Sezgin, Aslıhan 275, 297
Shahab, Shabnam 269
Shehabi, Hajrije 247
Sin, Aytül Zerrin 218
Sincar, Şahin 220
Solmaz, Şerife 101, 168
Soyer, Nur 164, 190, 273, 297, 300
Soyer, Nur Akad 236, 271, 288, 304, 305
Soyer, Özge 146
Söker, Murat 104
Sönmez, Gülçin Miyase 111, 152, 186, 207, 309
Sönmez, Mehmet 115, 118, 203, 310, 311, 314
Spicka, Ivan 100
Straus, David J. 315
Subaşı, Merve Nur 298
Sudutan, Tuğçe 172
Sule, Neal 157
Sunguroğlu, Asuman 143
Susam, Derya 134
Suyanı, Elif 183
Suzuki, Kazuhito 157

Ş

Şahin, Fahri 164, 203, 236, 271, 273, 288, 300, 304, 305
Şahin, Handan Haydaroğlu 41, 214, 219
Şahin, Hazal 298
Şahin, İrem Nur 277
Şahin, Mustafa 285
Şahin, Osman 115, 187
Şahin, Sait Emir 137
Şahin, Sevde Yazıcı 112, 298
Şahin, Şifa 166
Şahin, Uğur 133, 170, 221
Şanlı, Hatice Erdi 111
Şanlı, Neslihan Mandacı 217
Şeker, Ömer 105, 112, 118, 166, 168, 201, 220, 237, 242, 245, 252
Şenel, Nazlı 271
Şenkal, Muhammed 302
Şen, Tuğba 309
Şimşek, Ayşe 262, 265
Şimşek, Fatma Tülin 265
Şimşek, Rıza 211

T

Tabak, Ömür 298
Takanlou, Leila Sabour 139
Takanlou, Maryam Sabour 139
Tanrıkulu, Funda Pepedil 109
Tan, Taner 174, 188, 199, 295, 301
Tanyıldız, Gülşah 144
Tanyıldız, Gülşah Oktay 103
Tanyıldız, Hikmet Gülşah 166
Tarkun, Pınar 112, 164, 179, 298
Tatlı, İmren 140
Tatonyan, Suzin 144
Tayfur, Kardelen 112
Tekbaş, Ali 214
Teke, Hava Üsküdar 175, 176, 238
Tekgündüz, Sibel Akpınar 80
Tekinalp, Atakan 9, 126, 132, 178, 215
Tekinhatun, Hülya Yilmaz 108
Tekin, Mehmet Gürhan 247
Tekin, Tuba Özkan 121, 122, 171, 304, 312
Tekkeşin, Funda 254, 280
Temiz, Fatma 181, 187, 203, 280, 289
Terzi, Hatice 107
Thota, Priya 150
Tiftik, Eyüp Naci 109, 154
Timur, Çetin 265
Tiryaki, Tarık Onur 118, 227, 229
Togay, Alper 123
Tombak, Anıl 109, 203
Topçu, Ahmet Umur 174, 188, 301

Topçuoğlu, Melih 265
Topçuoğlu, Pervin 111, 113, 119, 120, 136, 152, 195, 207, 209, 309
Toprak, Selami Koçak 108, 111, 113, 118, 119, 120, 126, 136, 152, 195, 203, 209, 309
Toptaş, Tayfur 100, 108, 126, 140, 181, 187, 203, 213, 249, 280, 289, 295, 309
Totur, Gülberat 193
Toylu, Aslı 231
Tozkır, Jülide 141
Töbü, Mahmut 164, 218, 273, 304, 305
Töret, Ersin 103
Trudel, Susanne 157
Tuğcu, Deniz 144, 166
Tuğlular, Ayşe Tulin 203, 289
Tuğlular, Ayşe Tülin 140, 181, 187, 213, 249, 280, 309
Tuğlular, Tülin 118, 126, 203
Tuncalı, Timur 138
Tuncel, Defne Ay 150
Tunç, Ali 312
Turgut, Burhan 115, 118, 194, 205
Turgutkaya, Atakan 180, 240, 241, 260, 266, 287, 288, 293
Turgut, Mehmet 107, 115, 118
Turhan, Ayşe 175
Turkkan, Emine 204
Türker, Yaşar 213
Tüzün, Betül Kübra 107, 118, 300, 305

U

Uç, Ceren 171
Uçucu, Süheyl 200
Uğurlar, Doğa 303
Uğur, Mehmet Can 101, 146
Ulusoy, Emel 148
Ulusoy, Yusuf 299
Urlu, Selin Merih 100, 132, 133, 170, 221
Usluoğlu, Yılmaz 277
Usta, Tuğba 302
Uygun, Kübra Yel 115
Uygunoğlu, Uğur 304
Uygun, Vedat 103, 134, 153
Uysal, Ayşe 118, 132
Uzay, Ant 156
Uzer, Evren 197

Ü

Ülküden, Burcu 115
Ümit, Elif G 118, 299
Ümit, Elif G. 146
Ümit, Elif Gülsüm 109, 141
Ünal, Ali 107, 115, 132, 203, 217, 233
Ünal, Selma 103, 154
Ünal, Sercan 118
Ünal, Serkan 132
Ünal, Şule 103, 130
Ündar, Bülent 112, 166, 168, 201, 237
Ündar, Levent 226, 267
Üner, Ayşegül 162
Ünsal, Şerife Emre 233
Ünüvar, Ayşegül 144, 166
Üre, Ümit Barbaros 174, 188
Ürün, Veysel 139
Üzel, Hülya 104

V

Veznikli, Mert 197
Vorobyev, Vladimir 157
Vorobyev, Vladimir I 100
Vural, Ece 184, 226
Vural, Filiz 164, 190, 273, 275, 288, 304, 305

Y

Yağcı, Abdullah Münci 131
Yağcı, Münci 215
Yakıcıer, Cengiz 174
Yalçınkaya, İsa 283
Yalçın, Koray 134, 153
Yalçın, Özlem 197
Yalman, Nevin 265
Yaman3, Banu 277
Yaman, Samet 146, 178, 271
Yanaşma, Zeki Burak 281
Yanık, Ahmet Mert 181, 213, 249, 280, 289, 309
Yaralı, Hüsniye Neşe 143
Yaralı, Neşe 104
Yararbaş, Kanay 194
Yavaşoğlu, Filiz 107, 175, 176, 203, 238
Yavaşoğlu, İrfan 100, 101, 109, 118, 180, 240, 241, 260, 266, 287, 288, 293
Yavuz, Aylin Fatma 201
Yavuz, Boran 201, 237
Yavuz, Ebru Kavak 248
Yavuz, Gül 101
Yavuz, Şeyma 197, 230
Yazıcı, Büşra Ateş 176
Yazıcı, Sevde Şahin 164
Yeğen, Gülçin 172, 302
Yeğen, Zafer Serenli 100
Yeğin, Zeynep Arzu 131, 188, 215
Yenerel, Mustafa Nuri 185, 203, 228
Yeral, Mahmut 190
Yesiralioğlu, Birsen Sahip 286
Yeşilipek, Akif 134, 153
Yetikcan, Merve Sancar 212
Yıkılmaz, Aysun Şentürk 100, 107
Yıkmaz, Şebnem 104
Yıldırım, Bilal 253
Yıldırım, Fatma Tuba 104
Yıldırım, Mehmet Emin 140
Yıldırım, Mihriban 187, 212, 217, 233
Yıldırım, Murat 115, 192, 223, 268
Yıldız, Abdulkerim 271
Yıldız, Abdülkerim 101, 118, 146, 178
Yıldız, Damla 283
Yıldızhan, Esra 178
Yıldız, İpek 132
Yıldız, Jale 130, 231, 257, 261
Yıldız, Oğuzhan 215
Yıldız, Serdar 125
Yıldız, Şeyma 107, 131, 188, 215
Yılmaz, Aslı Turgutoğlu 295
Yılmaz, Asu Fergün 140, 181, 187, 203, 213, 249, 280, 289, 293, 309
Yılmaz, Barış 104
Yılmaz, Bircan 105
Yılmazer, Ali 305
Yılmaz, Fatma 177
Yılmaz, Fergün 126
Yılmaz, Güven 146
Yılmaz, Hülya 130
Yılmaz, Hüseyin 115
Yılmaz, Mehmet 203
Yılmaz, Münevver İrem Kök 131
Yılmaz, Nisel 123
Yılmaz, Seda 294
Yılmaz, Sema 280
Yılmaz, Şebnem 81, 148, 193, 204
Yılmaz, Umut 314
Yılmaz, Yasin 144
Yiğit, Ayşe 222
Yiğitbaşı, Ahmet 299
Yirmibeş, Seren 194
Yolcu, Alkım 101
Yolcu, Bahadır Selman 116
Yozgat, Ayça Koca 11
Yön, Merve Ecem Erdoğan 100, 118
Yurttaş, Nurgül Özgür 275, 297
Yücel, Elçin Erdoğan 123, 201, 237
Yücel, Emine Hande 148
Yücel, Orhan Kemal 75, 226, 267
Yücesu, Elif 289
Yüksekli, Dila Elifsu 126
Yüksel, Faize 123
Yüksel, Mehtap Eğrilmez 190
Yüksel, Meltem Kurt 101, 111, 113, 115, 119, 120, 128, 136, 152, 156, 195, 205, 209, 262, 309
Yüksel, Merve 136
Yüksel, Seher 107, 138
Yüksel, Şerife Emre 186
Yüzügüldü, Resmiye Irmak 305

Z

Zengin, Buğse Güleç 121, 122, 171, 253, 312
Zengin, Haydar 178, 234, 268
Zengin, Özge S 144
Zhexengul, Sandugash 134
Zhou, Xiaoou L. 157
Zhumatayev, Suleimen 134
Zomas, Athanasios 315
Zulfalıyeva, Guldana 198